



8.ª EDICIÓN

**ENDOCRINOLOGÍA
GINECOLÓGICA
CLÍNICA Y
ESTERILIDAD**

**MARC A. FRITZ
LEON SPEROFF**

booksmedicos.org



Wolters Kluwer
Health

**Lippincott
Williams & Wilkins**

ENDOCRINOLOGÍA GINECOLOGICA CLÍNICA Y ESTERILIDAD

8th Edition

Editors

Marc A. Fritz M.D.

The University of North Carolina at Chapel Hill

Leon Speroff M.D.

Oregon Health & Science University

2012

Lippincott Williams & Wilkins

530 Walnut Street, Philadelphia, PA 19106 USA

978-84-96921-97-9

978-0-7817-7968-5

Av. Carrilet n.º 3, Edifici D

Ciutat de la Justícia

08902 L'Hospitalet de Llobregat

Barcelona (España)

Tel.: 93 344 47 18

Fax: 93 344 47 16

e-mail: lwvespanol@wolterskluwer.com

Traducción y revisión Celer Soluciones, s.l.

M. Jesús del Sol Jaquotot Licenciada en Medicina y Cirugía

Se han adoptado las medidas oportunas para confirmar la exactitud de la información presentada y describir la práctica más aceptada. No obstante, los autores, los redactores y el editor no son responsables de los errores u omisiones del texto ni de las consecuencias que se deriven de la aplicación de la información que incluye, y no dan ninguna garantía, explícita o implícita, sobre la actualidad, integridad o exactitud del contenido de la publicación. Esta publicación contiene información general relacionada con tratamientos y asistencia médica que no debería utilizarse en pacientes individuales sin antes contar con el consejo de un profesional médico, ya que los tratamientos clínicos que se describen no pueden considerarse recomendaciones absolutas y universales.

El editor ha hecho todo lo posible para confirmar y respetar la procedencia del material que se reproduce en este libro y su copyright. En caso de error u omisión, se enmendará en cuanto sea posible. Algunos fármacos y productos sanitarios que se presentan en esta publicación sólo tienen la aprobación de la Food and Drug Administration (FDA) para un uso limitado al ámbito experimental. Compete al profesional sanitario averiguar la situación de cada fármaco o producto sanitario que pretenda utilizar en su práctica clínica, por lo que aconsejamos la consulta con las autoridades sanitarias competentes.

Derecho a la propiedad intelectual (C. P. Art. 270)

Se considera delito reproducir, plagiar, distribuir o comunicar públicamente, en todo o en parte, con ánimo de lucro y en perjuicio de terceros, una obra literaria, artística o científica, o su transformación, interpretación o ejecución artística fijada en cualquier tipo de soporte o comunicada a través de cualquier medio, sin la autorización de los titulares de los correspondientes derechos de propiedad intelectual o de sus cesionarios.

Reservados todos los derechos.

Copyright de la edición en español © 2012 Wolters Kluwer Health España, S.A., Lippincott Williams & Wilkins ISBN edición española: 978-84-96921-97-9

Edición española de la obra original en lengua inglesa *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*, 8th edition, de Marc A.

Fritz y Leon Speroff, publicada por Lippincott Williams & Wilkins.

© 2011 by LIPPINCOTT WILLIAMS & WILKINS, a WOLTERS KLUWER business

© 2005 by Lippincott Williams & Wilkins

530 Walnut Street

Philadelphia, PA 19106 (USA)

351 West Camden Street

Baltimore, MD 21201

ISBN edición original: 978-0-7817-7968-5

Composición: Servei Gràfic NJR, S.L., Barcelona

Impresión: R.R. Donnelley-Shenzhen

Impreso en China

Prefacio

Hace 38 años, iba andando por uno de los pasillos de Yale cuando me encontré a Bob Glass que se dirigía hacia mí. Se detuvo y dijo, «Nate (Nathan Kase) y yo estamos escribiendo un libro. ¿Te interesa colaborar con nosotros?» «¡Por supuesto!» dije, y un año después apareció la primera edición de nuestro libro, mecanografiado por mí en una máquina de escribir portátil Royal, con 273 páginas y un precio de 17 dólares. No hace mucho tiempo, hablando con uno de mis compañeros, mencioné que acababa de ver la primera edición de nuestro libro y que me pareció como una cartilla de las que se usan en primaria. Él me miró a los ojos y dijo, «¡Por eso me gustaba!»

Muchos años y varias ediciones después, estaba yo en una esquina de Nueva York esperando para cruzar la calle. De repente, una idea me sacudió como una descarga. Me dejó inmóvil en la esquina y, cuando el semáforo cambió, todo el mundo cruzó menos yo. La idea era: Qué obligación tan enorme es que en nuestro libro no haya nada que pueda llevar a la asistencia inadecuada de una paciente. ¡Había que hacerlo bien!

¿Cómo llegué aquí? Mis abuelos, mi padre y mi tío eran campesinos de las montañas de Macedonia, en la frontera norte de Grecia. Un día de 1911 mi abuelo se fue y desapareció. Durante los siguientes 10 años, el pueblo ayudó a mi abuela a sacar adelante a sus dos hijos. Un día de 1921, mi abuela recibió un telegrama escrito a mano por mi abuelo, que decía: «Estoy en Sofía, Bulgaria. Ven y reúnete conmigo.» Durante esos 10 años había estado en Estados Unidos, trabajando en la construcción del ferrocarril.

No envió dinero alguno. Mi abuela y sus dos hijos anduvieron 320 kilómetros hasta llegar a Bulgaria. No fue tan difícil como suena, porque aunque caminaron durante 2 meses de pueblo en pueblo, sus habitantes les proporcionaron alimentos y un lugar donde dormir. Encontraron a mi abuelo en un hotel, con miles de dólares ahorrados de su trabajo en América. La idea era comprar una granja, pero de algún modo les estafaron la mitad del dinero y no consiguieron nada a cambio. Mi padre, que tenía entonces 18 años, dijo, «Si puedes ganar tal cantidad de dinero en América, vamos».

Llegaron a través de Ellis Island a Ohio, donde un buen amigo de la familia había encontrado un trabajo para mi abuelo en la fábrica de acero de Lorain. Con el dinero que les quedaba, compraron una granja de 10 hectáreas. En esa granja pasé mis primeros años, hablando macedonio y poco inglés.

En este momento, se está usted preguntando, «¿Qué objeto tiene contar esta historia?» El objeto es que si me hubiera dicho cuando yo era un niño cómo cambiaría mi vida, nunca le hubiera creído. Si me hubieran dicho que algún día estaría escribiendo un prefacio para la 8.^a edición de un voluminoso libro médico, no lo hubiera creído. Por los primeros años de mi vida, nunca di nada por sentado. Valoro profundamente todo lo que ha sucedido a lo largo de mi carrera, especialmente este libro.

Durante muchos años y a través de múltiples ediciones en once idiomas, este libro ha abierto puertas y nos ha permitido a mí y mi familia hacer amigos en numerosos países. Estoy muy agradecido por una experiencia que siempre ha sido emocionante y edificante.

Ya es momento de pasar el relevo. Marc Fritz llegó a Oregón en 1981 para formarse en endocrinología de la reproducción. Pronto le pedí a Marc que escribiera una revisión sobre la regulación del ciclo menstrual. Cuando terminó, dejó el manuscrito en el buzón de mi consulta un viernes por la tarde, cuando yo no estaba, previendo una «destrucción» crítica de su trabajo. No tuvo que esperar mucho. Le

llamé ese domingo por la tarde, pero con un mensaje que él no esperaba. Le felicité por el trabajo y de lo impresionado que estaba por su capacidad para articular el conocimiento científico de un modo tan claro y conceptual. Algunas de las frases que escribió permanecen en el capítulo 6.

Este libro quizás sea la única obra médica que queda de este tamaño escrita por un solo autor, razón por la que el estilo de la redacción es uniforme de principio a fin. Y el estilo ha sido siempre un factor importante de su éxito, que ha evitado la jerga médica y que nunca temió establecer conclusiones médicas importantes y recomendaciones basándose en los conocimientos médicos actualizados. Marc Fritz y yo hemos sido buenos amigos desde 1981, y sus escritos me demostraron que me iguala en su compulsión por hacerlo bien y sus esfuerzos por ser clínicamente fiable. Por estos motivos, Marc era una elección natural y obvia para convertirse en el autor senior de este libro.

Actualmente soy profesor emérito, conduzco un tractor, practico tranquilamente el béisbol, pesco con mosca y sigo escribiendo. Os deseo a todos una buena salud, y una vida feliz y gratificante.

Leon Speroff
Portland Oregón

Hace 29 años, se inició mi período de formación en endocrinología de la reproducción con Leon Speroff. Era el primer alumno de Leon, y llegué a Portland, Oregón, en 1981, impaciente, excitado y con determinación. Los siguientes dos años moldearon y dieron forma, en muchos aspectos, a todo lo que ha venido después.

El relato de Leon sobre el primer manuscrito que escribí como residente es bastante real. Cuando recibí el encargo, me sentí de nuevo ansioso, excitado y con determinación, pero también con dudas. Pasé innumerables horas buscando entre las estanterías y copiando artículos en la biblioteca médica, organizando y resumiendo la bibliografía en fichas de 4 × 6, y mecanografiando el artículo en una máquina de escribir portátil Underwood en la mesa de la cocina. Eché el resto con el encargo asignado, pero no estaba totalmente seguro de que fuera lo suficientemente bueno. Cuando salió aquella revisión sobre el ciclo menstrual, publicada como artículo de *Modern Trends in Fertility and Sterility* en 1982, se convirtió en la base de una amistad para toda la vida.

Durante mi período de residencia, este libro (entonces en su 2.^a edición, con un total de 433 páginas) fue una compañía constante. Lo leí y releí desde la cubierta a la contracubierta, y en sus páginas encontré mi pasión, el trayecto de mi carrera y a mi profesor. Si me hubieran dicho entonces que algún día estaría escribiendo un prefacio para la 8.^a edición de esta obra, no lo hubiera creído. En los años que siguieron a mi formación en Oregón me convertí en un compañero de cada edición de las posteriores. Para mí, leer el libro era lo más parecido a tener una conversación con Leon, o igual que escucharle en una conferencia; siempre claro, lógico y práctico, con un toque personal.

Cuando Leon me invitó a ser coautor de la 7.^a edición del libro, sentí muchas de las mismas emociones que tuve cuando estaba preparando aquel primer manuscrito como residente; era natural. Fue un placer trabajar juntos de nuevo preparando la edición anterior y ésta que nos ocupa. Me siento verdaderamente honrado por llegar a ser el autor senior de este libro y por encargarme de su futuro. Soy consciente de la responsabilidad y agradezco enormemente la oportunidad. Comprensiblemente, Leon lo considera la entrega de un relevo y, para mí, naturalmente, es como cerrar un círculo perfecto.

Marc A. Fritz

Chapel Hill, North Carolina

P.S.: los colores de la cubierta de la 8.^a edición en inglés son los de la Universidad de Tulane. El símbolo de la cubierta es la Estrella de Macedonia de la época de Filipo de Macedonia y Alejandro Magno.

```
GCAGCCGTATTTCTACTGCGACGAGGAG
GAGAACTTFRITZCTCTACCAGCAGCAG
AGCGAGCTSPEROFFAGCCCCGGCGCC
CAGGGATATCTGGAAGAAATTGAGGCT
CTGCCGCCCTGTCCCTAGCTGCGACGAG
```

Herramientas de imágenes

Evidentemente, la secuencia de ADN anterior es un mutante. Sin embargo, el hecho de que podamos identificar que este criptograma es una secuencia nucleotídica y diagnosticar un cambio mutante pone de manifiesto el increíble avance experimentado en el conocimiento de la biología humana. La biología molecular es la subespecialidad de la ciencia que estudia la estructura y la función del genoma, es decir, el conjunto total del ADN (ácido desoxirribonucleico), la macromolécula que contiene toda la información hereditaria.

El monje austriaco Gregor Mendel pasó mucho tiempo de su vida monacal estudiando su huerto de guisantes y fue el primero que expresó los principios de la herencia en la década de 1860. Describió los rasgos dominante y recesivo, y las «leyes» de la transmisión que rigen la herencia homocigótica y heterocigótica de estos rasgos. Las teorías de Mendel permanecieron ocultas hasta 1900, año en que se descubrieron. Por desgracia, Mendel falleció 16 años antes de que se reconociera su trabajo. Sin embargo, ¡cuánto hemos avanzado en sólo 150 años, principalmente en los últimos 50!

En 1903 se propuso el emparejamiento y la separación de los cromosomas durante la división celular, pero hubo que esperar hasta 1946 para que Edward Tatum y Joshua Lederberg, de la Universidad de Yale, demostraran con bacterias que el ADN portaba información hereditaria. James Watson y Francis Crick, que trabajaban en los Cavendish Laboratories de Cambridge, propusieron en 1953 la estructura del ADN creando un modelo basado en los parámetros que Maurice Wilkins y Rosalind Franklin habían obtenido mediante cristalografía de rayos X. Crick, Watson y Wilkins recibieron el premio Nobel en 1962; Franklin falleció en 1958, y este galardón no se otorga a título póstumo.

En la replicación del ADN participan numerosos sistemas enzimáticos. La ADN polimerasa se aisló en 1958, y la polimerasa del ácido ribonucleico (ARN), en 1960. En 1978 Werner Arber, Hamilton Smith y Daniel Nathans recibieron el premio Nobel por su descubrimiento, en la década de 1960, de la acción enzimática en el empalme o el corte del ADN. El uso de las enzimas ligasa y endonucleasa de restricción permitió producir moléculas de ADN recombinante, hito logrado por Paul Berg en la Universidad de Stanford en 1972.

E. M. Southern, de la Universidad de Edimburgo, desarrolló en 1975 la técnica para transferir ADN de geles de agarosa a filtros de nitrocelulosa, lo que permite unir fragmentos de ADN a sondas de ARN radiomarcadas y, por lo tanto, aislarlos. La clonación de genes o de fragmentos de ADN fue el resultado de un descubrimiento decisivo: la posibilidad de introducir en bacterias plásmidos que portan moléculas de ADN exógeno, lo que culminó en la replicación del ADN exógeno.

El genoma es el conjunto completo de ADN de un organismo. Un gen es una región contigua de ADN que puede codificar un producto proteico y contiene secuencias reguladoras que regulan su expresión. Se necesitaba un neologismo para designar el estudio de las funciones e interacciones de todos los genes del genoma, y en 1987 se acuñó el término «genómica», a partir de una publicación con el mismo nombre.

Hemos entrado en la era de la biología molecular. En poco tiempo los problemas endocrinos se explicarán, se diagnosticarán y se tratarán a nivel molecular. En breve, los análisis hormonales tradicionales no serán más que una práctica médica del pasado. El poder de la biología molecular nos alcanzará a todos, y a lo largo de este libro se percibirán las numerosas contribuciones de la biología molecular. Pero, por desgracia, la biología molecular habla su propio idioma, un idioma que es casi incomprensible para los no iniciados. En este capítulo queremos ofrecer una introducción a la medicina molecular.

Comenzar un libro clínico con un capítulo sobre biología molecular y otro sobre bioquímica no hace más que recalcar que el juicio clínico competente se funda en un trabajo preliminar de conocimientos básicos. Por otra parte, la práctica clínica no exige un dominio técnico y complejo de una ciencia básica. Por tanto, la finalidad de estos dos primeros capítulos no es presentar un curso intensivo de una ciencia básica, sino repasar los principios más importantes y la información necesaria para desarrollar los conceptos clínicos y fisiológicos que deben seguirse. También pretendemos que en estos capítulos se puedan consultar ciertos detalles que a todos nos cuesta trabajo recordar.

Los cromosomas

Los seres humanos somos *eucariotas*, organismos que tienen células con un núcleo verdadero delimitado por una membrana nuclear y que se reproducen por mitosis. Las bacterias son *procariotas*, organismos que carecen de un núcleo verdadero y que se multiplican mediante división celular. Con la excepción del ADN del interior de las mitocondrias, todo nuestro ADN está «empaquetado» en un núcleo rodeado de una membrana nuclear. Se cree que las mitocondrias descienden de bacterias primitivas absorbidas por nuestros ancestros, y que todavía contienen genes importantes. Dado que los óvulos son ricos en mitocondrias, las enfermedades debidas a los genes mitocondriales (p. ej., la neuropatía óptica de Leber) son transmitidas por la madre. Las mitocondrias del espermatozoide se eliminan durante la fecundación.

Los cromosomas son paquetes de material genético formados por una molécula de ADN (que contiene muchos genes) a la que se une un gran número de proteínas que mantienen la estructura del cromosoma y participan en la expresión génica. Las células somáticas humanas contienen 46 cromosomas: 22 pares de autosomas y un par de cromosomas sexuales. Todas las células somáticas son diploides, es decir, tienen 23 pares de cromosomas. Sólo los gametos son haploides, ya que tienen 22 cromosomas autosómicos y uno sexual. El tamaño de los cromosomas varía entre los 50 millones y los 250 millones de pares de bases. El cromosoma 1 contiene casi todos los genes (2 968) y el cromosoma Y tiene el número menor (231). Todos constan de una porción más estrecha denominada centrómero, que divide el cromosoma en dos brazos, el brazo corto p y el brazo largo q. Los dos miembros de cada par de autosomas son homólogos, de forma que cada uno de ellos deriva de un progenitor. El número de cromosomas no indica el grado de sofisticación y complejidad evolutivas; ¡el perro tiene 78 cromosomas y la carpa, 104!

Un gen es una unidad de ADN dentro de un cromosoma que puede activarse para transcribir un ARN específico. La localización de un gen en un cromosoma concreto se denomina locus. Al existir 22 pares de autosomas, casi todos los genes también son pares. Estos pares son homocigóticos cuando se parecen y heterocigóticos cuando son distintos. Sólo el 2 % del genoma humano está formado por genes que codifican la síntesis de proteínas. En 1952, Alfred Hershey y Martha Chase confirmaron que el ADN es la fuente de la transmisión genética. Su informe se hizo famoso como el «experimento de la batidora», en el que el ADN marcado de bacteriófagos infectó bacterias y la agitación de la batidora separó las partículas de los fagos, demostrando que el marcador radioactivo se encontraba únicamente en las células bacterianas.

El cariotipo humano habitual es una imagen que presenta los cromosomas distribuidos en pares, obtenida normalmente después aplicar tratamiento proteolítico y tinción de Giemsa para producir patrones característicos de formación de bandas, lo que permite elaborar un plano útil para su localización. Con la tinción, cada brazo se divide en regiones y cada región en bandas que se numeran desde el centrómero hacia el exterior. Para designar un punto determinado en un cromosoma se sigue este orden: número del cromosoma, símbolo del brazo (p indica el brazo corto y q el brazo largo), número de la región y número de la banda. Por ejemplo, 7q31.1 es la localización del gen de la fibrosis quística.

Mitosis

Todos los eucariotas, desde las levaduras hasta los seres humanos, experimentan un tipo similar de división y multiplicación celulares. La división nuclear de todas las células somáticas se denomina mitosis, y durante este proceso cada cromosoma se divide en dos. Para que el crecimiento y el desarrollo sean normales, es necesario que toda la información del genoma se reproduzca fielmente en todas las células.

La mitosis consta de las siguientes fases:

Interfase

Durante esta fase, tiene lugar toda la actividad normal de la célula, salvo la división activa. En ella es posible ver el cromosoma X inactivo (corpúsculo de Barr o cromatina sexual) en las células femeninas.

Profase

Cuando comienza la división, los cromosomas se condensan y las dos cromátides se hacen visibles. La membrana nuclear desaparece. El

centríolo es un orgánulo fuera del núcleo que forma los husos para la división celular; el centriolo se duplica, y cada centriolo resultante migra a un polo opuesto de la célula.

Metafase

Los cromosomas migran al centro de la célula, formando una línea denominada plano ecuatorial. La condensación de los cromosomas es máxima en esos momentos. Se forma el huso mitótico, que consiste en microtúbulos de proteínas que parten de los centriolos de manera radial y se unen a los centrómeros.

Anafase

Se produce la división en el plano longitudinal de los centrómeros. Las dos nuevas cromátides se trasladan a lados opuestos de la célula atraídas por la contracción de los husos.

Telofase

Comienza la división del citoplasma en el plano ecuatorial y finaliza con la formación de dos membranas celulares completas. Los dos grupos de cromosomas están rodeados por membranas nucleares que forman nuevos núcleos. Cada cadena de ADN constituye una plantilla que sirve para duplicar el contenido de ADN de la célula.

Meiosis

La meiosis es la división celular en la que se forman los gametos, cada uno con un número haploide de cromosomas. La meiosis tiene dos fines: la **reducción** del número de cromosomas y la **recombinación** para transmitir información genética. En la meiosis I, los cromosomas homólogos se emparejan y se separan. La meiosis II es similar a la mitosis, pues los cromosomas ya divididos se escinden y segregan formando nuevas células.

Primera división meiótica (meiosis I)

Profase

Leptoteno: Condensación de los cromosomas.

Cigoteno: Emparejamiento de cromosomas homólogos (sinapsis).

Paquiteno: Cada pareja de cromosomas aumenta de espesor y forma cuatro cadenas. En esta etapa puede producirse el **entrecruzamiento** o **recombinación** (intercambio de ADN de segmentos homólogos entre dos de las cuatro cadenas). Los quiasmas son los lugares de contacto donde se producen (y se visualizan) los entrecruzamientos. Este movimiento de bloques de ADN es un método para crear diversidad genética. Por otra parte, la inserción de secuencias durante la gametogénesis puede provocar enfermedades genéticas. La recombinación transposicional, que utiliza enzimas que reconocen secuencias específicas de nucleótidos, permite la inserción de un elemento genético en cualquier región de un cromosoma. Se trata de un método empleado por los virus (como el virus de la inmunodeficiencia humana) para transformar las células hospedadoras.

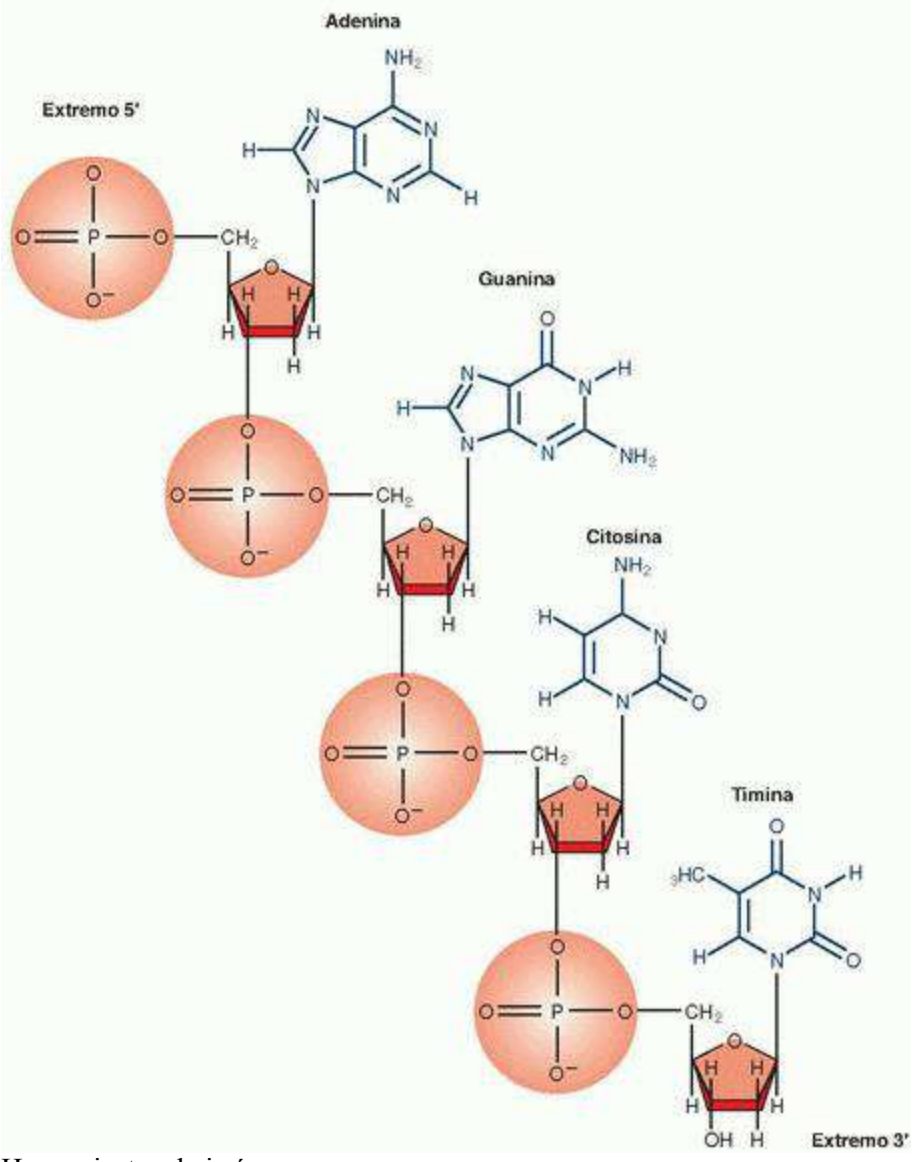
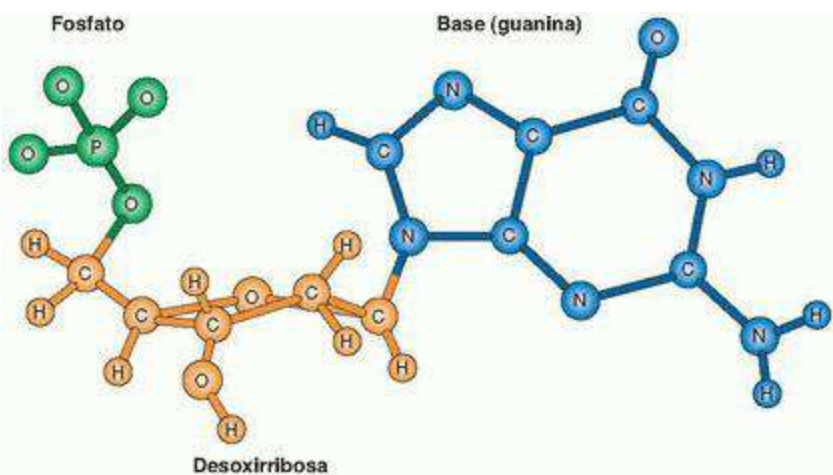
Diploteno: Separación longitudinal de cada cromosoma.

Metafase, anafase y telofase de la meiosis I

La membrana nuclear desaparece y los cromosomas se mueven hacia el centro de la célula. Un miembro de cada pareja se dirige a cada polo y las células se dividen. La meiosis I se denomina a menudo división reductora porque cada producto nuevo tiene ahora el número haploide de cromosomas. Durante la primera división de la meiosis tiene lugar la herencia mendeliana. Los entrecruzamientos que se producen antes de la metafase dan como resultado nuevas combinaciones de material genético, tanto favorables como desfavorables.

Segunda división meiótica (meiosis II)

La segunda división se produce después de la primera y en ella no se replica el ADN. En el ovocito, la meiosis II comienza después de la fecundación. El resultado final es la producción de cuatro células haploides.



Herramientas de imágenes

[Volver al principio](#)

Estructura y función del ADN

El ADN es el material de los genes encargado de codificar el mensaje genético que se transmite a través de proteínas concretas. Por tanto, es la molécula más importante de la vida y el mecanismo fundamental para la evolución. Los genes son fragmentos de ADN que codifican proteínas específicas, junto con las secuencias flanqueadoras e intercaladas que actúan controlando y regulando las funciones. Cada molécula de ADN consta de un esqueleto de desoxirribosa, es decir, grupos repetidos idénticos del azúcar desoxirribosa unidos

mediante enlaces fosfodiéster. Cada desoxirribosa se une por orden (lo que le confiere individualidad y especificidad) a una de las cuatro bases nitrogenadas:

Una purina: adenina o guanina.

Una pirimidina: timina o citosina.

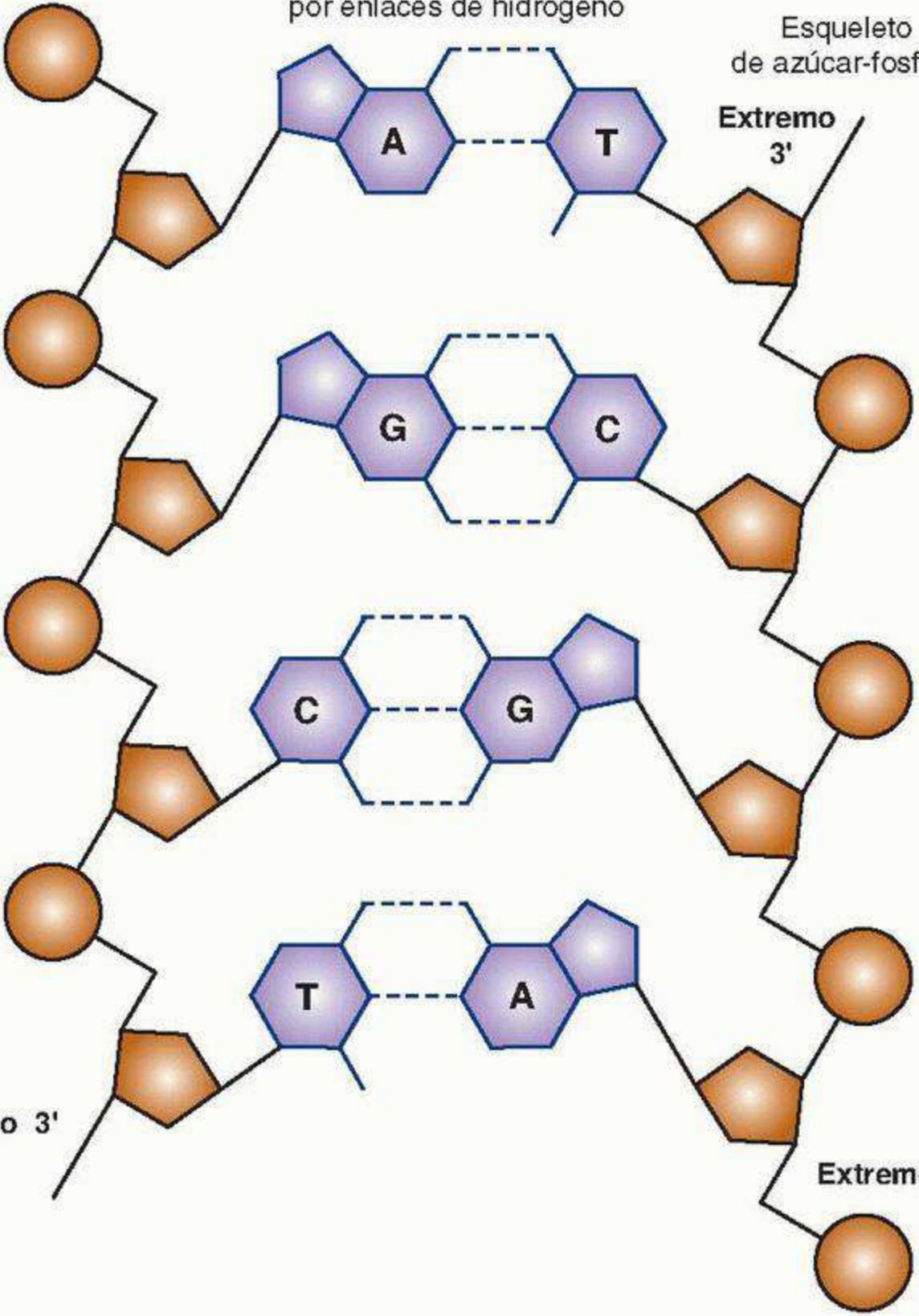
Los nucleótidos son los «elementos» básicos con los que se construye el ADN. Constan de tres elementos principales: desoxirribosa (un azúcar), un grupo fosfato y una base nitrogenada. Los enlaces fosfato-azúcar son asimétricos; el fósforo se une al carbono 5 de un azúcar y al carbono 3 del azúcar siguiente. Por lo tanto, un extremo es el 5' (5 prima) y el otro es el 3' (3 prima). Por convención, el ADN y sus secuencias nucleotídicas se escriben de izquierda a derecha, del extremo 5' al extremo 3', la dirección que sigue el proceso de transcripción. El extremo 5' da lugar a la formación del extremo amino de la proteína, mientras que el extremo 3' forma el extremo carboxilo.

Extremo 5'

Bases nitrogenadas emparejadas por enlaces de hidrógeno

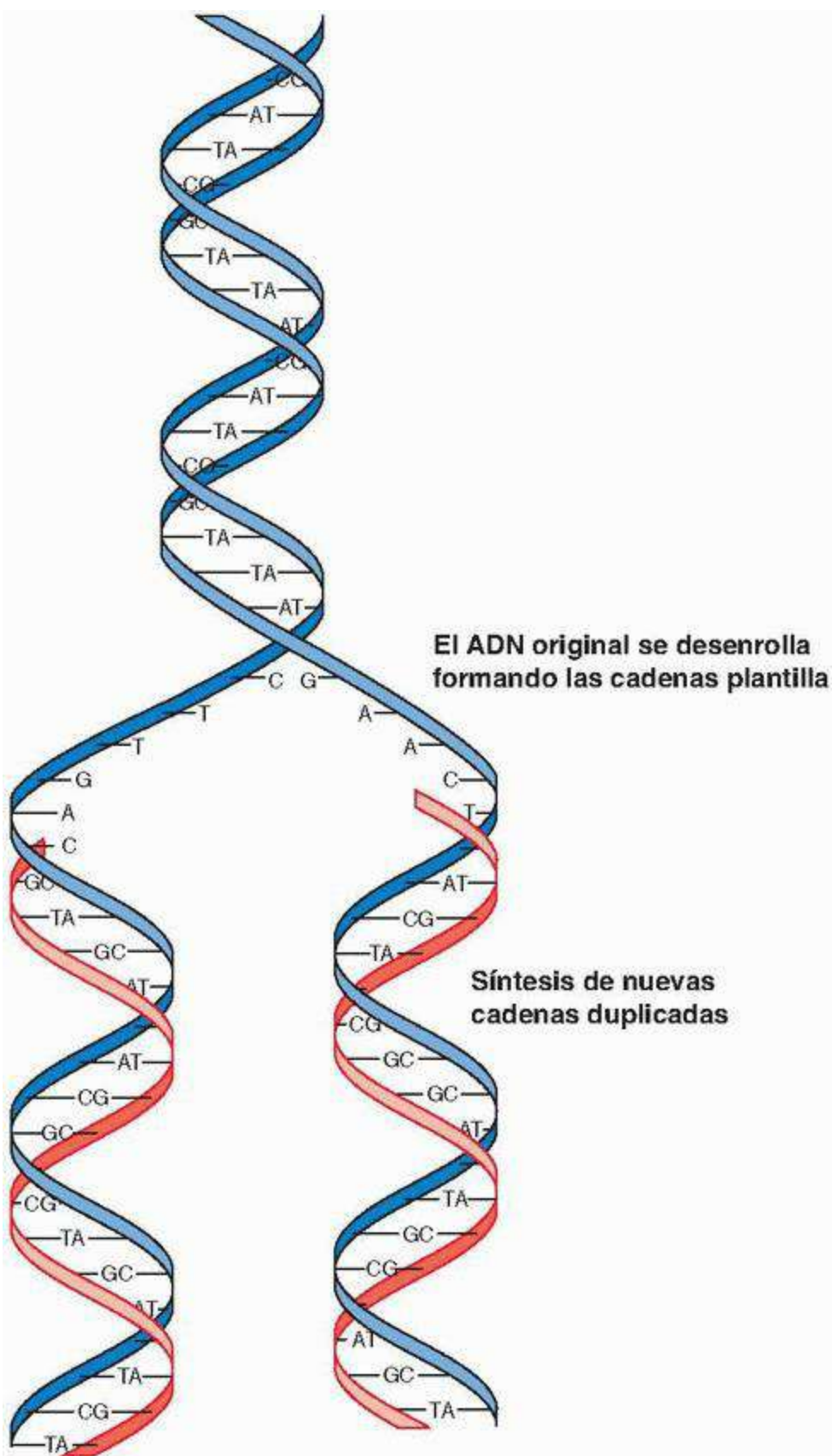
Esqueleto de azúcar-fosfato

Extremo 3'



Extremo 3'

Extremo 5'



Herramientas de imágenes

El ADN consta de dos cadenas de desoxirribosa enrolladas una alrededor de la otra en el sentido de las agujas del reloj formando una doble hélice; las bases nitrogenadas ocupan la parte interior y se emparejan mediante enlaces de hidrógeno: la adenina con la timina y la citosina con la guanina. El ARN se diferencia del ADN en que sólo tiene una cadena, su molécula de azúcar es la ribosa y tiene uracilo en lugar de timina. Phoebus Levene, un inmigrante ruso en Estados Unidos que trabajó en el Rockefeller Institute of Medical Research desde 1905 hasta su muerte en 1940, identificó los componentes del ADN (al descubrir y asignar un nombre a los azúcares ribosa y desoxirribosa) y fue el primero en sugerir la estructura nucleotídica, investigación que proporcionó las bases para la posterior descripción de la importancia del ADN.

¿Cómo es posible que el ADN de una célula, que cuando se estira totalmente mide casi dos metros de longitud, quepa en la célula?

Watson y Crick resolvieron este problema cuando propusieron que formaba una hélice bicatenaria muy enrollada: la doble hélice. Al igual que el centímetro es una de las unidades para medir la longitud, el par de bases (pb) es la unidad que se usa para medir el ADN. El par de bases puede ser adenina-guanina o citosina-timina, de forma que el nucleótido de una cadena se empareja con el de la otra cadena que tiene enfrente. Así pues, un fragmento de ADN se mide por el número de pares de bases, por ejemplo, un fragmento de 4 800 pb (un fragmento de 4,8 kb). Se calcula que tenemos 3 200 millones de pb de ADN, y sólo una pequeña parte de ellas codifican las proteínas.

El ADN del interior de las células no es una molécula desnuda. Las cadenas nucleotídicas se enrollan alrededor de un núcleo de proteínas (histonas) formando un nucleosoma. Los nucleosomas se condensan en muchas bandas, que son las que se identifican en los cariotipos. Esta condensación es otro mecanismo importante para poder empaquetar la larga estructura del ADN en una célula. Otras muchas proteínas se asocian al ADN, algo importante tanto para su estructura como para su función.

El proceso de replicación del ADN comienza con la separación de la doble cadena helicoidal del ADN, iniciada en varios pasos por acción enzimática. Conforme el ADN original se desenrolla formando las cadenas plantilla, la ADN polimerasa cataliza la síntesis de las nuevas cadenas duplicadas, que vuelven a formar una doble hélice con cada una de las cadenas originales (lo que se denomina replicación). Por consiguiente, cada molécula hija contiene una de las cadenas originales. Se calcula que la molécula de ADN original presente en el cigoto fecundado debe copiarse aproximadamente 10^{15} veces durante la vida de un ser humano. La rapidez y la exactitud son dos requisitos esenciales. Esta precisión unida a los sistemas de corrección de errores hace que los errores que afectan a la función de la proteína del gen sean muy raros.

<i>Aminoácido</i>	<i>Abreviatura de tres letras</i>	<i>Letra</i>
Glicina	Gli	G
Alanina	Ala	A
Valina	Val	V
Isoleucina	Ile	I
Leucina	Leu	L
Serina	Ser	S
Treonina	Tre	T
Prolina	Pro	P
Ácido aspártico	Asp	D
Ácido glutámico	Glu	E
Lisina	Lis	K
Arginina	Arg	R

Asparagina	Asn	N
Glutamina	Gln	Q
Cisteína	Cis	C
Metionina	Met	M
Triptófano	Trp	W
Fenilalanina	Fen	F
Tirosina	Tir	Y
Histidina	His	H

La **homeosecuencia** es una secuencia de ADN, muy bien conservada a lo largo de la evolución, que codifica una serie de 60 aminoácidos denominada homeodominio. Las proteínas del homeodominio actúan como factores de transcripción uniéndose al ADN. La homeosecuencia influye en funciones específicas de los tejidos que son esenciales para el crecimiento y el desarrollo del embrión.

Genoma humano

El genoma de cada especie consta del conjunto completo de secuencias de ADN de todos los cromosomas. En cada genoma humano haploide hay casi 3 000 millones de pares de bases; el ADN bicatenario helicoidal se compone de 6 000 millones de nucleótidos y, según los cálculos, de entre 20 000 y 25 000 genes, que es la unidad funcional de información hereditaria más pequeña. Los genes representan sólo alrededor del 2 % del ADN humano. Aunque a primera vista parece sumamente complejo, todo el lenguaje genético se escribe con sólo cuatro letras: A, C, G y T (U en el caso del ARN). Además, este lenguaje se limita a palabras de 3 letras: los codones. Por último, todo el mensaje genético está fragmentado en los 23 pares de cromosomas. A partir de los cuatro nucleótidos, tomados de tres en tres, en total hay 64 combinaciones posibles. Básicamente todos los organismos vivos utilizan este código. El genoma sólo cambia cuando se producen nuevas combinaciones heredadas de los padres o por mutación.

<i>Primera posición (extremo 5')</i>	<i>Segunda posición</i>				<i>Tercera posición (extremo 3')</i>
	U	C	A	G	
U	Fen	Ser	Tir	Cis	U
	Fen	Ser	Tir	Cis	C
	Leu	Ser	Fin	Fin	A
	Leu	Ser	Fin	Trp	G

C	Leu	Pro	His	Arg	U
	Leu	Pro	His	Arg	C
	Leu	Pro	Gln	Arg	A
	Leu	Pro	Gln	Arg	G
A	Ile	Tre	Asn	Ser	U
	Ile	Tre	Asn	Ser	C
	Ile	Tre	Lis	Arg	A
	Met	Tre	Lis	Arg	G
G	Val	Ala	Asp	Gli	U
	Val	Ala	Asp	Gli	C
	Val	Ala	Glu	Gli	A
	Val	Ala	Glu	Gli	G

Si leemos la primera fila de la tabla, el codón UUU especifica la fenilalanina, el codón UCU especifica la serina, el codón UAU especifica la tirosina y el codón UGU especifica la cisteína. UAA, UAG y UGA son codones de terminación.

Estructura y función de los genes

La disposición lineal de muchos genes forma un cromosoma. Un gen se compone de un fragmento de ADN que contiene exones separados por intrones, los codones codificador y no codificador de los nucleótidos, respectivamente. Los patrones intrón-exón tienden a conservarse durante la evolución. Se cree que los genes de la α -globina y la β -globina aparecieron hace 500 millones de años y que los intrones ocupaban la misma posición que en la actualidad.

Exón

El segmento de un gen que produce el ARN mensajero que codifica una proteína específica.

Intrón

El segmento de un gen que no está representado en el ARN maduro y que, por tanto, no codifica proteínas, pero puede realizar funciones reguladoras.

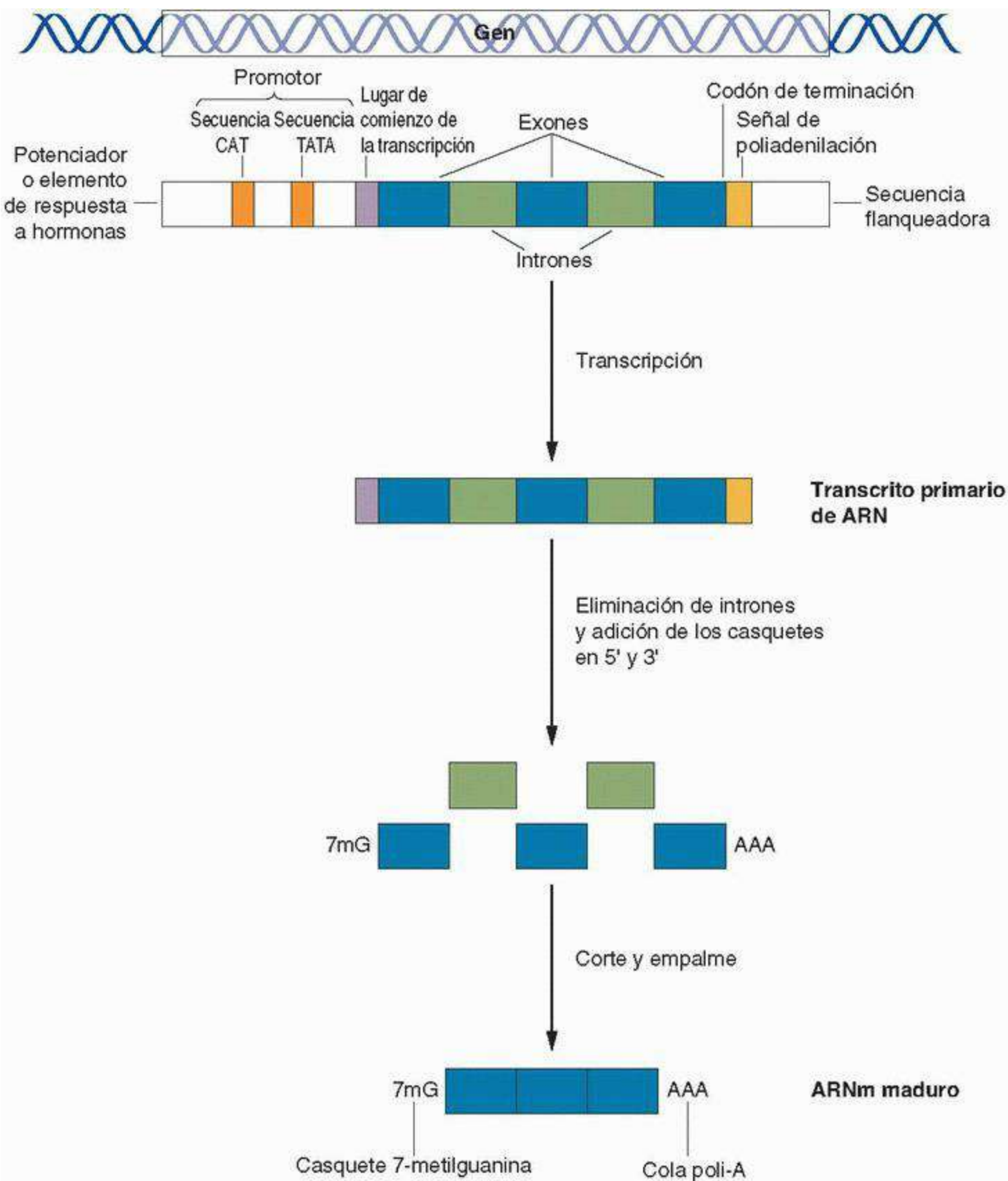
Codón

Una secuencia de tres bases presente en el ARN o el ADN que codifica un aminoácido específico; triplete.

Con algunas excepciones, se creía que un gen daba lugar sólo a una proteína. El concepto de un gen-una proteína fue propuesto inicialmente en 1909 por Archibald Garrod, y respaldado experimentalmente en la década de 1940 por George Beadle y Edward Tatum, genetistas estadounidenses, relacionando mutaciones de un solo gen a déficits de una sola enzima. No obstante, mediante un mecanismo denominado corte y empalme alternativo, los 20 000 a 25 000 genes humanos pueden producir más de 100 000 proteínas. Como ya se ha señalado, los intrones no se traducen en proteínas. Únicamente las secuencias de ADN de los exones (la parte que «sale» del núcleo) se transcriben en ARN mensajero y, a continuación, se traducen en proteínas. Sin embargo, las variaciones (corte y empalme alternativo) pueden producir proteínas relacionadas.

Los genes también incorporan secuencias flanqueadoras que son importantes para la transcripción génica. El área que iniciará la acción del ADN (p. ej., la unión del ADN al complejo hormona-receptor) se denomina región **potenciadora**. El área real en la que empieza la transcripción es la región **promotora**. Sólo algunas secuencias nucleotídicas relativamente cortas son promotoras, como la secuencia T-A-T-A-A, o TATA, y la secuencia C-C-A-A-T, o CAT. Las regiones promotoras (los lugares de unión para la ARN polimerasa y numerosos cofactores) suelen estar próximas al comienzo de la región codificadora del gen. Las regiones potenciadoras son más grandes que las promotoras y pueden localizarse en cualquier lugar, incluso alejadas del gen, pero normalmente están en el extremo flanqueador 5'. En el extremo 3' suele haber una secuencia codificadora para la cola de poliadenina (poli-A), común en la mayoría de las moléculas de ARN mensajero.

Las regiones potenciadoras unen proteínas (proteínas reguladoras) que actúan como señales para regular la expresión génica aumentando o conteniendo la unión de la ARN polimerasa en la región promotora. Es un método para crear funciones celulares distintivas. Por ejemplo, un tejido sensible a la acción de una hormona puede responder a ésta porque contiene una proteína receptora específica que, al unirse a la hormona, se unirá a una región promotora del ADN. Proteínas específicas (denominadas factores de transcripción) se unen a regiones potenciadoras y activan la transcripción. En la regulación de la transcripción génica suelen intervenir secuencias de ADN en la región flanqueadora en dirección 5' de un gen.



Herramientas de imágenes

Tres de los codones (UAG, UAA, UGA) reciben el nombre de *codones de terminación* porque especifican una parada en la traducción del ARN en una proteína (como un punto al final de una frase). En cambio, un *marco de lectura abierto* es una larga serie de pares de bases entre dos codones de terminación; por consiguiente, un marco de lectura abierto codifica la secuencia de aminoácidos de la proteína. La detección e identificación de un marco de lectura abierto es un paso importante en el análisis de las secuencias de ADN, ya que una secuencia larga de este tipo suele encontrarse únicamente en un gen activo.

La expresión génica consta de los siguientes pasos: transcripción del ADN en ARN; procesamiento del ARN para producir ARN

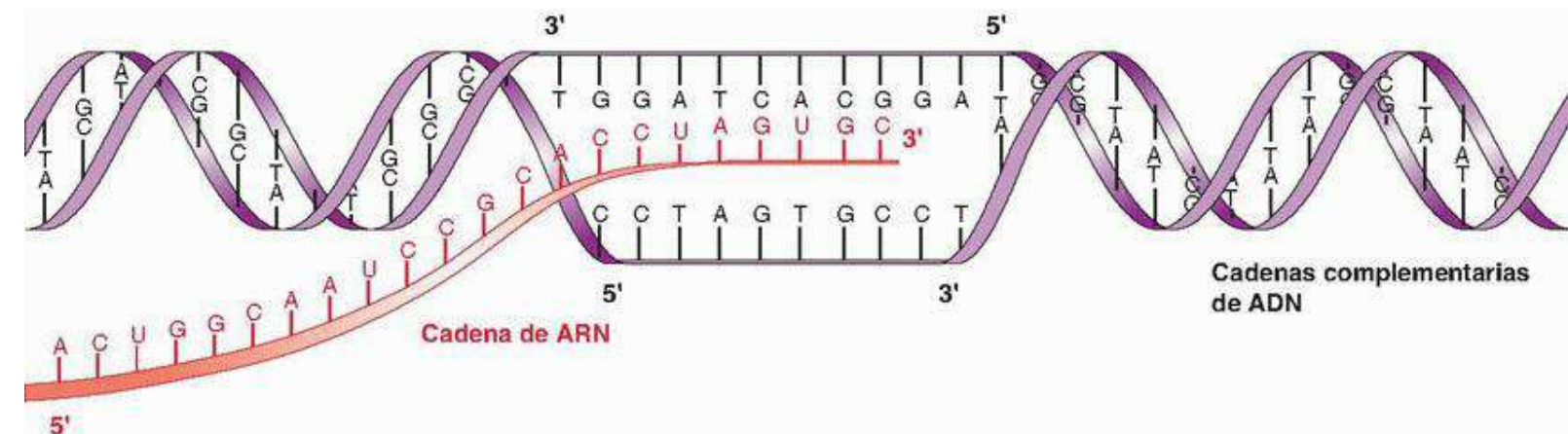
mensajero funcional mediante la eliminación de intrones (por corte y empalme); traducción del ARN mensajero de un ribosoma en una cadena peptídica y procesamiento estructural de las proteínas a la forma funcional.

Transcripción

La transcripción es la síntesis de ARN mensajero monocatenario a partir de un gen (ADN bicatenario). La secuencia de aminoácidos de la proteína es codificada en el ADN por los codones; cada codón, un triplete de tres bases nitrogenadas, codifica un solo aminoácido. La ARN polimerasa construye el ARN mensajero leyendo la cadena de ADN (la cadena «no codificadora») que es complementaria del ARN; así pues, el ARN es una copia exacta de la otra cadena de ADN (la cadena «codificadora»), que también se denomina cadena complementaria de la molécula de ADN (recuerde dos diferencias importantes: la timina y la desoxirribosa del ADN se sustituyen por uracilo y por ribosa, respectivamente, en el ARN).

La complementariedad molecular es un concepto que resulta a la vez fácil y difícil de entender. El aspecto fácil es que una cosa es igual que otra. La parte complicada es la necesidad de comprender y visualizar que la molécula complementaria no es idéntica a su plantilla, sino que más bien es el lugar en el que la plantilla entra y la molécula complementaria sale. Por tanto, las cadenas de la doble hélice no son idénticas. Cada cadena de ADN tiene una estructura complementaria; en un sentido, una plantilla positiva y una plantilla negativa, y cada una específica a la otra. Por consiguiente, cada cadena es una plantilla para su ADN complementario (en la replicación) o su ARN complementario (en la transcripción). Así, el ARN mensajero se sintetiza a partir de la plantilla negativa, la cadena «no codificadora», de forma que tendrá la misma estructura que la plantilla positiva, la cadena «codificadora». Los especialistas en biología molecular tienen que pensar en tres dimensiones.

La transcripción comienza en el lugar de inicio en dirección 5', la región flanqueadora no traducida de 5' en la que las dos cadenas de la doble hélice se separan. El proceso continúa hacia 3', copiando una de las cadenas hasta que se alcanza un codón específico, que proporciona un mensaje de terminación. La síntesis del ARN prosigue con la adición de una cadena larga de adeninas, la cola poli-A; ésta es la región 3' no traducida que supuestamente estabiliza el ARN impidiendo su degradación. Después de la transcripción a partir de un gen, el ARN entra en el citoplasma, donde se cortan las regiones del intrón y se empalman los exones (**corte y empalme del ARN**), de forma que se produce una molécula completa de ARN maduro. El comienzo y el final de cada exón y cada intrón tienen secuencias que, cuando se copian en el ARN, envían señales a una enzima para que elimine las partes intercaladas. Casi todos los intrones comienzan con GU y finalizan con AG (GT y AG en el intrón del ADN). Los intrones tienen una longitud variable; un solo intrón puede ser más largo que el ARN final. La molécula de ARN maduro posee un elemento adicional en uno de sus extremos («casquete» formado por la adición de un nucleótido modificado, la 7-metilguanina) que lo protege frente a las ribonucleasas (RNAsas); en el otro extremo, se añade una cola poliadenina (la cola de poli-A) (además de un factor de estabilización, quizá una señal para dirigir la salida del núcleo). Ninguno de los extremos está traducido en los ribosomas.



Herramientas de imágenes

ADN



Transcripción

Transcrito primario de ARN



Eliminación de intrones por enzimas mediante corte y empalme



ARNm maduro

Corte y empalme



Herramientas de imágenes

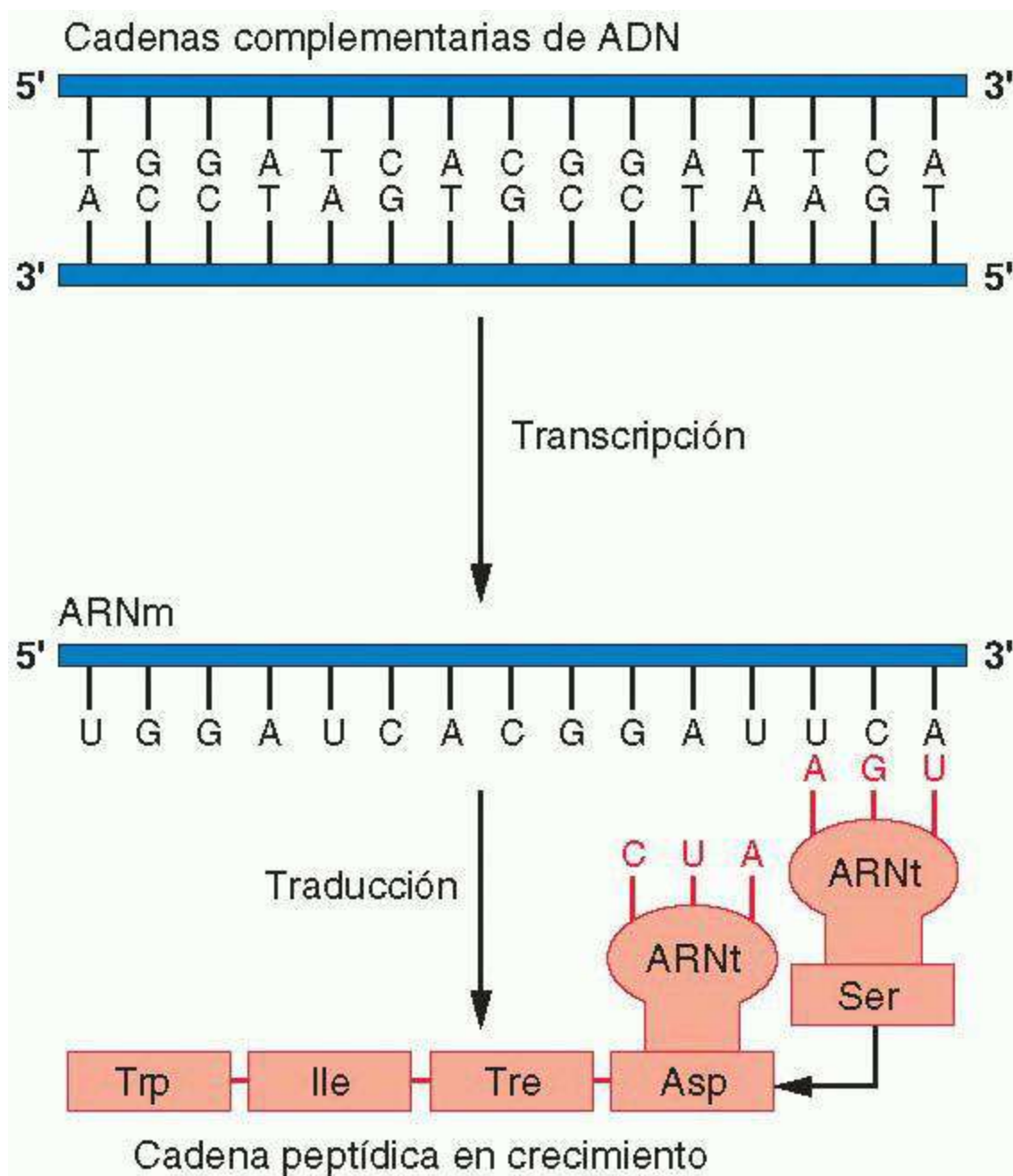
Factores de transcripción

Los factores de transcripción son proteínas que se unen a elementos reguladores del ADN (potenciadores y promotores) y que, por tanto, influyen en la expresión génica. Los receptores de las hormonas esteroideas son factores de transcripción. La transcripción génica y la formación del ARN mensajero se estimulan o se inhiben por la interacción directa con el ADN. Los factores de transcripción también pueden interactuar con otros factores (coactivadores y correpresores, también llamados proteínas adaptadoras) para producir efectos conjuntos. La actividad de estas proteínas puede verse afectada además por la fosforilación desencadenada por las señales emitidas por los receptores de la superficie celular (a menudo, factores de crecimiento). Los microARN son pequeños ARN de 18 a 25 nucleótidos, no codificadores de proteínas, resultantes de la transcripción de genes y que regulan la expresión génica objetivo tanto a nivel de traducción como de transcripción; se han identificado más de 1 500 mARN. Es importante considerar el resultado final de la actividad hormonal y la expresión génica como un reflejo del **contexto celular**, es decir, la naturaleza y la actividad de los factores de transcripción bajo la influencia de proteínas intracelulares adaptadoras específicas. Se explica así cómo agentes similares (y factores de transcripción similares, p. ej., el receptor estrogénico) pueden ejercer acciones diferentes en tejidos distintos.

Traducción

El ARN mensajero se desplaza desde el cromosoma en el que fue sintetizado hasta un ribosoma del citoplasma, donde dirige el ensamblaje de los aminoácidos y su constitución en proteínas (traducción). Cada célula presenta un proteoma característico, pero dinámico y en cambio constante, que es el conjunto de proteínas exclusivo de esa célula. Los aminoácidos se incorporan al proceso por la acción de moléculas específicas de ARN de transferencia. La secuencia concreta de tres bases en un extremo del ARN de transferencia es complementaria del codón que codifica el aminoácido específico. La unión de esta área al codón del ARN mensajero coloca al aminoácido específico del otro extremo en la secuencia correcta para la proteína. Cada vez que las moléculas de ARN de transferencia leen la plantilla de ARN, se coloca un aminoácido, comenzando en el extremo amino (el extremo 5') y terminando en el extremo carboxilo (el extremo 3'). El proceso empieza en el primer codón, AUG, y continúa hasta que se llega a un codón de terminación (UAA, UAG o UGA), momento en el que el ARN mensajero se desprende del ribosoma y degenera. La secuencia lineal concreta de aminoácidos está especificada por la codificación genética; a su vez, esta secuencia determina la forma tridimensional de la proteína, la estructura plegada necesaria para su función. Sólo existen 20 000 a 25 000 genes humanos codificadores de proteínas, pero hay más de

100 000 proteínas. Evidentemente, un solo gen puede producir más de una proteína.



Herramientas de imágenes

La expresión final de un gen no siempre termina con el proceso de traducción. Las proteínas sufren un proceso adicional (posterior a la traducción), como la glucosilación (las gonadotropinas) o la escisión proteolítica (conversión de la proopiomelanocortina en ACTH). Reciben el nombre de modificaciones «epigenéticas».

Los mecanismos que producen proteínas a partir de genes son parecidos en todo el mundo biológico. Esto significa que es posible aprender conceptos fundamentales de la función humana estudiando organismos simples, y que pueden fabricarse microbios para producir proteínas humanas.

Mutaciones

Muchos genes existen en formas diversas, denominadas alelos. El cambio en una secuencia de ADN que causa un cambio perjudicial en la estructura o la función de una proteína constituye una mutación. La sustitución se define como un cambio en una sola base nitrogenada. Una sustitución en un codón puede ocasionar la incorporación del aminoácido incorrecto a una proteína, lo que provoca un cambio o la pérdida de la función. La inserción o la delección de aminoácidos en la proteína final pueden deberse a un proceso erróneo de corte y empalme del ARN. Dada la gran redundancia existente en el código genético (muchos codones codifican el mismo aminoácido y sólo hay 20 aminoácidos), no todas las sustituciones producen un efecto. Un ejemplo clínico de sustitución de una sola base (mutación

puntual) es la mutación que causa la drepanocitosis, que consiste en la sustitución de la timina por adenina en el gen de la β -globina. Si las regiones homólogas del ADN están mal alineadas, el entrecruzamiento puede ser desigual, lo que causa deleciones e inserciones (adiciones). Una «mutación finalizadora» hace referencia a la sustitución de una sola base que produce un codón de terminación, lo que trunca la proteína. Las deleciones y las inserciones pueden afectar a bases únicas, a exones enteros, o incluso a uno o varios genes. En la meiosis es habitual la recombinación o el intercambio de material genético. Incluso un cambio en la unión de una región codificadora y otra no codificadora puede dar lugar a un ARN mensajero anómalo.

Anomalías cromosómicas

Anomalías numéricas

Las anomalías numéricas suelen estar provocadas por la falta de disyunción, es decir, la ausencia de separación en la anafase, ya sea durante la división mitótica o durante la meiosis. La **aneuploidía** se define como un número de cromosomas que no es un múltiplo exacto del número haploide, por ejemplo, la monosomía (45,X o síndrome de Turner) o la trisomía (trisomía 13 o síndrome de Patau, trisomía 18 o síndrome de Edwards, trisomía 21 o síndrome de Down, 47,XXY o síndrome de Klinefelter). El **mosaicismo** indica una o varias estirpes celulares con un cariotipo diferente, derivado normalmente de la falta de disyunción al principio de la mitosis (cuando dos cromosomas emparejados no se separan). La **poliploidía**, múltiplos del número haploide de cromosomas, es una causa importante de aborto espontáneo.

Anomalías estructurales

Las anomalías estructurales suelen obedecer a roturas cromosómicas inducidas por la radiación, por fármacos o drogas, o por virus. La anomalía resultante depende de la reordenación de las piezas rotas. Así pues, en una **translocación** existe un intercambio de material entre dos o más cromosomas no homólogos. Una translocación equilibrada no se asocia a la ganancia ni a la pérdida de material genético, y la persona afectada se denomina portador de una translocación.

Defectos monogénicos

Los defectos monogénicos están causados por mutaciones de genes específicos que se transmiten conforme a las leyes de herencia mendeliana: autosómicas dominantes, autosómicas recesivas, recesivas ligadas al cromosoma X y, raras veces, dominantes ligadas al cromosoma X. Además, los trastornos monogénicos pueden transmitirse mediante la herencia de genes mitocondriales, impronta materna o paterna, disomía (herencia de ambos pares de un cromosoma de uno de los progenitores) y repeticiones excesivas (fenómeno en el que existen más de las repeticiones habituales de tres pares de bases).

Herencia autosómica dominante

La transmisión no está relacionada con el sexo de la persona y resultan afectados tanto los hijos homocigotos como los heterocigotos (basta con que exista un alelo anómalo). Si ambos progenitores son heterocigotos, cada hijo tendrá un riesgo de resultar afectado del 75 %. Si uno de los progenitores es heterocigoto, el riesgo de cada hijo será del 50 %. El efecto depende de la expresión variable. Son trastornos autosómicos dominantes la enfermedad de Huntington, la neurofibromatosis y el síndrome de Marfan. El efecto de un gen dominante anómalo está influido por la penetrancia, el grado en que se expresa el gen dominante. La penetrancia completa, en contraposición con la incompleta, significa que el gen siempre se expresa y siempre produce un fenotipo identificable.

Herencia autosómica recesiva

Estas afecciones únicamente se expresan en el fenotipo de los homocigotos (los dos alelos tienen que ser anómalos). Si ambos progenitores son heterocigotos, cada hijo tiene un riesgo de resultar afectado del 25 % y un riesgo de ser portador del 50%. Son ejemplos de trastornos autosómicos recesivos la fibrosis quística, la drepanocitosis y la hiperplasia suprarrenal por carencia de 21-hidroxilasa.

Herencia recesiva ligada al cromosoma X

Un padre afectado sólo puede transmitir la afección a las hijas. Cuando una enfermedad es recesiva, sólo se afectan las mujeres homocigotas. Cada hijo de una portadora tiene el 50 % de probabilidades de resultar afectado, y cada hija, un 50 % de probabilidades de ser portadora. Son ejemplos el daltonismo y la hemofilia A.

Impronta genómica

La impronta genómica indica una influencia persistente en la función del genoma por las contribuciones del padre y de la madre. Por ejemplo, el desarrollo de la placenta está controlado fundamentalmente por genes derivados del padre. Por lo tanto, una mola hidatiforme tiene un cariotipo normal, pero todos sus cromosomas proceden del padre. Las estructuras placentarias están ausentes en los teratomas

ováricos, tumores que contienen únicamente cromosomas de origen materno. Los experimentos realizados en la naturaleza y con animales indican que la contribución materna al genoma es más importante para el desarrollo del embrión. En determinadas enfermedades autosómicas recesivas, la expresión, la gravedad y la edad de aparición dependen de si el gen o el cromosoma mutante provienen del padre o de la madre. Los síndromes de Angelman, de Prader-Willi y de Beckwith-Wiedemann son ejemplos de trastornos humanos asociados a la impronta genómica.

La epigenética es el estudio de los cambios en la expresión génica no provocados directamente por cambios en las secuencias del ADN. Los mecanismos incluyen modificaciones del ADN sin variar la secuencia del mismo, como la metilación del ADN para desactivar la expresión génica, la alteración de las proteínas histonas que son responsables de la estructura global de la cromatina (afectando a la transmisión durante la replicación celular), la producción de nuevas formas de ARN y las alteraciones en las proteínas celulares que influyen en la expresión génica. Cada uno de estos mecanismos puede transmitirse a la descendencia y ser responsable de la impronta. Es otro método por el que las especies pueden adaptarse, otra vía para la evolución.

Volver al principio

Técnicas de biología molecular

La enzima que rompe los enlaces fosfodiéster y corta en fragmentos la molécula de ADN se denomina endonucleasa; la **enzima de restricción** (endonucleasa de restricción) corta sólo en los sitios con secuencias nucleotídicas específicas. Las enzimas de restricción se descubrieron en bacterias, en las que forman un mecanismo defensivo que corta (y, por tanto, desactiva) todo ADN exógeno (de virus invasores) introducido en la célula bacteriana. Como parte de este mecanismo protector, las bacterias también contienen metilasas que metilan los sitios de reconocimiento en el ADN nativo, dirigiendo la acción de la enzima de restricción hacia el ADN exógeno no metilado. Cada bacteria tiene enzimas de restricción distintas con sitios de acción específicos. Hay enzimas de restricción que cortan el ADN en trozos (fragmentos de restricción), oscilando desde muchos fragmentos pequeños hasta algunos trozos grandes, dependiendo del número de nucleótidos de la secuencia de reconocimiento. Estas enzimas se denominan según el organismo y la cepa de los que proceden. La combinación de fragmentos de restricción, es decir, la unión de dos trozos cortados de ADN, produce **ADN recombinante**.

La **ADN polimerasa** es una enzima que incorpora nucleótidos aislados a una molécula de ADN. Una ADN polimerasa sólo puede formar ADN si cuenta con una plantilla de ADN; el ADN sintetizado será complementario de la plantilla. La ARN polimerasa también necesita una plantilla de ADN para fabricar ARN. Una desoxirribonucleasa (**ADNasa**) puede eliminar nucleótidos. Combinando el tratamiento de la ADNasa con la acción de la ADN polimerasa, es posible introducir nucleótidos radiomarcados en una molécula de ADN, produciendo una **sonda de ADN**. La sonda de ADN es comparable al anticuerpo que se utiliza en los inmunoanálisis. El anticuerpo es específico y reconoce la hormona frente a la que está dirigido, mientras que la sonda de ADN detecta específicamente una secuencia de ADN.

La **transcriptasa inversa** es una ADN polimerasa que depende del ARN. Se denomina transcriptasa inversa porque el flujo de información va del ARN al ADN, en dirección contraria a la habitual. Esta enzima permite copiar prácticamente cualquier molécula de ARN en ADN monocatenario; este tipo de ADN se denomina **ADN complementario** porque es la imagen especular del ARN mensajero. La función de las sondas de ADN complementario es limitada, porque leen únicamente los exones (recuerde que los intrones son eliminados del ARN) y, por tanto, estas sondas leen sólo grandes áreas.

El ADN y el ARN son moléculas cargadas, por lo que migrarán en un campo eléctrico. Los fragmentos pueden analizarse mediante electroforesis sobre gel (agarosa o poliacrilamida), donde se observa que los de mayor tamaño son los que migran más despacio. Por convención, los geles se leen de arriba abajo y los fragmentos más pequeños ocupan la parte inferior.

Análisis de Southern

En primer lugar, se desnaturaliza el ADN para separar las dos cadenas, que son digeridas por enzimas de restricción para producir fragmentos más pequeños que se cargan en un gel de electroforesis. La técnica de *Southern*, llamada así en honor de su descubridor, E. M. Southern, determina el tamaño de los fragmentos, que se separan mediante electroforesis; cuanto más pequeño sea el fragmento, más rápida será la migración. El gel de electroforesis se vierte en un trozo grueso de papel de filtro cuyos extremos están sumergidos en una solución rica en sal. Se coloca una membrana especial (nitrocelulosa) sobre el gel y ésta se cubre a su vez con un montón de toallas de papel comprimidas con un peso. La solución salina asciende hasta el papel de filtro por un efecto de mecha; se mueve a través del gel por acción capilar, llevando el ADN consigo. El ADN es transportado a la membrana de nitrocelulosa, a la que se une. La solución salina continúa moviéndose y es absorbida por las toallas de papel. Así, la membrana de nitrocelulosa o nailon crea una réplica del patrón de electroforesis original. El ADN se fija a la membrana mediante cocción a temperatura elevada o por la aplicación de luz ultravioleta. A

continuación, pueden introducirse sondas marcadas específicas de ADN o ARN para su hibridación. En la técnica de **hibridación** una sonda específica se fija a su secuencia complementaria. Los fragmentos con esta secuencia se identifican a continuación mediante autorradiografía. Pueden utilizarse sondas fluorescentes que se detectan tras su activación por un haz de láser, lo que permite efectuar una evaluación cualitativa y cuantitativa mediante un ordenador. La técnica de Southern sigue siendo un procedimiento necesario, pero a menudo se sustituye por la técnica de reacción en cadena de la polimerasa, más rápida y sensible.

La **técnica de Northern** detecta secuencias de ARN. Se denomina Northern porque el ARN es la imagen opuesta al ADN. El ARN extraído se separa mediante electroforesis y se transfiere a una membrana, igual que en la técnica de Southern, para la hibridación con sondas (ADN complementario). La técnica de Northern se utiliza, por ejemplo, para determinar si la estimulación hormonal de una proteína concreta en un tejido está mediada por el ARN mensajero, es decir, por expresión génica. Este método también puede sustituirse por la reacción en cadena de la polimerasa utilizando una enzima transcriptasa inversa.

La electroforesis para separar y cuantificar proteínas recibe el nombre de **técnica de Western**, y se utilizan anticuerpos para el proceso de identificación de la hibridación. Al igual que la técnica de Northern, la técnica de Western no sólo analiza la presencia de un gen, sino también la expresión génica. Los términos Northern y Western son ocurrencias intencionadas (algo raro en la ciencia) creadas a partir de la técnica de Southern. La hibridación sin electroforesis, en la que se coloca una gota del extracto celular directamente sobre el papel de filtro, se denomina **transferencia de puntos** (*dot blotting*).

Hibridación

Cuando dos cadenas complementarias de ADN vuelven a asociarse, el proceso se denomina hibridación. Se trata de una técnica que permite estudiar una zona concreta del ADN empleando una sonda de ADN radiomarcada que es específica (una secuencia complementaria). Primero, se trata la membrana producida tras la técnica de Southern para que bloquee sitios de unión inespecíficos. A continuación, la membrana se trata (se hibrida) con la sonda marcada. Después se identifica la localización de la sonda unida mediante autorradiografía (si se usan sondas radiomarcadas) o por métodos colorimétricos. Por lo tanto, la secuencia de la sonda determina la secuencia en el sitio de unión. Siempre que dos productos son complementarios, se produce hibridación. Así, el ADN complementario puede hibridarse a su plantilla, el ARN mensajero.

La hibridación *in situ* es la técnica en la que se toman sondas marcadas de ADN o ARN y se colocan directamente en una extensión de tejido o de células. Puede utilizarse un fragmento de ADN clonado y marcado con fluorescencia; este método se denomina **FISH** (hibridación *in situ* con fluorescencia). La región correspondiente al ADN clonado se ilumina cuando se aplica luz fluorescente, salvo que se haya producido la delección de esa región en uno de los cromosomas. La técnica FISH ha permitido descubrir varios síndromes por microdelección, como el síndrome de Prader-Willi.

Tecnología de micromatrices

Este método detecta la expresión génica evaluando miles de genes al mismo tiempo. El ADN complementario clonado se hibrida con ADN complementario marcado, preparado a partir del tejido que se va a estudiar. Si ese tejido expresa un gen, la señal marcada se observa fácilmente. La producción de genochips específicos permite buscar mutaciones y polimorfismos con esta técnica. La micromatriz o genochip es una disposición física de ADN que puede identificar simultáneamente miles de productos únicos de ARNm en muestras heterogéneas. Se han creado chips que incluyen el genoma humano completo y pueden evaluar más de 500 000 polimorfismos de un solo nucleótido en una muestra. Así pues, un chip de ADN puede contener los 20 000 a 25 000 genes humanos codificadores de proteínas en su totalidad. Este proceso sumamente automatizado puede indicar, aunque no cuantificar, las diferentes expresiones génicas en respuesta a diversos estímulos o afecciones. Por ejemplo, la expresión génica puede compararse antes y después del tratamiento hormonal. El método también puede detectar delecciones, duplicaciones y alteraciones génicas mediante una técnica conocida como hibridación genómica comparativa, que utiliza una muestra de ADN de referencia para la hibridación, en lugar de ADN complementario.

Reacción en cadena de la polimerasa

La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) es una técnica que amplifica (con relativa rapidez) pequeños fragmentos o áreas de ADN hasta obtener cantidades lo bastante grandes para que puedan analizarse mediante electroforesis y métodos de transferencia. Esta técnica produce numerosas copias de secuencias de ADN específicas sin necesidad de recurrir a la clonación. Es necesario conocer la secuencia que se desea ampliar. Se seleccionan marcadores específicos (secuencias cortas de ADN sintetizadas correspondientes a cada extremo de la secuencia estudiada) que definirán la región de ADN que se va a ampliar. Estas secuencias flanqueadoras se denominan cebadores. La muestra de ADN, los cebadores y el exceso de nucleótidos aislados libres se incuban con una ADN polimerasa.

El primer paso consiste en separar el ADN en sus dos cadenas mediante desnaturalización térmica (92°C); a continuación, se baja la temperatura (40°C), con lo que los cebadores se pegan (templán) a sus regiones complementarias del ADN. Se vuelve a elevar después

la temperatura a 62 °C y la ADN polimerasa sintetiza entonces una nueva cadena empezando y terminando en los cebadores, formando así un nuevo ADN bicatenario. Al repetir el ciclo muchas veces (alternando la temperatura de la reacción) se multiplica la cantidad de ADN que puede estudiarse (más de un millón de veces); este incremento es exponencial. Así, es posible analizar el ADN a partir de una sola célula y visualizar los genes mediante técnicas de transferencia sin usar sondas marcadas, todo ello en un termociclador, la máquina que efectúa el procedimiento completo.

Dado que en el proceso se alternan el calentamiento y el enfriamiento, la ADN polimerasa termorresistente es una ventaja, ya que no es necesario reponerla de forma periódica. El problema se solucionó con el descubrimiento de ADN polimerasa (*Taq* polimerasa) en un microorganismo (*Thermophilus aquaticus*) termófilo (microbio de agua caliente) que se encontró en Mushroom Pool, una fuente termal poco conocida del Yellowstone National Park. Esta polimerasa de alta temperatura permite automatizar el proceso.

La PCR con transcriptasa inversa se utiliza para ampliar pequeñas cantidades de un ARN específico. La plantilla inicial es una molécula de ARN, que se convierte en su complementaria por la acción de la transcriptasa inversa, una enzima descubierta inicialmente en los retrovirus. El nuevo ADN es procesado a continuación por el procedimiento de PCR habitual.

La técnica de la reacción en cadena de la polimerasa ha permitido estudiar cantidades increíblemente pequeñas de ADN a partir de casi todos los tejidos o líquidos corporales. Es posible diagnosticar el síndrome de Down en las pocas células fetales obtenidas de la sangre materna. Algo que llama especialmente la atención es la multiplicación de pequeñas cantidades de ADN degradado obtenido de especies raras y extinguidas que se conservan en museos. También se ha multiplicado y secuenciado el ADN de fósiles (p. ej., de un magnolio de 18 millones de años). Con este método, también es posible identificar un gen por su expresión de ARN mensajero. El ARN es la plantilla usada en la multiplicación tras su conversión en ADN complementario. La reacción en cadena de la polimerasa se usa para detectar microbios, y proporciona los resultados en cuestión de horas, incluso en presencia de antimicrobianos. Este método puede detectar bacterias que no pueden aislarse con técnicas de cultivo.

La PCR en tiempo real es una técnica que se utiliza actualmente de forma sistemática en los laboratorios clínicos. El método es más rápido que la PCR convencional, 1 h o menos, utilizando sondas fluorescentes. La luz emitida por las sondas se representa inmediatamente en un gráfico, lo que permite una cuantificación casi instantánea del ADN medido.

Inmunoprecipitación de la cromatina

La inmunoprecipitación de la cromatina (ChIP) localiza una proteína en su lugar de unión en el ADN. La técnica usa un anticuerpo específico para la proteína de interés. El ADN aislado por el complejo anticuerpo-proteína-ADN puede estudiarse a continuación mediante PCR. La región específica del genoma puede determinarse utilizando una micromatriz de ADN, un método que se conoce como ChIP-chip (o *ChIP-on-chip*).

Clonación del ADN

Clonar significa aislar un gen y copiarlo. La recopilación de moléculas de ADN obtenidas con métodos de clonación recibe el nombre de colección de ADN o genoteca. El equivalente en el ADN de todos los ARN mensajeros aislados de una célula o un tejido concretos se denomina colección de ADN complementario. Se han producido ADN complementarios para más del 70 % de los genes humanos y murinos. Empezando por el ARN mensajero, es posible centrar la búsqueda en el gen de interés (en lugar de buscar en todo el genoma). Estas genotecas se crean usando la transcriptasa inversa. Las moléculas de ADN pueden insertarse entonces en un vector apropiado (que se describe a continuación), con lo que se producen moléculas duplicadas. Con ayuda de sondas, se selecciona el ADN complementario que se corresponde con el gen de interés (teniendo en cuenta que el ADN complementario sólo incluye los exones de un gen). La clonación del ADN consiste simplemente en producir muchas copias idénticas de un fragmento de ADN específico. Para la clonación también puede usarse la reacción en cadena de la polimerasa. Como ya se ha explicado, la clonación de ADN complementario se centra en el equivalente del ARN mensajero para el ADN; en la clonación del ADN genómico se copia el ADN de los genes usando una endonucleasa de restricción. La clonación también puede emplearse para fabricar varias copias de sondas o de fragmentos de ADN desconocidos.

Cuando se desconoce la secuencia de aminoácidos, es posible trabajar en el sentido contrario. Si se conoce la proteína específica, pueden fabricarse anticuerpos frente a ella. Cuando se inserta ADN complementario en determinados vectores, se identifica la producción de la proteína con los anticuerpos; por lo tanto, se aislará el fragmento de ADN.

Un vector es una entidad en la que puede insertarse ADN exógeno. Se introduce el vector con el ADN exógeno en una célula hospedadora, que produce entonces tanto el vector como el ADN exógeno. Los primeros vectores que se usaron fueron plásmidos bacterianos, moléculas de ADN circular (minicromosomas) que coexisten en el citoplasma con el ADN cromosómico bacteriano. Lo más destacable es que portan los genes que codifican la resistencia a los antibióticos. Esto permite seleccionar las células bacterianas que contienen el plásmido usando el antibiótico apropiado. También se han creado vectores plasmídicos que permiten efectuar la

selección en función del color. Se han desarrollado diversas cepas bacterianas, cada una para un uso específico.

La rotura del ADN del plásmido por enzimas de restricción, seguida de la incorporación del ADN exógeno con la ADN ligasa, produce moléculas de ADN del plásmido (ADN recombinante que contiene el ADN exógeno) que pueden replicarse. Los vectores plasmídicos pueden incorporar fragmentos de ADN exógeno de hasta 10 kb. La digestión de los plásmidos recuperados por enzimas de restricción libera el fragmento de ADN deseado, que puede recuperarse entonces mediante electroforesis.

Existen otros vectores. Los bacteriófagos (o fagos) son virus que infectan y se multiplican dentro de bacterias. Los vectores fágicos pueden incorporar insertos de ADN más grandes, de hasta 20 kb. La clonación del ADN con vectores fágicos sigue la misma secuencia básica explicada con los plásmidos. Con vectores cósmidos, combinaciones artificiales de fagos y plásmidos, se clonan fragmentos de mayor tamaño de ADN exógeno. Los fragmentos muy grandes, de hasta 1 000 kb, pueden clonarse con cromosomas artificiales de levaduras. Este método también puede funcionar con genes enteros.

Fases básicas de la clonación:

1. Elegir una fuente de ADN: ADN genómico o ADN complementario.
2. Fragmentar el ADN usando endonucleasas de restricción.
3. Introducir los fragmentos en vectores.
4. Introducir los vectores en bacterias.
5. Recopilar el ADN clonado que se ha propagado en la bacteria para formar una genoteca.
6. Buscar la secuencia deseada en la genoteca. Entre los posibles métodos se encuentran el uso de sondas de nucleótidos complementarios para fragmentos que se hibridan o la detección de una proteína específica producida usando anticuerpos frente a esa proteína o analizando la función de la misma.

Animales transgénicos

Los animales transgénicos se producen mediante la inserción de genes clonados o ADN complementario en bacterias, levaduras, lombrices, peces, ranas y ratones. En los mamíferos, el gen clonado o el ADNc pueden inyectarse en un pronúcleo de un óvulo fecundado, donde se integrará en los cromosomas. Los óvulos se transfieren luego al útero de la madre receptora, cuya descendencia tendrá el ADN exógeno. Las funciones y los comportamientos biológicos alterados se atribuyen al ADN exógeno. Los animales transgénicos son útiles para el estudio de enfermedades hereditarias y tumores malignos, y permiten llevar a cabo experimentos en genoterapia. La transferencia de genes nuevos o alterados es un método importante para estudiar la función génica. Pueden incluso desarrollarse plantas transgénicas para producir nuevos fármacos, y la introducción de genes que confieren resistencia a los insectos puede resolver el problema de la contaminación por insecticidas.

Modelos animales con inactivación génica

En los modelos animales usados para determinar la función de un gen se emplea el método consistente en «desactivar» un gen concreto. En una demostración sencilla, pero importante, puede determinarse si un gen específico y su proteína son esenciales para la vida o para una función (como la gestación). Esto suele lograrse introduciéndose ADN exógeno en un animal mediante un vector para sustituir ADN endógeno. Puede conseguirse un resultado similar interfiriendo con ARN mensajeros específicos, aunque no se logra la pérdida completa de una expresión génica específica porque la nueva división celular reactiva la expresión génica.

Volver al principio

Identificación de los genes

Para clonar un gen entero cuya proteína se conoce, se produce una colección de ADN complementario. El fragmento específico de ADN se identifica ligándolo a la proteína. Una vez identificado, puede rastrearse todo el gen usando el ADN complementario, que señalará los intrones y los exones. Otra estrategia consiste en sintetizar una sonda de oligonucleótidos, cuya secuencia se basará en la secuencia de aminoácidos conocida en la proteína (a partir de la secuencia peptídica, puede predecirse la secuencia de ADN que codifica esa proteína). Ese método puede usarse con un fragmento relativamente pequeño del péptido. Conforme se van clonando más genes, se establece la frecuencia de los codones en los aminoácidos concretos. El ADN complementario puede clonarse sin producir una genoteca usando la reacción en cadena de la polimerasa para multiplicar el ADN complementario fabricado a partir del ARN mensajero

por la transcriptasa inversa. Es posible clonar secuencias solapadas del genoma empleando un fragmento de ADN de cada producto subsiguiente, a fin de trabajar en todo un cromosoma de forma sistemática para buscar un gen; es lo que se denomina *paseo cromosómico*.

Todo el proceso de secuenciación puede efectuarse por ordenador, incluso la búsqueda de marcos de lectura abiertos. Tras identificar la secuencia de un fragmento de ADN, el ordenador utiliza las bases de datos de ADN y proteínas para predecir la secuencia, el sitio de reconocimiento, la traducción de la proteína y la homología con secuencias conocidas. El científico selecciona entonces los tamaños de los fragmentos de restricción para la clonación. Cuando se ha analizado el gen, hay que compararlo con el gen de la enfermedad. Si la mutación es grande, puede detectarse mediante la técnica de Southern. En las alteraciones pequeñas, es necesario efectuar comparaciones en las secuencias de ADN, lo que es posible usando la reacción en cadena de la polimerasa para multiplicar las secuencias génicas específicas hasta obtener cantidades fáciles de estudiar.

Es posible localizar un gen en un cromosoma específico, aunque se ignore su proteína, con estudios basados en reordenaciones cromosómicas y análisis de ligamiento. Cada enfermedad se asocia a una alteración cariotípica, por lo que se puede actuar sobre el cromosoma concreto para localizar el gen. Los análisis de ligamiento utilizan polimorfismos de la longitud de fragmentos de restricción.

Polimorfismo del ADN

La técnica de Southern revela patrones de bandas específicos que reflejan la longitud variable de los fragmentos de ADN producidos por la acción de las enzimas de restricción. Un sitio concreto puede mostrar una mutación debido a que tiene un patrón distinto (la diferencia en la longitud del fragmento de ADN detectada con la técnica de Southern obedece a la diferencia en las secuencias). Estas diferencias en las secuencias de ADN se denominan polimorfismos de la longitud de fragmentos de restricción. Los polimorfismos de nucleótidos aislados, o simplemente polimorfismos, suelen ser variaciones benignas y comunes. El genoma humano contiene alrededor de 4,5 millones de polimorfismos, de los que se han identificado más de 3 millones. Aunque el 99,9 % de las secuencias de ADN en los seres humanos son iguales, los polimorfismos de nucleótidos aislados pueden actuar como marcadores genéticos de un gen importante desde el punto de vista médico. Los polimorfismos están gobernados por las leyes mendelianas de la herencia y si se identifica casualmente un polimorfismo en un paciente con una enfermedad concreta, es posible estudiar su transmisión. El polimorfismo, que está ligado a la enfermedad por casualidad, puede usarse para estudiar la herencia de una enfermedad cuando se desconocen los genes. El polimorfismo es una especie de bandera que marca zonas concretas de los cromosomas. Este método de estudio precisa ADN de, por lo menos, una persona afectada y un número suficiente de miembros de la familia para rastrear el polimorfismo, ya sea con la técnica de Southern (si las secuencias son largas) o con la reacción en cadena de la polimerasa (método óptimo para las secuencias cortas). Para determinar la correlación entre los marcadores genéticos (polimorfismos) y el fenotipo también se emplean *haplotipos* (similares a los polimorfismos, pero con una secuencia nucleotídica más larga, incluso un conjunto de varios polimorfismos). Los esfuerzos que utilizan las tecnologías genéticas para vincular los polimorfismos de nucleótidos aislados y los haplotipos a problemas clínicos y rasgos hereditarios se conocen como *estudios de asociación del genoma completo*.

Los minisatélites son una forma de polimorfismos. Los genes se concentran en zonas aleatorias a lo largo de los cromosomas, separados por secuencias largas de ADN no codificador. Los minisatélites son zonas no codificadoras de ADN que se repiten en números variables, lo que se denomina número variable de *secuencias repetidas en tándem*, distribuidas a lo largo de cada cromosoma humano. Dichas zonas pueden seguirse con sondas de ADN, con lo que se obtiene una «huella» única para cada persona. Esta singularidad se aplica en medicina forense. Los microsátélites, como su propio nombre indica, son más pequeños que los minisatélites. Por lo general, constan de repeticiones de sólo dos nucleótidos. Los polimorfismos de ADN son ya millares y permiten cartografiar los genes con gran precisión. La cartografía de las variaciones de polimorfismos de nucleótidos aislados en los seres humanos (el mapa de haplotipos humanos) ya está en camino.

Proyecto Genoma Humano

El conjunto de todos los genes humanos recibe el nombre de genoma. El objetivo del Proyecto Genoma Humano internacional, que comenzó en 1990, era secuenciar el genoma humano; se logró un primer borrador en el año 2001 y se obtuvo el 99 % de la secuencia real en 2003, más de 2 años antes de lo previsto y 50 años después de la publicación de Watson y Crick. El número de genes codificadores de proteínas (20 000 a 25 000) es menor de lo que se había calculado. Menos del 2 % de los genes del genoma humano con casi 3 000 millones de nucleótidos codifica proteínas; por tanto, el resto es una rica fuente para los historiadores de la evolución y un objetivo para la inducción de cambios genéticos. El número de genes varía en cada cromosoma concreto; los que resultan afectados por la trisomía, los números 13, 18 y 21, son los que tienen menos genes.

La información sobre el proyecto del genoma humano está disponible en:

http://www.ornl.gov/sci/techresources/Human_Genome/home.shtml

Afortunadamente, Internet surgió a tiempo para alojar la enorme cantidad de datos generados por los estudios realizados sobre el genoma humano. El National Center for Biotechnology Information (NCBI) mantiene un sitio web que ofrece bases de datos y también el sitio Online Mendelian Inheritance in Man de la Universidad Johns Hopkins, que es una guía de los genes humanos y los trastornos hereditarios:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/genome/guide/human>

El sitio web *GeneTests* es también una fuente de información genética recomendada, financiada por los NIH. Incluye revisiones de enfermedades específicas, un directorio internacional de laboratorios de pruebas genéticas y clínicas de diagnóstico prenatal, además de materiales didácticos:

<http://www.genetests.org>

La siguiente ola de información procederá de proyectos como ENCODE y 1000 Genomes. ENCODE es un grupo de investigación organizado por el National Human Genome Research Institute de los NIH para crear una enciclopedia de los elementos funcionales del genoma humano (<http://www.genome.gov/ENCODE>). El proyecto 1000 Genomes secuenciará los genomas de 1 000 personas de todo el mundo para cartografiar las variaciones del ADN con alta resolución (<http://www.1000genomes.org/page.php>).

El mapa del genoma humano puede servir de base para localizar los factores hereditarios que predisponen a ciertas enfermedades y las mutaciones que causan la enfermedad, y para integrar la secuenciación genética en las funciones biológicas. Pronto se podrá disponer de un registro personal que contenga nuestro plano genético completo.

Se han cartografiado las localizaciones cromosómicas de los genes responsables de la producción de hormonas. A partir de las secuencias de ADN clonadas, es posible predecir las secuencias de aminoácidos. Cada una de las proteínas de un gen representa un posible objetivo diagnóstico o terapéutico. Por supuesto, los trastornos hereditarios también serán objeto de caracterización y, finalmente, de su curación con genoterapia. No obstante, incluso después de haber identificado y cartografiado un gen, su caracterización completa sigue siendo una tarea complicada que requiere mucho tiempo. Será todavía más complicado comprender del todo los trastornos provocados por las interacciones de varios genes.

Genómica y proteómica

La genómica hace referencia a todo el proceso implicado en el Proyecto Genoma Humano, la descripción completa de la secuencia genética y el estudio de la expresión génica, especialmente usando la técnica de micromatrices con genochips. Con todo, la genómica no revelará todo el misterio. Las proteínas fabricadas mediante expresión génica se alteran en el proceso de traducción y también con modificaciones posteriores a la traducción, como la glucosilación, la mutilación y la fosforilación. Por lo tanto, para conocer la historia completa hace falta la proteómica, el estudio de los productos terminales con función biológica, las proteínas de una célula o de un tejido. Tanto la genómica como la proteómica son necesarias para comprender la fisiología, diagnosticar las enfermedades y diseñar nuevos fármacos.

El proceso de identificación de las proteínas consiste en separar las proteínas mediante electroforesis, digerir las más grandes formando otras más pequeñas, medir el contenido de aminoácidos mediante espectrofotometría de masas e identificar específicamente las proteínas mediante su comparación con bases de datos informatizadas. A continuación, pueden compararse los perfiles de masa de las células normales y anómalas. Las alteraciones posteriores a la traducción pueden detectarse comparando proteínas específicas frente a proteínas conocidas. Se dispone actualmente de chips de proteínas, comparables a los chips de ADN, que pueden utilizarse para estudiar los cambios proteínicos.

La metabolómica es el estudio de pequeñas moléculas en el interior de las células, los productos metabólicos que las caracterizan. Los extractos celulares sin clasificar se someten a mediciones mediante cromatografía, espectrometría o resonancia magnética para crear patrones característicos, huellas químicas, asociadas a células normales o anómalas.

La cantidad de datos generados por la genómica, la proteómica y la metabolómica es enorme, y sería imposible manejarla sin bases de datos informatizadas. La bioinformática es la ciencia dedicada al desarrollo de técnicas informáticas para organizar y analizar mejor el creciente caudal de información mediante la creación de sistemas eficientes de búsquedas y recuperación de datos. Esto permitirá poner los datos a disposición de laboratorios distribuidos por todo el mundo, y permitirá estudiar la información con análisis matemáticos sofisticados y compartirla a escala mundial.

[Volver al principio](#)

[Aplicaciones clínicas](#)

El reto para la medicina moderna consiste en interpretar clínicamente la ingente cantidad de datos generados por la genómica y la proteómica. No cabe duda de que el conocimiento de la función de los genes y las proteínas será un rasgo que acelerará el progreso humano. Conocer las predisposiciones genéticas de una persona permitiría personalizar el diagnóstico y tratamiento médicos hasta su máxima expresión. No obstante, nos encontramos en una nueva y compleja era, que no siempre es directa. Por ejemplo, una predisposición genética puede conllevar sólo un pequeño porcentaje de aumento del riesgo de sufrir una enfermedad; ¿en qué punto está justificada una intervención en términos de rentabilidad, no sólo para la persona, sino también para la sociedad? Además, la actividad génica puede activarse y desactivarse en respuesta a factores ambientales. Desde el punto de vista del cuidador del paciente, es posible que ocurra más lentamente de lo previsto, pero no hay duda de que estamos a punto de convertir la teoría genómica en práctica clínica.

El diagnóstico molecular de los trastornos genéticos precisa únicamente una pequeña muestra de ADN, que puede obtenerse de cualquier célula con núcleo, como los leucocitos o las células epiteliales. La reacción en cadena de la polimerasa realizada con mecanismos automáticos permite efectuar un diagnóstico rápido del ADN con material multiplicado a partir de una sola célula. Supone una ventaja importante en los análisis genéticos prenatales y en el diagnóstico y la determinación del sexo antes de la implantación. La PCR permite efectuar diagnósticos de ADN a partir de una sola célula extraída de embriones fecundados *in vitro*.

El diagnóstico molecular está limitado por la prevalencia de cambios genéticos heterogéneos. En otras palabras, muchos trastornos están causados por mutaciones diferentes en personas distintas. En cambio, otros (como la drepanocitosis) siempre obedecen al mismo cambio. En el caso de la fibrosis quística, el 70 % de los pacientes (de ascendencia de Europa septentrional) presenta la misma delección de 3 bases, mientras que el 30 % restante muestra un conjunto sumamente heterogéneo de mutaciones. Otro problema del diagnóstico molecular reside en la necesidad no sólo de encontrar un cambio sutil en un gen, sino también de diferenciar los cambios importantes de variaciones benignas (polimorfismos). Se han desarrollado métodos ingeniosos basados en la PCR para cribar y detectar mutaciones con rapidez. Para que una mutación detectada tenga trascendencia, hay que segregarla y vincularla a una enfermedad identificada en una familia.

Al menos un tipo de carencia de hormona del crecimiento se hereda con un patrón autosómico recesivo. La clonación del ADN de la hormona del crecimiento complementario de su ARN mensajero permitió localizar el gen de esta hormona. Se encuentra en un grupo que también incluye el gen del lactógeno placentario humano. Este grupo de genes contiene varias unidades de ADN que son homólogas y propensas a la recombinación, lo que origina una delección en un cromosoma y una duplicación en otro. Otras proteínas gobernadas por genes agrupados, como las globinas, también responden a mecanismos similares. El primer informe de un diagnóstico clínico basado en la hibridación del ADN fue el diagnóstico prenatal de α -talasemia, realizado en el Department of Obstetrics and Gynecology de la Universidad de California en San Francisco.

La producción con fines comerciales de proteínas a partir de genes clonados insertados en bacterias crece a pasos agigantados, como demuestra la producción de insulina (la primera) y de hormona del crecimiento. La glucosilación no tiene lugar en sistemas bacterianos y, por tanto, para la producción comercial de glucoproteínas recombinantes hacen falta estirpes celulares de mamíferos. Se ha logrado este reto y actualmente se dispone de gonadotropinas recombinantes. Se ha aislado y clonado el gen de la gonadoliberina, localizado en el brazo corto del cromosoma 8. La tecnología molecular fue esencial para caracterizar la inhibina, la hormona folicular del ovario que inhibe la secreción de hormona foliculoestimulante (FSH). Se ha secuenciado el gen de la inhibina y se ha constatado que es homólogo al gen de la hormona antimülleriana. La subunidad α común a las gonadotropinas, la tirotropina y la gonadotropina coriónica humana (GCh) se ha ubicado en un gen que se ha aislado, secuenciado y localizado en el cromosoma 6.

El genoma humano contiene muchos genes que pueden causar cáncer. Otros genes, en cambio, tienen la capacidad de bloquear el crecimiento maligno. El cáncer es una enfermedad genética, pues puede decirse que los tumores son clónicos; todas las células están relacionadas genéticamente (aunque alteraciones genéticas subsiguientes pueden generar células citogenéticamente diferentes en tumores). Los **oncogenes**, descubiertos en virus tumorales, son genes que transforman las células que crecen normalmente en crecimientos anómalos mediante la codificación de proteínas que participan en la transducción de las señales, en concreto, la transmisión de mensajes de regulación del crecimiento. Existen numerosos oncogenes y muchas vías de acción diferentes, todas las cuales desembocan en un estado proliferativo. Las mutaciones que activan estos genes dan lugar a una actividad de las proteínas independiente de las señales aferentes o bien a una actividad en el lugar y el momento equivocados. El resultado final es la activación (por un oncogén alterado) del crecimiento persistente. Pero probablemente este cambio solo no es suficiente para producir un tumor. Los tumores suelen conllevar alteraciones en muchos oncogenes, y también en antioncogenes.

En las células normales también hay antioncogenes, es decir, genes supresores del crecimiento que deben estar inactivas para que puedan crecer los tumores. La predisposición hereditaria al cáncer también puede obedecer a una mutación en los genes supresores de tumores. Aunque la activación de un oncogén es un efecto dominante, las mutaciones supresoras de tumores son recesivas y pueden portarse y transmitirse, pero se mantienen inactivas hasta que el emparejamiento se realice con un antioncogén normal.

Por consiguiente, el cáncer es una enfermedad genética, pero la regulación del crecimiento normal requiere un complejo sistema que tardaremos mucho tiempo en dominar. Esto conlleva alteraciones en muchos genes que, finalmente, dan lugar a un tumor con una

heterogeneidad que determina la sensibilidad a varias modalidades terapéuticas. Durante este período, es posible que la tecnología del ADN recombinante sea capaz de alcanzar un diagnóstico con tiempo suficiente para conseguir un remedio. El conocimiento del oncógeno específico implicado en un tumor determinado también ofrece posibilidades terapéuticas. Por ejemplo, puede unirse un antimetabolito al anticuerpo frente a un oncógeno para actuar sobre las células del cáncer. Se han desarrollado anticuerpos monoclonales que afectan a los productos proteicos de oncogenes específicos.

La biología molecular está transformando tanto el diagnóstico como el tratamiento. Es posible identificar el ADN de virus y bacterias. El proceso automático de la PCR produce patrones electroforéticos que pueden leerse de modo automático. Con esta técnica, es posible detectar una sola molécula de ADN del virus del papiloma humano entre 10 000 células humanas o más. Hoy en día se utilizan en clínica varios cientos de pruebas genéticas.

La farmacogenómica es el estudio de variaciones genéticas en la farmacodinámica que pueden explicar distintas respuestas a la misma dosis de un medicamento. Por ejemplo, distintos polimorfismos que intervienen en la síntesis enzimática pueden afectar al metabolismo y a la eliminación. Las pruebas genéticas ofrecen la posibilidad de predecir la farmacocinética de un fármaco en una persona, lo que permitiría la selección de una dosis adecuada para reducir al mínimo los efectos secundarios y maximizar la eficacia.

La producción defectuosa de proteínas endógenas puede corregirse sustituyendo el mecanismo problemático. Se dispone de dos estrategias: la introducción de células exógenas que producen la proteína que falta o la sustitución del gen defectuoso (más concretamente, la adición de un ADN complementario corregido). Así pues, los trastornos monogénicos recesivos son candidatos potenciales a la genoterapia, al igual que las enfermedades contraídas, como el cáncer y las infecciones. En líneas generales, la genoterapia se define como la obtención de los mecanismos celulares del propio paciente para producir un agente terapéutico. Un gen introducido en una célula puede sustituir a otro defectuoso o ausente, o bien producir una proteína que surta el efecto deseado. Sin embargo, este campo todavía está en sus comienzos.

Se han desarrollado directrices específicas para la genoterapia que deben revisarse a varios niveles. Un tipo de tratamiento humano consiste en el uso de vectores retrovirales para transferir genes marcadores a células humanas en cultivo que después se devuelven al paciente de origen. Esta técnica permite, por ejemplo, localizar linfocitos que se infiltran en los tumores, hepatocitos del donante o linfocitos T citotóxicos que son específicos para el virus de la inmunodeficiencia humana. Estos genes transferidos también pueden manipularse para proporcionar una función concreta a pacientes con trastornos monogénicos hereditarios. Otro tipo de tratamiento consiste en la transferencia de genes que codifican factores que destruyen células tumorales, como el factor de necrosis tumoral o la interleucina. Los vectores retrovirales son virus que se han alterado de forma que las células infectadas por los vectores no pueden fabricar proteínas virales. De este modo se evitan la replicación y la diseminación del virus, pero sí puede tener lugar la transferencia génica en células en fase de replicación. Otros métodos de transferencia en fase de desarrollo son el uso de vectores de adenovirus y el ADN plasmídico como objetivo específico.

Volver al principio

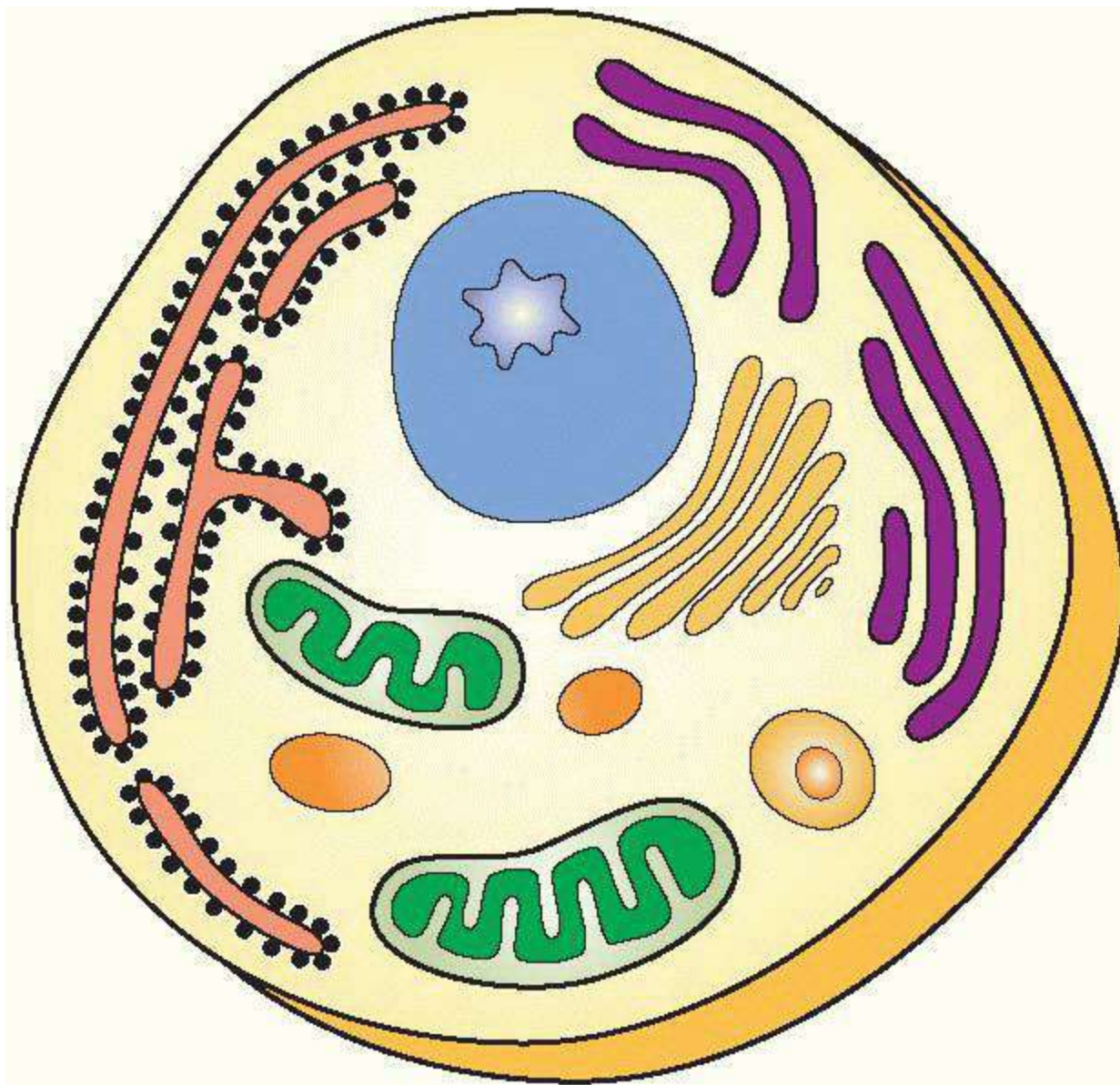
Conclusión

El avance molecular es inexorable. En el futuro se utilizará la medicina preventiva basada en la predicción. Al conocer la dotación genética de una persona concreta, será posible dirigir la detección apropiada e intensiva de las afecciones a las que sea propensa. Este tipo de conocimiento también deberá tener en cuenta aspectos sociales y políticos. No exageramos al predecir que en el futuro se evitarán matrimonios y embarazos debido a incompatibilidades genéticas. La sociedad está creando directrices acerca del uso de esta información: por las personas, los empleadores, las organizaciones sanitarias y los gobiernos. El progreso científico debe ir unido a la educación pública y profesional para poder controlar debidamente estos conocimientos.

Volver al principio

Bibliografía

- Collins FS, Green ED, Guttmacher AE, Guyer MS, on behalf of the U.S. National Human Genome Research Institute, A vision for the future of genomics research. A blueprint for the genomic era, *Nature* 422:835, 2003.
- Croce CM, Oncogenes and cancer, *New Engl J Med* 358:502, 2008.
- Espy MG, Real-time PCR in clinical microbiology: applications for routine laboratory testing, *Clin Microbiol Rev* 19:165, 2006.
- Hardy B-J, Séguin B, Goodsaid F, Jimenez-Sanchez G, Singer PA, Daar A, The next steps for genomic medicine: challenges and opportunities for the developing world, *Nat Rev Genet Suppl* 1:S23, October, 2008.
- International HapMap Consortium, A haplotype map of the human genome, *Nature* 437:1299, 2005.
- International Human Genome Sequencing Consortium, Finishing the euchromatic sequence of the human genome, *Nature* 431:931, 2004.



Herramientas de imágenes

La definición clásica de hormona consiste en una sustancia que se produce en un tejido especial, desde donde se libera hacia el torrente circulatorio y viaja a células sensibles distantes en las que ejerce sus efectos característicos. Lo que durante un tiempo se pensó que era un viaje sencillo, ahora se considera una odisea que se torna más compleja conforme se descubren nuevas facetas del recorrido en los laboratorios de investigación de todo el mundo. De hecho, se ha puesto en duda la idea de que las hormonas sólo sean productos de tejidos especiales.

Se han descubierto hormonas complejas y receptores hormonales en organismos unicelulares primitivos, lo que indica que las glándulas endocrinas representan un avance tardío de la evolución. La capacidad generalizada de las células de sintetizar hormonas explica los descubrimientos curiosos de hormonas en lugares extraños, como hormonas gastrointestinales en el cerebro, hormonas reproductoras en secreciones intestinales y la capacidad de los tumores malignos de sintetizar hormonas inesperadas.

Las hormonas y los neurotransmisores eran y siguen siendo un medio de comunicación. Únicamente cuando los animales evolucionaron a organismos complejos se desarrollaron glándulas especiales para producir hormonas que podían utilizarse de una manera más sofisticada. Asimismo, las hormonas debieron aparecer incluso antes de que se separase la evolución de las plantas y los animales porque existen muchas sustancias vegetales semejantes a hormonas y receptores hormonales. Por consiguiente, no resulta sorprendente que, dado que todas las células contienen los genes necesarios para la expresión hormonal, las células neoplásicas, debido a su dediferenciación, puedan descubrir la expresión génica y, en localizaciones y momentos inadecuados, sintetizar hormonas.

Por lo tanto, las hormonas son sustancias que proporcionan un medio de comunicación y actualmente deben considerarse, en términos

generales, como reguladores químicos y sustancias de señalización. Las hormonas endocrinas clásicas se desplazan por el torrente circulatorio hacia lugares distantes, aunque la comunicación celular también es necesaria a nivel local. Los tipos de comunicación paracrina, autocrina e intracrina representan una forma de comunicación más inmediata.

Comunicación paracrina

Comunicación intercelular que supone la difusión local de sustancias reguladoras desde una célula a células próximas (contiguas).

Comunicación autocrina

Comunicación intracelular mediante la cual una célula aislada produce sustancias reguladoras que a su vez actúan en receptores situados sobre o en el interior de la misma célula.

Comunicación intracrina

Esta forma de comunicación intracelular tiene lugar cuando se unen sustancias no secretadas a receptores intracelulares; en otras palabras, un factor regulador actúa dentro de la célula que lo secreta.

Sigamos ahora a una molécula de estradiol a lo largo de su recorrido y, al hacerlo, obtendremos una visión general del modo en que se forman, actúan y metabolizan las hormonas. El estradiol comienza su vida con su síntesis en una célula especialmente encargada de esta tarea. Para que esta biosíntesis tenga lugar, debe existir la capacidad enzimática adecuada, junto con los precursores oportunos. En las mujeres adultas, las fuentes principales de estradiol son las células de la granulosa del folículo en desarrollo y el cuerpo lúteo. Estas células presentan la capacidad de iniciar la esteroidogénesis en respuesta a estímulos específicos. Las sustancias estimuladoras son las gonadotropinas, folitropina (FSH) y lutropina (LH). El paso inicial en el proceso de generación del estradiol consiste en la transmisión del mensaje desde las sustancias estimuladoras a los mecanismos productores de esteroides localizados en el interior de las células.

Los mensajes que estimulan la esteroidogénesis deben transmitirse a través de la membrana celular. Esto es necesario porque las gonadotropinas, que son glucopéptidos de gran tamaño, no penetran generalmente en las células, sino que deben comunicarse con la célula mediante la unión a receptores específicos ubicados en la membrana celular. Al hacerlo, activan una secuencia de comunicación. Se ha dedicado una investigación considerable a determinar los métodos por los que se produce esta comunicación. E. W. Sutherland, Jr., recibió el Premio Nobel en 1971 por proponer el concepto de un segundo mensajero.

La gonadotropina, el primer mensajero, activa una enzima de la membrana celular denominada adenilato ciclasa. Esta enzima transmite el mensaje al catalizar la producción de un segundo mensajero en el interior de la célula, el 3',5'-monofosfato de adenosina cíclico (AMP cíclico). El mensaje se transmite de la gonadotropina al AMP cíclico, de forma muy parecida a la entrega del testigo en una carrera de relevos.

El AMP cíclico, el segundo mensajero, inicia el proceso de la esteroidogénesis, que da lugar a la síntesis y secreción de la hormona estradiol. Esta idea de transmisión de mensajes se ha tornado cada vez más compleja al conocerse conceptos fisiológicos, tales como la heterogeneidad de las hormonas peptídicas, la regulación por aumento y disminución de los receptores de la membrana celular, la regulación de la actividad de la adenilato ciclasa y las funciones importantes de los factores reguladores autocrinos y paracrinos.

La secreción de estradiol al torrente circulatorio se produce de inmediato después de su síntesis. Una vez en el torrente circulatorio, el estradiol se encuentra en dos formas, fijada y libre. La mayor parte de la hormona está fijada a proteínas transportadoras, albúmina y globulina fijadora de hormonas esteroideas sexuales. La actividad biológica de una hormona se ve limitada por su unión en la sangre, lo que evita reacciones extremas o súbitas. Además, la fijación evita un metabolismo rápido indebido, lo que permite que la hormona exista durante el tiempo necesario para garantizar un efecto biológico. Este mecanismo de tipo reservorio evita los picos y valles en las concentraciones hormonales y permite una acción hormonal más uniforme.

Los efectos biológicos y metabólicos de una hormona se encuentran determinados por la capacidad de una célula de recibir y retener la hormona. El estradiol que no está fijado a una proteína, sino que flota libremente en el torrente circulatorio, penetra con facilidad en las células mediante difusión rápida. Sin embargo, para que el estradiol ejerza su efecto, debe ser captado por un receptor en el interior de la célula. La función del receptor consiste en ayudar a transmitir el mensaje de la hormona a la transcripción génica nuclear. El resultado es la producción de ARN mensajero, que desencadena la síntesis proteica y una respuesta celular característica de la hormona.

Una vez que el estradiol ha realizado su misión, vuelve a liberarse al torrente circulatorio. Es posible que el estradiol pueda ejercer su función varias veces antes de ser eliminado de la circulación por el metabolismo. Por otro lado, muchas moléculas son metabolizadas sin tener la posibilidad de provocar un efecto. A diferencia del estradiol, otras hormonas, como la testosterona, pueden actuar directamente o se metabolizan y alteran en el interior de la célula en la que se produce un efecto. En este último caso, se libera un metabolito al torrente circulatorio en forma de un compuesto inactivo. La eliminación de los esteroides de la sangre varía en función de la estructura de las

moléculas.

Las células que son capaces de eliminar el estradiol de la circulación lo hacen por métodos bioquímicos (conversión en estrona y estriol, estrógenos con una eficacia moderada y muy débil, respectivamente) y por la conjugación con productos hidrosolubles y que se excretan en la orina y la bilis (conjugados sulfo y glucuro).

Por lo tanto, una hormona esteroidea tiene una «carrera» variada condensada en una vida breve. En este capítulo se analizarán con mayor detalle los segmentos importantes de esta vida.

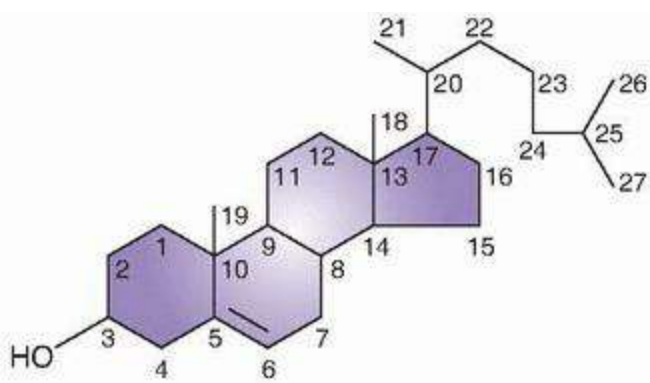
Volver al principio

Nomenclatura de las hormonas esteroideas

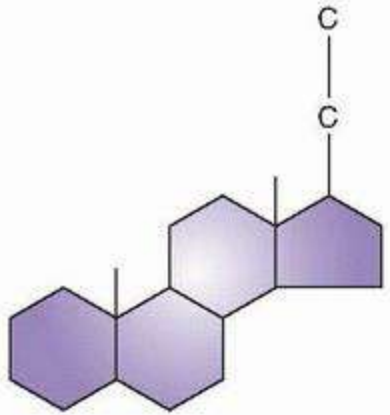
Todas las hormonas esteroideas tienen una estructura básicamente semejante, con diferencias químicas relativamente poco importantes que conllevan alteraciones notables de la actividad bioquímica. La estructura básica es la molécula de ciclopentanoperhidrofenantreno, que está constituido por tres anillos de 6 carbonos y uno de 5 carbonos. De los tres anillos de 6 carbonos, uno es benceno, dos naftaleno y tres fenantreno; al agregar un ciclopentano (anillo de 5 carbonos), se obtiene la estructura de ciclopentanoperhidrofenantreno del núcleo esteroideo.

Los esteroides sexuales se dividen en tres grupos principales según el número de átomos de carbono que poseen. La serie con 21 carbonos comprende los corticoesteroides y los progestágenos, y la estructura básica es el núcleo de ***pregnano***. La serie con 19 carbonos engloba todos los andrógenos y se basa en el núcleo de ***androstano***, en tanto que los estrógenos son esteroides con 18 carbonos basados en el núcleo de ***estrano***.

Colesterol
(27 carbonos)

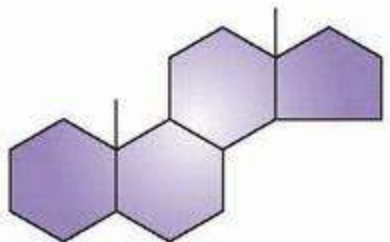


Derivados de pregnano
(21 carbonos)



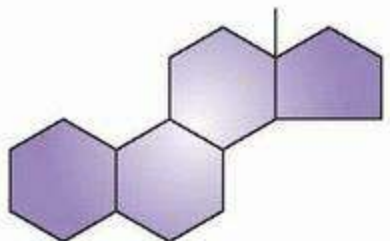
Progestágenos
Corticoesteroides

Derivados de androstano
(19 carbonos)



Andrógenos

Derivados de estrano
(18 carbonos)



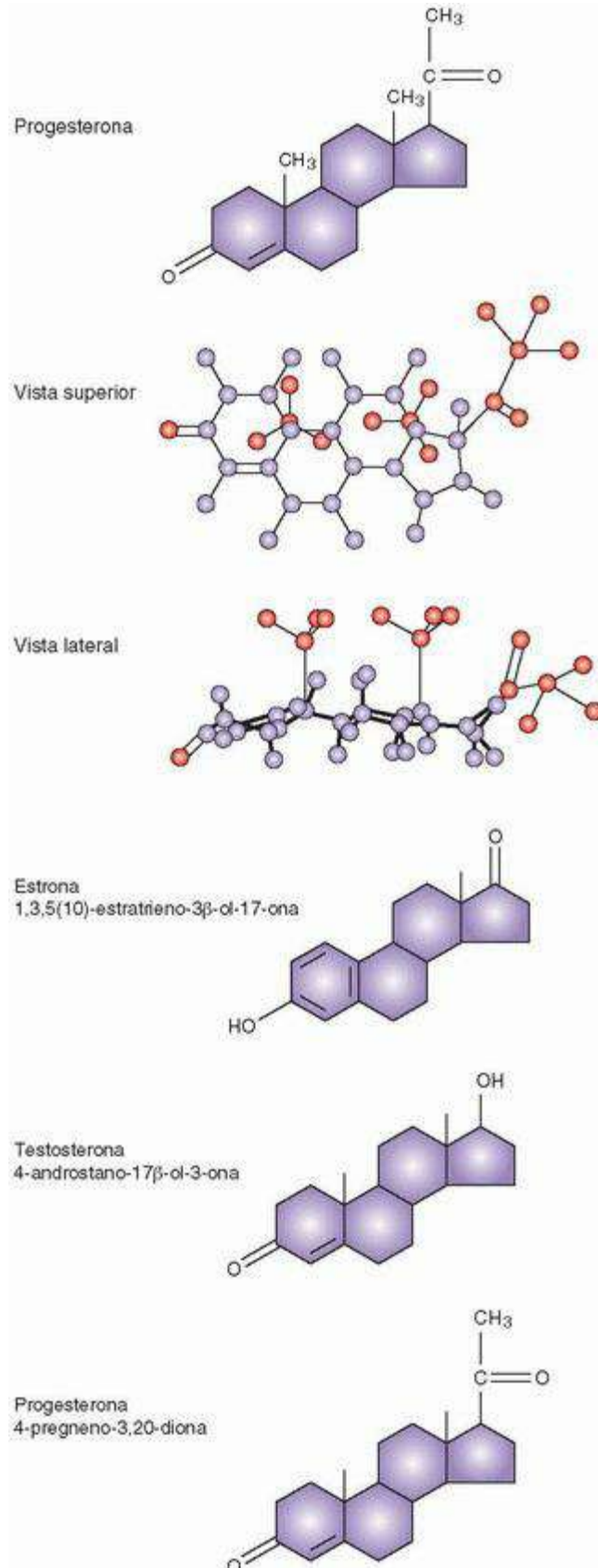
Estrógenos

Herramientas de imágenes

En la estructura anular básica hay seis centros de asimetría, y existen 64 isómeros posibles. Casi todos los esteroides de aparición natural y activos son prácticamente planos, y los grupos localizados por encima y por debajo del plano del anillo se designan alfa (α) (línea punteada) y beta (β) (línea continua), respectivamente. Los cambios en la posición de un único grupo pueden originar isómeros inactivos. Por ejemplo, la 17-epitestosterona es considerablemente más débil que la testosterona; la única diferencia radica en un grupo hidroxilo en la posición α del C-17 en lugar de en la posición β .

El acuerdo respecto a la denominación de los esteroides utiliza el número de átomos de carbono para designar el nombre básico (p. ej., pregnano, androstano o estrano). El nombre básico va precedido por números que indican la posición de los enlaces dobles, y el nombre

se modifica de la manera siguiente para indicar la existencia de uno, dos o tres enlaces dobles: -eno, -dieno y -trieno. Después del nombre básico, se indican los grupos hidroxilo por el número de uniones del carbono de modo que uno, dos o tres grupos hidroxilo se designan -ol, -diol o -triol. Los grupos cetónicos se enumeran en último lugar con los números de uniones del carbono, de manera que uno, dos o tres grupos se designan -ona, -diona o -triona. Entre las designaciones especiales cabe citar deshidro, eliminación de dos hidrógenos, desoxi, eliminación de oxígeno, nor, eliminación de carbono, y delta o δ , localización de un enlace doble.



Lipoproteínas y colesterol

El colesterol es el bloque de construcción básico en la esteroidogénesis. Todos los órganos productores de esteroides, salvo la placenta, pueden sintetizar colesterol a partir de acetato. Por consiguiente, los progestágenos, andrógenos y estrógenos pueden sintetizarse *in situ* en los diversos compartimentos del tejido ovárico a partir de la molécula de acetato de dos carbonos a través del colesterol como precursor esteroideo común. No obstante, la síntesis *in situ* no puede satisfacer la demanda y, por lo tanto, la fuente principal es el colesterol sanguíneo que penetra en las células ováricas y puede introducirse en la vía biosintética o almacenarse en forma esterificada para su uso posterior. La entrada celular de colesterol se encuentra mediada a través del receptor de la membrana celular de lipoproteínas de baja densidad (LDL), los transportadores de colesterol en el torrente circulatorio.

Las lipoproteínas son moléculas de gran tamaño que facilitan el transporte de grasas no polares en un disolvente polar, el plasma sanguíneo. Existen cinco categorías principales de lipoproteínas con arreglo a su carga y densidad (flotación durante la ultracentrifugación). Derivan unas de otras en la cascada siguiente de tamaño decreciente y densidad creciente.

Quilomicrones

Partículas de gran tamaño, transportadoras de colesterol (10%) y triglicéridos (90%), que se forman en el intestino tras una comida grasa.

Lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL)

También transportan colesterol, pero sobre todo triglicéridos; son más densas que los quilomicrones.

Lipoproteínas de densidad intermedia (IDL)

Formadas (durante una existencia transitoria) por la eliminación de algunos de los triglicéridos del interior de las partículas VLDL.

Lipoproteínas de baja densidad (LDL)

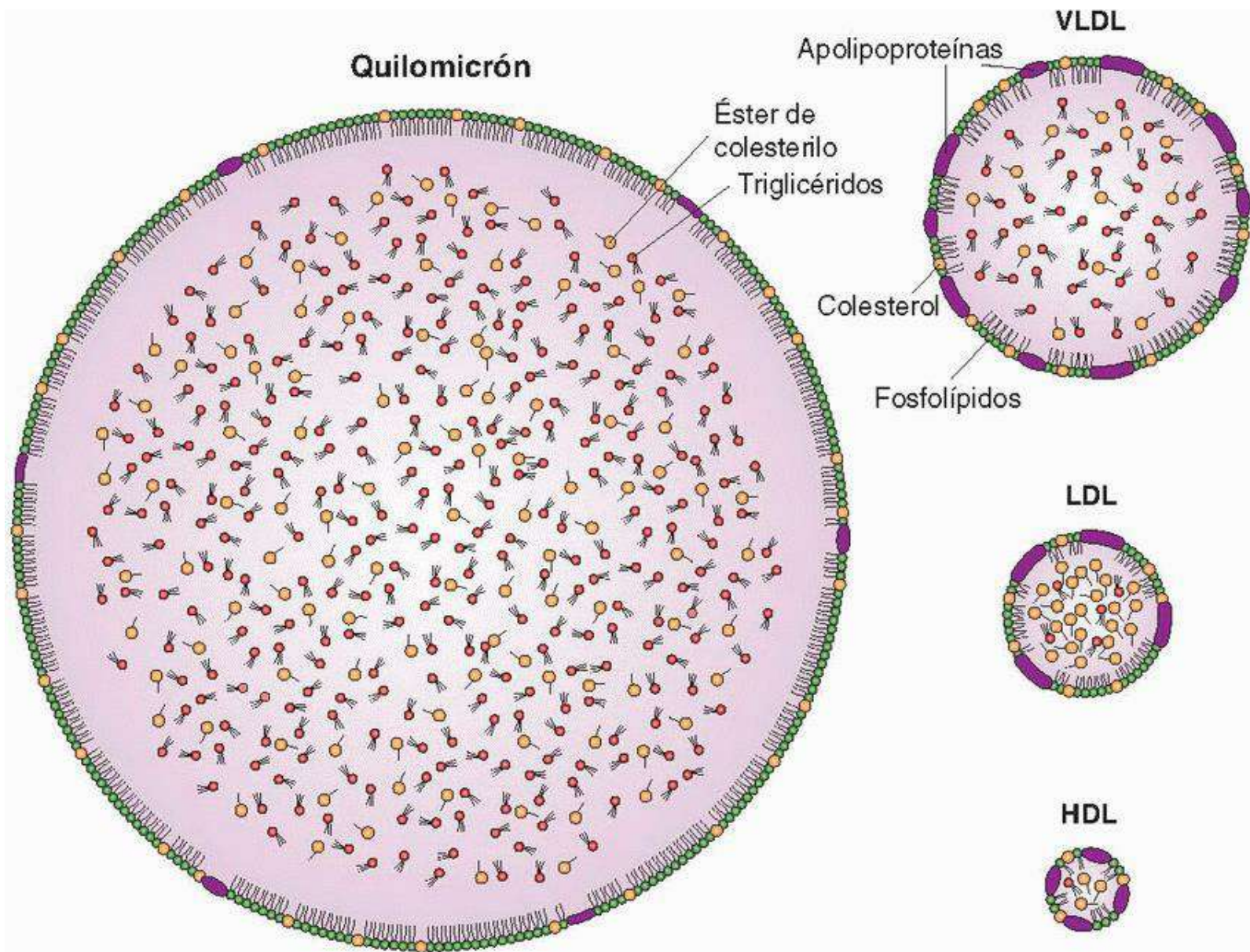
Los productos finales del catabolismo de VLDL, que se forman tras una mayor eliminación de triglicéridos y manteniendo alrededor del 50 % del colesterol; son los transportadores principales (dos tercios) del colesterol en el plasma, por lo que existe una estrecha relación entre las concentraciones elevadas de LDL y la enfermedad cardiovascular.

Lipoproteínas de alta densidad (HDL)

Las de menor tamaño y más densas de las lipoproteínas, con el mayor contenido de proteínas y fosfolípidos; las concentraciones de HDL se relacionan inversamente con la aterosclerosis (las concentraciones elevadas son protectoras). Las HDL pueden dividirse aun más en una fracción más ligera (HDL₂) y otra más densa (HDL₃).

Las lipoproteínas contienen cuatro elementos: 1) colesterol en dos formas: colesterol libre en la superficie de la molécula esférica de lipoproteína y colesterol esterificado en el interior de la molécula; 2) triglicéridos en el interior de la esfera; 3) fosfolípidos, y 4) proteínas, sustancias con carga eléctrica en la superficie de la esfera y responsables de la miscibilidad con el plasma y el agua. Las proteínas de superficie, denominadas **apoproteínas**, constituyen los lugares que se unen a las moléculas de receptor de lipoproteínas en las superficies celulares. La principal proteína de superficie de las LDL es la apoproteína B, en tanto que la apoproteína A-1 es la principal apoproteína de las HDL.

La secreción de VLDL por el hígado aporta los lípidos para los tejidos periféricos. Los triglicéridos se liberan a partir de las VLDL por la lipoproteína lipasa localizada en las células del endotelio capilar, así como por una enzima lipasa presente en las células endoteliales de los sinusoides hepáticos. En este proceso, los componentes superficiales (colesterol libre, fosfolípidos y apoproteínas) se transfieren a las HDL. Por último, las VLDL se convierten en LDL, que desempeñan la función importante de transportar colesterol a las células de todo el organismo. La enzima lipasa hepática es sensible a los cambios en los esteroides sexuales: inhibición por los estrógenos y estimulación por los andrógenos.



Herramientas de imágenes

Las LDL se eliminan de la sangre por receptores celulares que reconocen una de las apoproteínas de superficie. La lipoproteína fijada al receptor de la membrana celular se interioriza y degrada. Las concentraciones intracelulares de colesterol están reguladas en parte mediante la regulación al alza y a la baja de los receptores de LDL de la membrana celular. Cuando estos receptores de LDL se saturan o son deficientes, las LDL son captadas por fagocitos (derivados con mayor probabilidad de macrófagos) en otros tejidos, en especial en la íntima arterial. Por tanto, estas células pueden convertirse en el nido de placas ateroscleróticas.

Las HDL son secretadas por el hígado y el intestino o son un producto de la degradación de las VLDL. Las moléculas de éster de colesterol se mueven para formar un núcleo en una partícula esférica de pequeño tamaño, la partícula HDL₃. Estas partículas aceptan colesterol libre adicional, quizá mediante la intervención de receptores que reconocen la apoproteína A-1. Con la captación de colesterol, el tamaño de la partícula aumenta para formar HDL₂, la fracción que refleja los cambios en el régimen alimentario y las hormonas. Las concentraciones de HDL₃ se mantienen relativamente estables.

Las fracciones proteicas de las partículas de lipoproteínas se relacionan firmemente con el riesgo de enfermedad cardiovascular, y las anomalías genéticas en su síntesis o estructura pueden ocasionar afecciones aterógenas. Las lipoproteínas son uno de los motivos principales de la disparidad en el riesgo de aterosclerosis entre los hombres y las mujeres. Durante la edad adulta, la concentración sanguínea de colesterol HDL es unos 10 mg/dl mayor en las mujeres, y esta diferencia se mantiene durante los años posmenopáusicos. Las concentraciones de colesterol total y colesterol LDL son inferiores en las mujeres premenopáusicas que en los hombres, pero se elevan con rapidez después de la menopausia.

La naturaleza protectora de las HDL obedece a su capacidad para captar el colesterol libre de las células u otras lipoproteínas circulantes. Estas HDL ricas en lípidos se conocen como HDL₃, que se transforman posteriormente en partículas de mayor tamaño y

menos densas, HDL₂. Por lo tanto, las HDL hacen que los fagocitos ricos en lípidos (macrófagos que residen en las paredes arteriales) recuperen su estado bajo en lípidos y transportan el exceso de colesterol a lugares (principalmente el hígado) donde puede metabolizarse. Otro método mediante el que las HDL eliminan el colesterol del organismo se centra en la captación de colesterol libre a partir de las membranas celulares. El colesterol libre se esterifica y se desplaza al núcleo de la partícula de HDL. Por tanto, las HDL pueden eliminar el colesterol al transportarlo a lugares para su utilización (células productoras de esteroides) o para su metabolismo y excreción (hígado).

Para mantener una buena salud cardiovascular, la concentración sanguínea de colesterol debe mantenerse reducida y debe evitarse su fuga del torrente circulatorio. El problema del transporte de colesterol se resuelve mediante la esterificación del colesterol y el empaquetamiento del éster en el interior de los núcleos de lipoproteínas plasmáticas. El aporte de colesterol a las células se resuelve a su vez mediante los receptores de lipoproteínas. Tras la unión de la lipoproteína con su contenido de colesterol esterificado, el complejo se transporta al interior celular por endocitosis mediada por el receptor (comentado más adelante en este capítulo), en la que los lisosomas liberan colesterol para su uso por la célula.

La protección principal frente a la aterosclerosis depende de la afinidad elevada del receptor por las LDL y la capacidad del receptor de reciclarse en múltiples ocasiones, lo que permite aportar cantidades importantes de colesterol a la vez que se mantiene una concentración sanguínea reducida y saludable de LDL. Las células pueden controlar su captación de colesterol mediante el incremento o la disminución del número de receptores de LDL con arreglo a las concentraciones intracelulares de colesterol. Por tanto, una alimentación rica en colesterol influye en el hígado para reducir el número de receptores de LDL en sus células, lo que provoca una concentración sanguínea elevada de LDL. Las estatinas protegen frente a la aterosclerosis al reducir la biosíntesis del colesterol, aumentar los receptores de LDL en el hígado y disminuir las concentraciones de colesterol LDL circulante.

Volver al principio

Esteroidogénesis

La vía general de la biosíntesis de los esteroides que se muestra en la figura se basa principalmente en el trabajo innovador de Kenneth J. Ryan y cols.^{1,2}. Estas vías siguen un modelo fundamental que presentan todos los órganos endocrinos productores de esteroides. En consecuencia, no debe sorprender que el ovario humano normal sintetice las tres clases de esteroides sexuales: estrógenos, progestágenos y andrógenos. La importancia de los andrógenos ováricos es conocida, no sólo como precursores obligados de los estrógenos, sino también como productos secretores con importancia clínica. El ovario difiere del testículo en la dotación fundamental de enzimas esenciales y, por lo tanto, en la distribución de productos secretores. El ovario se distingue de la glándula suprarrenal en que carece de las reacciones de la 21-hidroxilasa y 11 β -hidroxilasa. Por consiguiente, en el tejido ovárico normal no se generan glucocorticoides ni mineralocorticoides.

Durante la esteroidogénesis, puede reducirse el número de átomos de carbono presentes en el colesterol o cualquier otra molécula esteroidea, pero nunca aumentarse. Pueden tener lugar las reacciones siguientes:

1. Escisión de una cadena lateral (reacción de desmolasa).
2. Conversión de grupos hidroxilo en cetonas o de cetonas en grupos hidroxilo (reacciones de deshidrogenasa).
3. Adición de grupos OH (reacción de hidroxilación).
4. Creación de enlaces dobles (eliminación de hidrógeno).
5. Adición de hidrógeno para reducir enlaces dobles (saturación).

El concepto tradicional de la esteroidogénesis consistía en que en cada paso participaban muchas enzimas, con diferencias entre un tejido y otro. Cuando se clonaron los ADN complementarios y genes responsables se produjo una simplificación fundamental del sistema³⁻⁵.

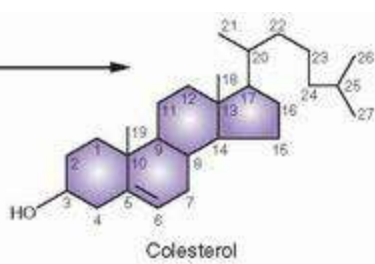
Las enzimas esteroidogénicas son deshidrogenasas o miembros del grupo de oxidasas del sistema citocromo P450. Citocromo P450 es un término genérico que designa una familia de enzimas oxidativas, que se denominan 450 debido a un desplazamiento de la absorbancia del pigmento (450) cuando se reduce. Las enzimas P450 pueden metabolizar muchos sustratos; por ejemplo, en el hígado, las enzimas P450 metabolizan toxinas y contaminantes ambientales. El genoma humano contiene genes de 57 enzimas del sistema citocromo P450: 7 en las mitocondrias y 50 en el retículo endoplásmico (el punto principal de depuración metabólica). Las distintas enzimas P450 siguientes se identifican en la esteroidogénesis: P450_{scc} es la enzima encargada de la escisión de la cadena lateral de colesterol; P450_{c11} interviene en la acción de 11-hidroxilasa, 18-hidroxilasa y 19-metiloxidasa; P450_{c17} interviene en la actividad 17-hidroxilasa y 17,20-liasa, P450_{c21} en la 21-hidroxilasa y P450_{arom} participa en la aromatización de andrógenos a estrógenos. Las diferencias pronunciadas en la

organización de exones e intrones de los genes de P450 son compatibles con un origen antiguo; por tanto, la superfamilia de genes P450 se bifurcó hace más de 1 500 millones de años.

<i>Enzima</i>	<i>Localización celular</i>	<i>Reacciones</i>
P450scc	Mitocondrias	Escisión de la cadena lateral de colesterol
P450c11	Mitocondrias	11-Hidroxilasa 18-Hidroxilasa 19-Metiloxidasa
P450c17	Retículo endoplásmico	17-Hidroxilasa, 17,20-liasa
P450c21	Retículo endoplásmico	21-Hidroxilasa
P450arom	Retículo endoplásmico	Aromatasa

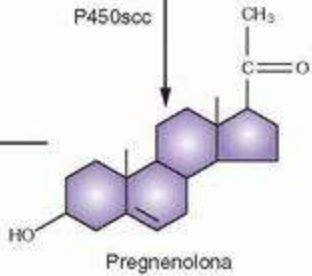
El conocimiento estructural de las enzimas P450 que se ha obtenido a partir de los estudios de secuenciación de aminoácidos y nucleótidos reveló que todos los pasos entre el colesterol y la pregnenolona estaban mediados por una única proteína, P450scc, fijada a la membrana mitocondrial interna. Los datos de clonación indican la presencia de un gen *P450scc* distintivo en el cromosoma 15. Estos experimentos señalaron que la existencia de múltiples pasos no precisaba múltiples enzimas. La actividad diferente en tejidos distintos puede reflejar modificaciones posteriores a la traducción. Además, estos genes contienen secuencias promotoras específicas de tejidos, lo que supone otra razón para que los mecanismos reguladores puedan diferir en distintos tejidos (p. ej., placenta y ovario). Las mutaciones P450scc son muy poco frecuentes, y provocan una alteración de la esteroidogénesis, tanto en las glándulas suprarrenales como en las gónadas, lo que causa fenotipos anómalos e insuficiencia suprarrenal⁶.

Acetato



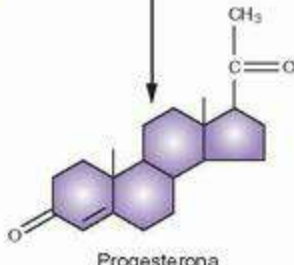
Colesterol

P450scc



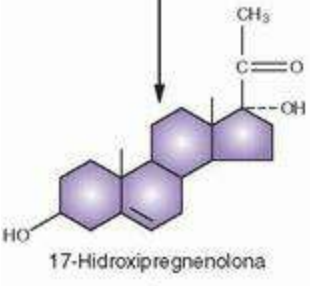
Pregnenolona

3β-hidroxiesteroide deshidrogenasa



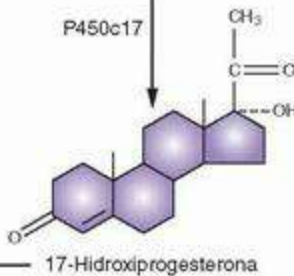
Progesterona

P450c17

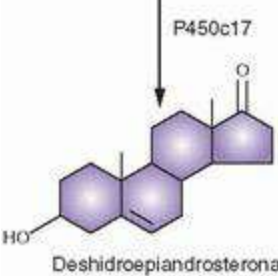


17-Hidroxipregnenolona

P450c17

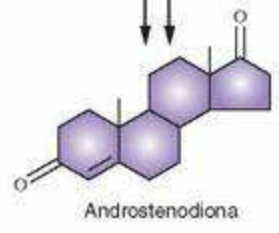


17-Hidroxiprogesterona



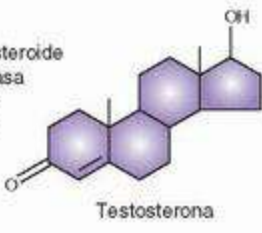
Deshidroepiandrosterona

3β-hidroxiesteroide deshidrogenasa



Androstenodiona

17β-hidroxiesteroide deshidrogenasa



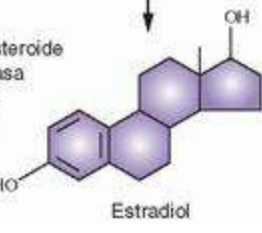
Testosterona

P450arom



Estrona

P450arom



Estradiol

Herramientas de imágenes

La conversión de colesterol en pregnenolona supone una hidroxilación en las posiciones de los carbonos 20 y 22, con escisión posterior de la cadena lateral. La conversión de colesterol en pregnenolona por P450scc tiene lugar en el interior de las mitocondrias. Es uno de los principales efectos de la estimulación por hormonas trópicas, que también provoca la captación del sustrato de colesterol para este paso en el ovario. Las hormonas trópicas de la adenohipófisis se unen al receptor de la superficie celular del sistema de la proteína G, activan la adenilato ciclasa y aumentan el AMP cíclico intracelular. La actividad del AMP cíclico desencadena la transcripción génica que codifica las enzimas esteroideas y proteínas accesorias. En un proceso que es más rápido que la transcripción génica, el AMP cíclico estimula la hidrólisis de ésteres de colesterol y el transporte de colesterol libre a las mitocondrias.

El colesterol utilizado en la síntesis esteroidea deriva de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) circulantes, seguido de la movilización y

el transporte de depósitos intracelulares^{5,7,8}. Los ésteres de colesterol LDL se incorporan a la célula mediante la estimulación, por hormona trópica, de la endocitosis a través de las fositas recubiertas por clatrina (un mecanismo que se comenta más adelante, en este capítulo). El colesterol se almacena en la célula en forma de éster o como colesterol libre. De hecho, el paso que limita la velocidad en la esteroidogénesis es la transferencia de colesterol desde la membrana mitocondrial externa a la interna, donde el P450_{scc} plenamente activo espera el sustrato. La transferencia, limitante de la reacción, de colesterol hidrófobo a través del espacio acuoso entre las membranas mitocondriales externa e interna está mediada por la activación proteica estimulada por la hormona trópica. La esteroidogénesis crónica a largo plazo necesita la transcripción génica y la síntesis proteica, en tanto que las respuestas inmediatas, a corto plazo, aparecen con independencia de la síntesis de ARN nuevo, aunque la síntesis proteica sigue siendo necesaria, específicamente la de las proteínas que regulan la transferencia de colesterol a través de la membrana mitocondrial.

Se han caracterizado y propuesto varias proteínas como reguladores de la transferencia intracelular aguda de colesterol. La proteína transportadora de esteroides 2 (SCP2) es capaz de fijar y transferir colesterol entre compartimentos en el interior de una célula. Otro candidato es una molécula pequeña, el polipéptido activador de la esteroidogénesis (SAP), y otro es el receptor de benzodiazepinas periférico (PBR), que modifica el flujo de colesterol a través de una estructura de poro. No obstante, la proteína más estudiada y aceptada como regulador de la transferencia aguda de colesterol es la **proteína reguladora aguda esteroidógena (StAR)**⁹⁻¹³. El ARN mensajero y la proteína StAR se inducen simultáneamente con la esteroidogénesis aguda en respuesta a la estimulación por AMP cíclico; la proteína StAR aumenta la producción esteroidea, y se importa y localiza en las mitocondrias. Lo que es más impresionante es que se ha comprobado que la hiperplasia suprarrenal lipoidea congénita (un trastorno autosómico recesivo) es una insuficiencia de la esteroidogénesis suprarrenal y gonadal debida a una mutación del gen *StAR*, que origina codones de terminación prematura^{14,15}. Con esta mutación, es posible un bajo grado de esteroidogénesis, lo que incluso permite la feminización en la pubertad, aunque la estimulación continua de las hormonas trópicas provoca una acumulación de depósitos lipídicos intracelulares que destruyen la capacidad esteroidogénica¹⁶. La esteroidogénesis gonadal y suprarrenal requiere la presencia de StAR, que por lo tanto también se necesita para la diferenciación sexual masculina normal.

StAR interviene en el transporte de colesterol a las mitocondrias en la esteroidogénesis suprarrenal y gonadal, pero no en la placenta y el cerebro. StAR desplaza colesterol desde la membrana mitocondrial externa a la membrana mitocondrial interna, donde puede entrar en la vía esteroidogénica al convertirse en pregnenolona. Se ha identificado un grupo de proteínas relacionadas estructuralmente con StAR, designadas como StARD4, StARD5 y StARD6. La proteína StARD4 es responsable de la unión del colesterol libre a medida que se produce en el citoplasma, y de su transporte hacia la membrana mitocondrial externa¹². Dado que las células esteroidogénicas no almacenan grandes cantidades de hormonas, los aumentos bruscos de secreción dependen de este sistema para producir una síntesis rápida.

StAR se sintetiza en forma de precursor como una proteína de 285 aminoácidos de la que se escinde una secuencia de 25 residuos de la región aminoterminal después del transporte a las mitocondrias¹⁷. Las formas mutantes de StAR sufren una truncación prematura que evita esta escisión proteolítica. Las mutaciones del gen *StAR*, localizado en el cromosoma 8p11.2, representan el único trastorno hereditario de la esteroidogénesis no provocado por un defecto en una de las enzimas esteroidogénicas. La ausencia de expresión de StAR en la placenta y el cerebro indica la presencia de diferentes mecanismos de transporte del colesterol en estos tejidos.

Es importante destacar que, una vez formada la pregnenolona, la síntesis de esteroides en el ovario puede discurrir por una de dos vías, ya sea a través de la vía de δ^5 -3 β -hidroxiesteroides o de la de δ^4 -3-cetonas. La primera (la vía δ^5) transcurre a través de la pregnenolona y la deshidroepiandrosterona (DHEA), y la segunda (la vía δ^4), a través de progesterona y la 17 α -hidroxiprogesterona.

La conversión de pregnenolona en progesterona conlleva dos pasos: las reacciones de la 3 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa y la δ^{4-5} isomerasa que convierten el grupo 3-hidroxilo en una cetona y transfieren el enlace doble de la posición 5-6 a la 4-5. La enzima 3 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa cataliza las reacciones de deshidrogenación e isomerización, y existe en dos formas (tipo I y II), codificadas por dos genes independientes en el cromosoma 1 (el gen del tipo I se expresa en el tejido placentario, mamario y en otros tejidos no glandulares; el gen del tipo II se expresa en las gónadas y las glándulas suprarrenales). Una vez se forma la δ^{4-5} cetona, la progesterona se hidroxila en la posición 17 para formar 17 α -hidroxiprogesterona. La 17 α -hidroxiprogesterona es el precursor inmediato de la serie C-19 (19 carbonos) de andrógenos en esta vía. Mediante la formación de peróxido en C-20, seguido de la epoxidación de los carbonos C-17 y C-20, se separa la cadena lateral y se forma androstenodiona. La 17-cetona puede reducirse a un 17 β -hidroxilo para formar testosterona por la reacción de la 17 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa. Ambos esteroides C-19 (androstenodiona y testosterona) pueden convertirse en los estrógenos esteroideos fenólicos C-18 correspondientes (estrone y estradiol) por reacciones microsómicas en un proceso conocido como aromatización. Este proceso comprende la hidroxilación del grupo 19-metilo angular, seguida de oxidación, pérdida del carbono 19 como formaldehído y aromatización del anillo A (deshidrogenación).

Como alternativa, la pregnenolona puede convertirse directamente en el esteroide C-19 δ^5 -3 β -hidroxi, DHEA, mediante 17 α -

hidroxilación seguida de escisión de la cadena lateral. Con la formación de la δ^4 -3-cetona, la DHEA se convierte en androstenodiona. Las cuatro reacciones que intervienen en la conversión de pregnenolona y progesterona en sus productos 17-hidroxilados están mediadas por una única enzima, P450c17, fijada al retículo endoplásmico liso, y regulada por un gen localizado en el cromosoma 10q24.3. La 17-hidroxilasa y la 17,20-liasa se consideraron tradicionalmente enzimas independientes. Estas dos funciones diferentes de una única enzima, P450c17, no son genéticas ni estructurales, sino que representan el efecto de factores con influencia tras la traducción¹⁸. La actividad 17,20-liasa que se expresa en la vía de la glándula suprarrenal hacia el cortisol es muy reducida. Tanto la actividad 17-hidroxilasa como la 17,20-liasa se expresan en las células de la teca ovárica, las células de Leydig testiculares y las células reticulares suprarrenales, dirigiendo la vía esteroidogénica a través de la DHEA. En el cuerpo lúteo, la vía principal discurre a través de la progesterona.

La caracterización de la proteína P450c21 y la clonación del gen indican que el gen de la 21-hidroxilasa, *CYP21*, se localiza en el cromosoma 6p21.3. Un pseudogén inactivo, *CYP21P*, se encuentra próximo. Muchas de las mutaciones que afectan a *CYP21* y causan una hiperplasia suprarrenal congénita son conversiones génicas que suponen recombinaciones entre *CYP21* y mutaciones inactivadoras en *CYP21P*.

En la aromatización participa la P450arom presente en el retículo endoplásmico^{19,20}. La citocromo P450 aromataza deriva del cromosoma 15q21.1, en el gen denominado *CYP19A1* (citocromo P450, familia 19, subfamilia A, polipéptido 1), que denota oxidación del grupo metilo C-19. La aromatización en diferentes tejidos con distintos sustratos es el resultado de la única enzima P450arom codificada por el único gen. Un haplotipo específico de polimorfismos genéticos en el gen *CYP19* puede estar vinculado al cáncer endometrial, una consecuencia conocida de la excesiva estimulación estrogénica del endometrio²¹. El déficit de aromataza provocado por una mutación inactivadora del gen *CYP19A* es muy poco frecuente; sólo se han documentado algunos casos²². Las mujeres afectadas presentan virilización al nacer, debido a que la placenta no puede convertir los andrógenos suprarrenales fetales en estrógenos; por lo tanto, suele observarse virilización materna durante el embarazo.

La transcripción de la aromataza está regulada por varios lugares promotores que responden a citocinas, nucleótidos cíclicos, gonadotropinas, glucocorticoides y factores de crecimiento²³. La expresión específica del tejido se encuentra regulada por promotores específicos de tejidos en el extremo 5' del gen. Por lo tanto, este gen posee promotores alternativos que permiten los extremos de una expresión sumamente regulada en el ovario en respuesta al MP cíclico y las gonadotropinas, la expresión en el tejido adiposo estimulada por la prostaglandina E₂, y la expresión no regulada en la placenta y el tejido adiposo. Se han desarrollado inhibidores de P450arom muy específicos, denominados «inhibidores de la aromataza», que permiten un bloqueo intenso de la producción de estrógenos, con aplicaciones clínicas que incluyen el tratamiento del cáncer de mama (p. ej., anastrozol y letrozol) y la hemorragia uterina disfuncional. El complejo aromataza también comprende la NADPH-citocromo P450 reductasa, una flavoproteína ubicua que interviene en reacciones de reducción.

Las reacciones de la 17 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa y la 5 α -reductasa se deben a enzimas no pertenecientes al sistema P450. La 17 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa se fija al retículo endoplásmico y la 5 α -reductasa a la membrana nuclear. Las 17 β -hidroxiesteroide deshidrogenasas convierten la estrona en estradiol, la androstenodiona en testosterona y la DHEA en androstanodiol y viceversa. Se han clonado y caracterizado ocho isozimas diferentes²⁴. La enzima de tipo 1 es activa en la placenta y las células de la granulosa, y convierte la estrona en estradiol. Las enzimas de tipo 2 y 4, que se encuentran en muchos tejidos, forman androstenodiona y estrona a partir de testosterona y estradiol, respectivamente, y las de tipo 3 y 5 presentes en el testículo reducen la androstenodiona a testosterona. La enzima de tipo 6 sólo se identifica en los roedores, y las de tipo 7 y 8 están diseminadas, aunque presentan una actividad limitada. Por tanto, los tipos 1, 3 y 5 forman estrógenos y andrógenos activos, en tanto que los tipos 2 y 4 generan productos más débiles, una forma de inactivación, importante, por ejemplo, en la protección del feto frente a la testosterona y el estradiol de la circulación materna. La producción específica de las células de cada una de estas isoformas es un método de regulación de la concentración local de estrógenos y andrógenos.

Volver al principio

Sistema bicelular

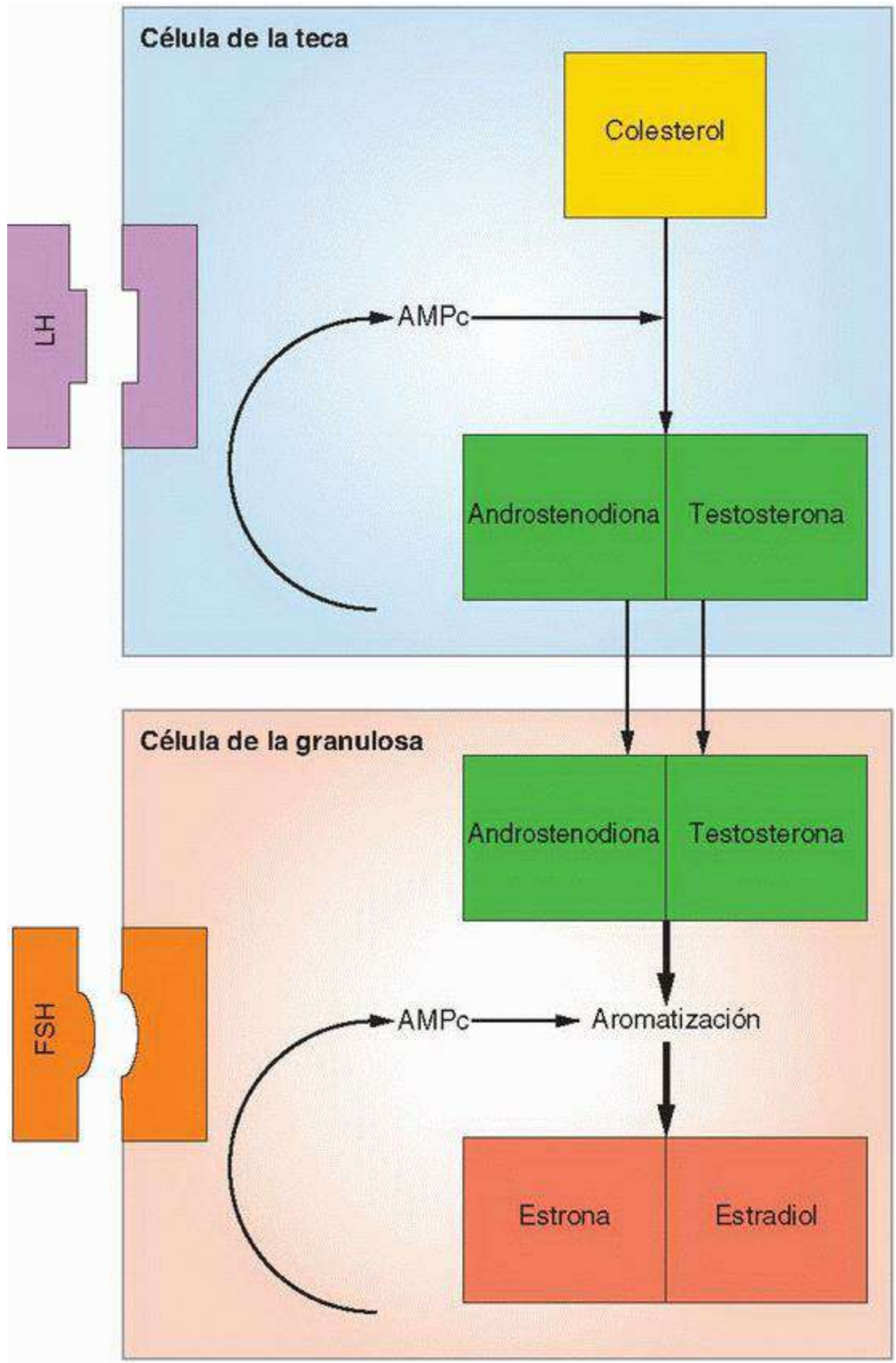
El sistema bicelular es una explicación lógica de los acontecimientos que intervienen en la esteroidogénesis folicular ovárica²⁵. Esta explicación, propuesta por primera vez por Falck en 1959²⁶, aúna información sobre el lugar de producción de esteroides específicos junto con la aparición e importancia de los receptores hormonales. Los hechos siguientes son relevantes:

1. En las células de la granulosa existen receptores de FSH.
2. Los receptores de FSH son inducidos por la propia FSH.

3. En las células de la teca hay receptores de LH que inicialmente faltan en las células de la granulosa, aunque, conforme crece el folículo, la FSH induce la aparición de receptores de LH en las células de la granulosa.
4. La FSH induce la actividad de la enzima aromatasa en las células de la granulosa.
5. Las acciones anteriores están reguladas por factores autocrinos y paracrinos secretados por las células de la teca y la granulosa.

Estos hechos se combinan en el sistema bicelular para explicar la secuencia de acontecimientos en el crecimiento folicular ovárico y la esteroidogénesis. El cambio inicial de un folículo primordial a un folículo preantral es independiente de las hormonas y se desconoce el estímulo que dirige este paso inicial en el crecimiento. No obstante, el crecimiento continuado depende de la estimulación por FSH. Dado que la granulosa responde a la FSH, la proliferación y el crecimiento se asocian a un aumento de los receptores de FSH, un efecto específico de la propia FSH, aunque una acción que potencian de manera muy importante los péptidos autocrinos y paracrinos. Las células de la teca se caracterizan por actividad esteroidogénica en respuesta a la LH, con aparición específica de la producción de andrógenos, por la transcripción de los genes de P450scc, P450c17 y 3 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa. La aromatización de andrógenos a estrógenos es una actividad característica en el interior de la capa granulosa inducida por la FSH por activación del gen de P450arom. Por consiguiente, los andrógenos producidos en la teca deben difundir a la granulosa, donde se convierten en estrógenos, y la concentración cada vez mayor de estradiol en la circulación periférica refleja la liberación de estrógenos de nuevo hacia la teca y los vasos sanguíneos.

Las células de la teca y la granulosa secretan péptidos que actúan como factores autocrinos y paracrinos²⁷. El factor de crecimiento insulinoide (IGF) se secreta por la teca y potencia la estimulación por LH de la producción de andrógenos en las células de la teca, así como la aromatización mediada por FSH en la granulosa. Las pruebas indican que el factor de crecimiento insulinoide endógeno presente en el folículo ovárico humano es IGF-II tanto en las células de la granulosa como en las de la teca²⁸. Los estudios que señalan la existencia de actividad de IGF-I en el tejido ovárico humano pueden explicarse por el hecho de que ambas actividades IGF-I e IGF-II pueden estar mediadas por el receptor de IGF tipo I, que es estructuralmente semejante al receptor de insulina. La regulación de los receptores de FSH en las células de la granulosa es relativamente compleja. Aunque la FSH aumenta la actividad del gen de su propio receptor en un mecanismo mediado por el AMP cíclico, esta acción se ve influida por sustancias inhibitoras, tales como el factor de crecimiento epidérmico, el factor de crecimiento fibroblástico e incluso una proteína afín a la gonadoliberina (GnRH). La inhibina y la activina se generan en la granulosa en respuesta a la FSH y la activina desempeña la importante función autocrina de potenciar las acciones de la FSH, en especial la producción de receptores de FSH. La inhibina potencia la estimulación por LH de la síntesis de andrógenos en la teca a fin de aportar un sustrato para la aromatización a estrógenos en la granulosa, en tanto que la activina suprime la síntesis de andrógenos. Esta importante regulación paracrina de la producción de andrógenos en las células de la teca por la inhibina y la activina, que se expone en el capítulo 6, se ejerce principalmente a través de la modificación de la expresión de enzimas esteroidogénicas, en especial de P450c17²⁹.



Herramientas de imágenes

Tras la ovulación, el predominio de la capa granulosa luteinizada depende de la inducción preovulatoria de un número adecuado de receptores de LH y, por consiguiente, de una acción adecuada de la FSH. Antes de la ovulación, la capa granulosa se caracteriza por actividad de aromatización y conversión de los andrógenos de la teca en estrógenos, una actividad mediada por la FSH. Después de la ovulación, la capa granulosa secreta progesterona y estrógenos directamente al torrente circulatorio, una actividad mediada por la LH.

Cada célula de la granulosa y teca cuenta con un sistema aromatasas de andrógenos que puede demostrarse *in vitro*. Sin embargo, *in vivo*, la actividad de la capa granulosa en la fase folicular es varios cientos de veces mayor que la actividad de la teca y, por lo tanto, la granulosa es la principal fuente biosintética de estrógenos en el fólculo en crecimiento³⁰. Dado que las células de la granulosa carecen de P450c17, la tasa de aromatización en la capa granulosa se relaciona directamente y depende del sustrato de andrógenos que aportan

las células de la teca. Por lo tanto, la secreción de estrógenos por el folículo antes de la ovulación es el resultado de la estimulación combinada de la LH y la FSH en los dos tipos celulares, de la teca y de la granulosa. Tras la ovulación, se cree que los dos tipos celulares siguen actuando como un sistema celular doble; las células lúteas derivadas de la teca producen andrógenos para la aromatización a estrógenos por parte de las células lúteas derivadas de la granulosa.

Libre (sin fijar, [%]) Unido a albúmina (%) Unido a SHBG (%)

Estrógenos	1	30	69
------------	---	----	----

Testosterona	1	30	69
--------------	---	----	----

DHEA	4	88	8
------	---	----	---

Androstenediona	7	85	8
-----------------	---	----	---

Dihidrotestosterona	1	71	28
---------------------	---	----	----

Tomado de Mendel³¹.

Volver al principio

Transporte sanguíneo de esteroides

Mientras circulan en la sangre, la mayor parte de los esteroides sexuales principales, estradiol y testosterona, se encuentran unidos a una proteína transportadora, conocida como globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG), que se produce principalmente en el hígado. Otro 30 % se une con más laxitud a la albúmina, lo que deja únicamente alrededor de un 1 % sin fijar y libre. Un porcentaje muy pequeño también se une a la globulina fijadora de corticoesteroides. El hipertiroidismo, el embarazo y la administración de estrógenos aumentan las concentraciones de SHBG, en tanto que los corticoesteroides, los andrógenos, los progestágenos, la hormona del crecimiento (somatotropina), la insulina y el IGF-I las disminuyen.

La concentración circulante de SHBG se relaciona inversamente con el peso corporal y, por lo tanto, un aumento significativo del peso puede disminuir la SHBG y ocasionar cambios importantes de las concentraciones libres de los esteroides sexuales. Otro mecanismo importante de la reducción de las concentraciones circulantes de SHBG es la resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia^{32,33}. Por tanto, el incremento de las concentraciones de insulina en la circulación disminuye las de SHBG, y éste puede ser el principal mecanismo que explique el efecto del aumento del peso corporal sobre la SHBG. Esta relación entre las concentraciones de insulina y SHBG es tan intensa que los niveles de SHBG son un marcador de la resistencia a la insulina hiperinsulinémica, y una concentración baja de SHBG es un factor predictivo del desarrollo de diabetes mellitus tipo 2³⁴.

La distribución del tejido graso corporal tiene una influencia notable sobre las concentraciones de SHBG. El tejido graso androide o central se localiza en la pared abdominal y en localizaciones viscerales mesentéricas. Esta distribución del tejido graso se asocia a hiperinsulinemia, hiperandrogenismo y concentraciones disminuidas de SHBG³⁵. El mecanismo común de estos cambios es, probablemente, la hiperinsulinemia.

La SHBG es una glucoproteína que contiene un único lugar de unión de andrógenos y estrógenos, aun cuando se trata de un homodímero constituido por dos monómeros. Su gen se ha localizado en el brazo corto (p12-13) del cromosoma 17³⁶. Los estudios genéticos han revelado que el gen de SHBG también codifica la proteína fijadora de andrógenos presente en los túbulos seminíferos, sintetizada por las células de Sertoli^{37,38}. Se cree que la dimerización es necesaria para formar el lugar único de unión a esteroides. No se han descrito anomalías cromosómicas específicas con disminución o anomalías de SHBG. No obstante, actualmente se ha identificado la expresión del gen de SHBG en otros tejidos (cerebro, placenta y endometrio), aunque no se ha determinado que tenga importancia biológica.

La transcortina, también denominada globulina fijadora de corticoesteroides, es una glucoproteína plasmática que se une a cortisol, progesterona, desoxicorticosterona, corticosterona y algunos otros compuestos corticoesteroides de menor importancia. En condiciones normales, cerca del 75 % del cortisol circulante se encuentra unido a la transcortina, el 15 % está fijado laxamente a la albúmina y el 10% aparece sin fijar o libre. La progesterona circula en los porcentajes siguientes: menos del 2% libre, el 80% unido a la albúmina, el 18 % fijado a la transcortina y menos del 1 % unido a la SHBG. La unión en la circulación sigue la ley de acción de masas: la cantidad de hormona libre, sin fijar, se encuentra en equilibrio con la hormona fijada. Por tanto, la capacidad de fijación total de una globulina fijadora influirá en la cantidad que está libre y sin fijar.

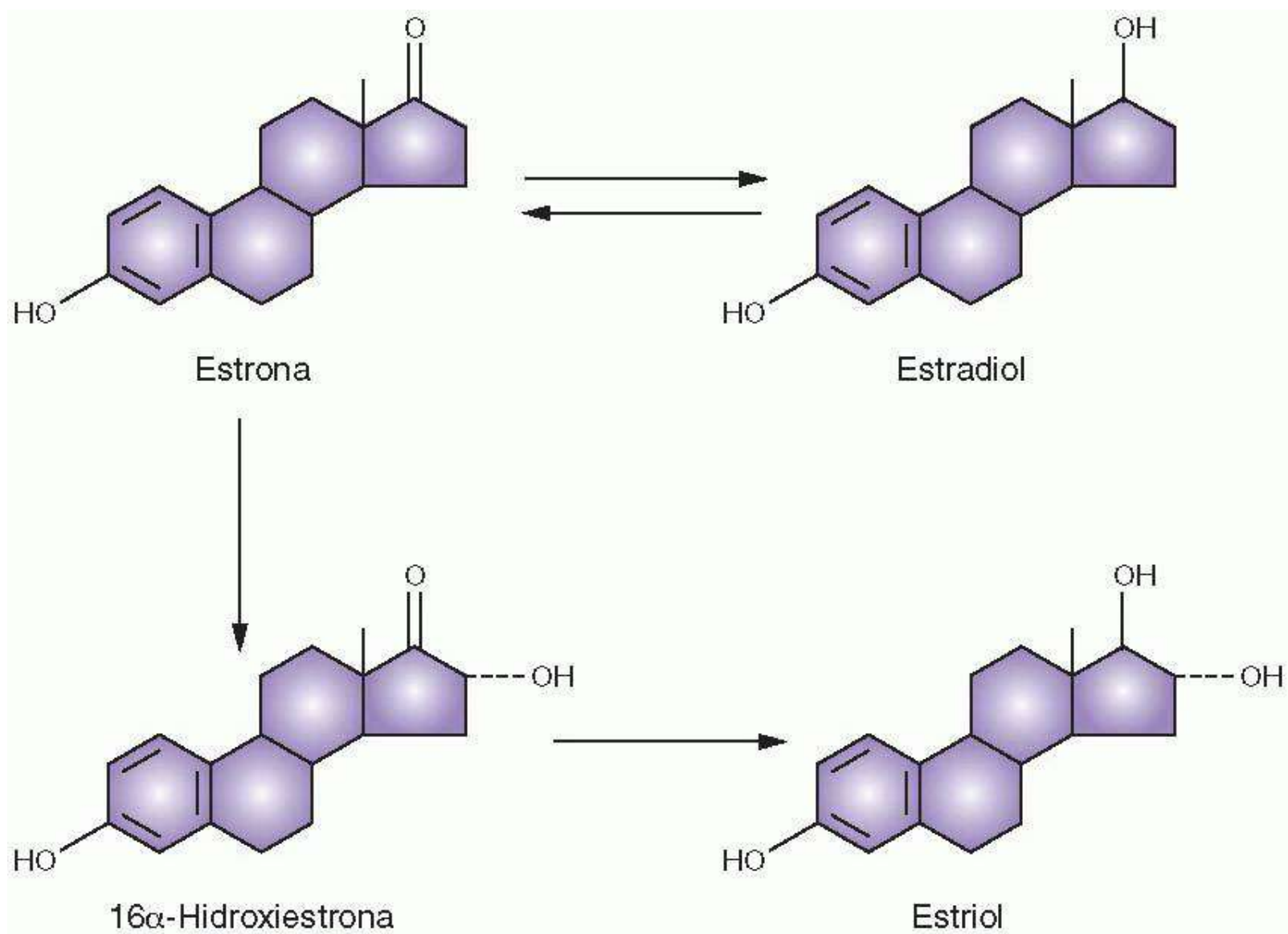
Los efectos biológicos de los principales esteroides sexuales se encuentran determinados en gran medida por la porción sin fijar, conocida como hormona libre. En otras palabras, la hormona activa está sin fijar y libre, en tanto que la hormona unida es relativamente inactiva. Este concepto no está exento de controversia. Es posible que el complejo hormona-proteína intervenga en un proceso de captación activa en la membrana plasmática de la célula diana³⁹⁻⁴¹. La fracción de los esteroides fijada a la albúmina también puede estar disponible para la acción celular porque esta unión es de escasa afinidad. Dado que la concentración de albúmina en el plasma es varias veces mayor que la de SHBG, la contribución de la fracción fijada a la albúmina puede ser significativa. Los análisis habituales determinan la concentración de hormona total, fijada más libre, y se precisan pasos especiales para medir la concentración libre activa de testosterona, estradiol y cortisol.

Volver al principio

Metabolismo de los estrógenos

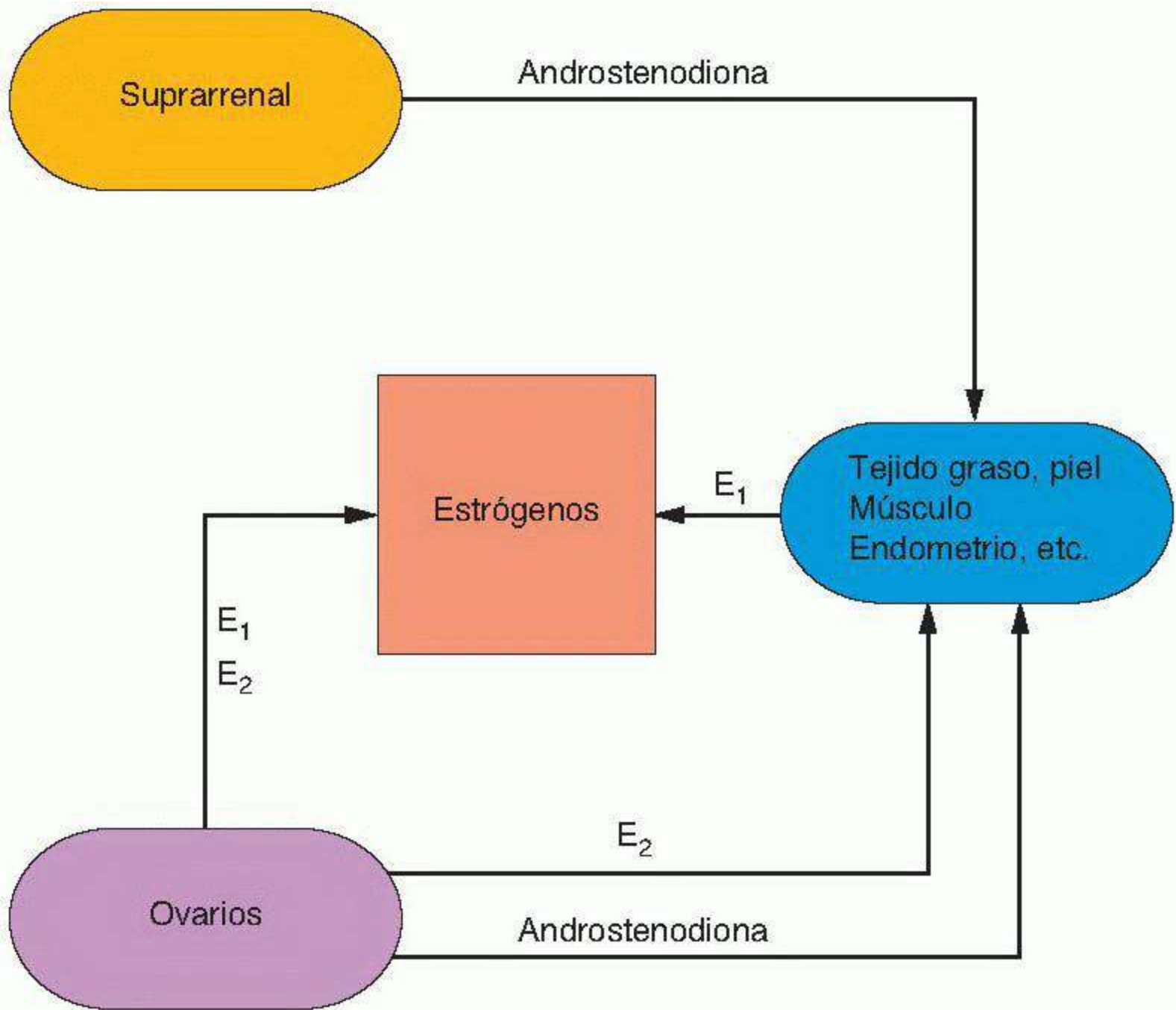
Los andrógenos son los precursores de los estrógenos. La actividad 17β-hidroxiesteroide deshidrogenasa convierte la androstenodiona en testosterona, que no es un producto secretor importante del ovario normal. Se desmetila con rapidez en la posición C-19 y se aromatiza a estradiol, el principal estrógeno secretado por el ovario humano. El estradiol también se genera en un grado importante a partir de la androstenodiona a través de la estrona, y la propia estrona se secreta en cantidades diarias considerables. El estriol es el metabolito periférico de la estrona y el estradiol, y no un producto secretor del ovario. La formación de estriol es típica de la «desintoxicación» metabólica general, la conversión de material con actividad biológica en formas menos activas.

La conversión de los esteroides en los tejidos periféricos no siempre es una forma de inactivación. Los andrógenos libres se convierten periféricamente en estrógenos libres, por ejemplo, en la piel y los adipocitos. La localización de los adipocitos influye en su actividad. Las mujeres con obesidad central (región abdominal) sintetizan más andrógenos⁴². El trabajo de Siiteri y MacDonald⁴³ reveló que a partir de los andrógenos circulantes pueden generarse los estrógenos suficientes para producir hemorragia en las mujeres posmenopáusicas. En las mujeres, la glándula suprarrenal sigue siendo la principal fuente de andrógenos circulantes, en particular, de androstenodiona. En los hombres, prácticamente todos los estrógenos circulantes derivan de la conversión periférica de los andrógenos. Los andrógenos precursores consisten principalmente en androstenodiona, deshidroepiandrosterona y sulfato de deshidroepiandrosterona.



Herramientas de imágenes

Por consiguiente, puede observarse que el patrón de esteroides circulantes en las mujeres se encuentra influido por la actividad de diversos procesos extraováricos. Debido a la contribución periférica a las concentraciones de esteroides, el término **tasa de secreción** se reserva para la secreción orgánica directa, en tanto que **tasa de producción** engloba la secreción orgánica más la contribución periférica a través de la conversión de precursores. La **tasa de aclaramiento metabólico (TAM)** equivale al volumen de sangre del que se elimina la hormona por unidad de tiempo. La **tasa de producción sanguínea (TP)** equivale a su vez a la tasa de aclaramiento metabólico multiplicada por la concentración de hormona en la sangre.



Herramientas de imágenes

TAM = litros/día

TP = TAM × concentración (litros/día × cantidad/litro = cantidad/día)

En las mujeres no gestantes normales, se produce estradiol en una tasa de 100-300 µg/día. La síntesis de androstenodiona es de unos 3 mg/día y la conversión periférica (alrededor del 1%) de androstenodiona en estrona explica cerca del 20 -30% de la estrona producida al día. Dado que androstenodiona se secreta en cantidades de miligramos, incluso una pequeña conversión porcentual a estrógenos origina una contribución significativa a los estrógenos, que existen y actúan en la circulación en cantidades de microgramos. Por tanto, los estrógenos circulantes en las mujeres son la suma de la secreción ovárica directa de estradiol y estrona más la conversión periférica de precursores C-19. Aunque el estradiol se produce en cantidades medidas en µg, circula y actúa dentro de las células en concentraciones medidas en pg/ml.

Premenopáusicas Conversión periférica

Androstenodiona
3000 $\mu\text{g}/24\text{ h}$

1,5 %

Estrona
45 $\mu\text{g}/24\text{ h}$

Testosterona
250 $\mu\text{g}/24\text{ h}$

0,15 %

Estradiol
0,375 $\mu\text{g}/24\text{ h}$

Herramientas de imágenes

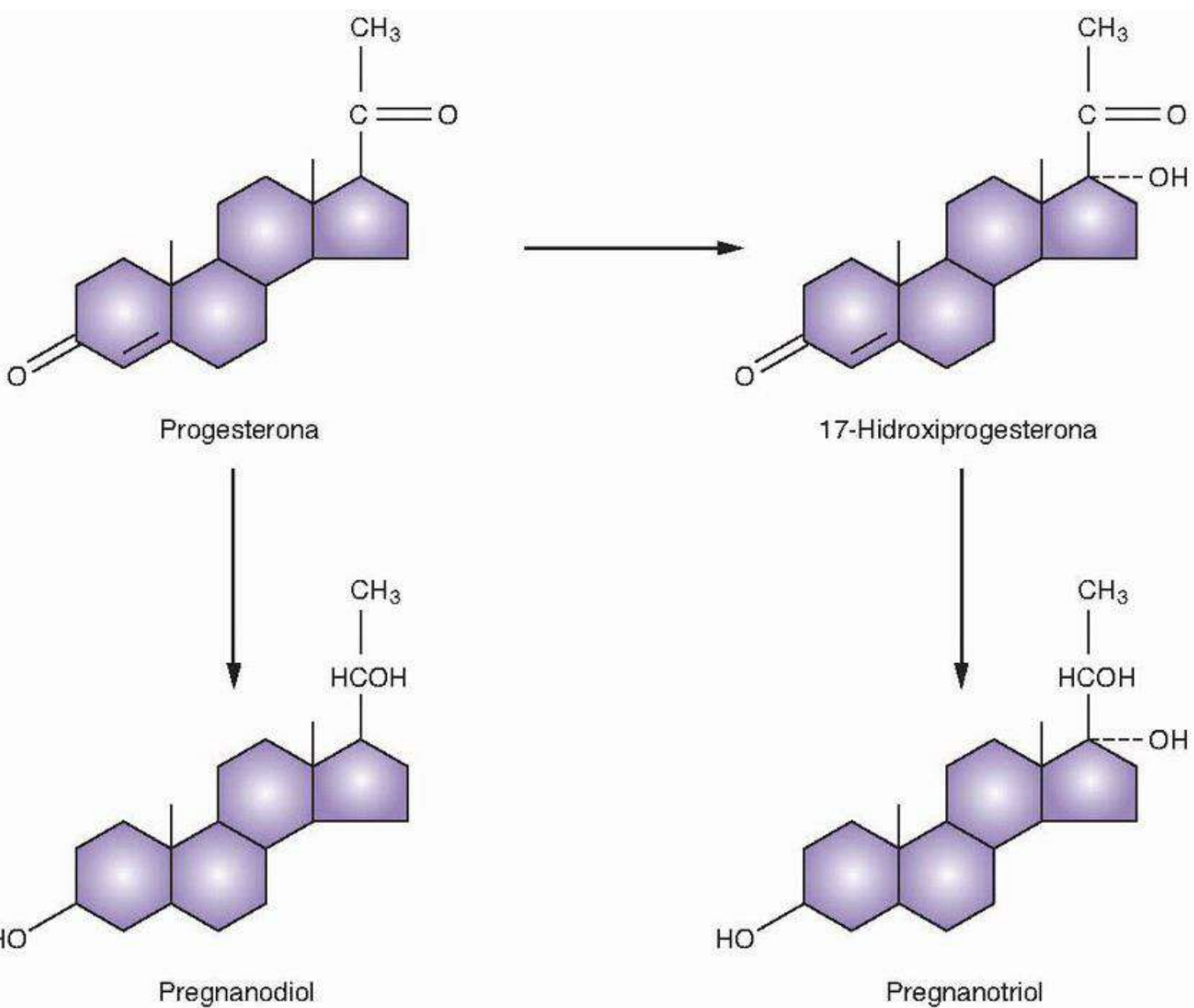
Volver al principio

Metabolismo de la progesterona

En las mujeres no gestantes no se observa conversión periférica de esteroides en progesterona; en su lugar, la tasa de producción de progesterona es una combinación de secreción a partir de las suprarrenales y los ovarios. Incluida la pequeña contribución de origen suprarrenal, la tasa de producción sanguínea de progesterona en la fase preovulatoria es menor de 1 mg/día. Durante la fase lútea, la producción aumenta a 20-30 mg/día. El destino metabólico de la progesterona, expresado por sus numerosos productos de excreción, es más complejo que el de los estrógenos. Cerca del 10-20 % de la progesterona se excreta en forma de pregnanodiol.

En la orina aparece glucurónido de pregnanodiol en concentraciones menores de 1 mg/día hasta la ovulación. La excreción de pregnanodiol tras la ovulación alcanza un valor máximo de 3-6 mg/día, que se mantiene hasta dos días antes de la menstruación. El análisis de pregnanodiol en la orina tiene actualmente una aplicación clínica escasa.

En la fase preovulatoria en las mujeres adultas, en todas las mujeres prepuberales y en los hombres normales, las concentraciones sanguíneas de progesterona se sitúan en los límites inferiores de sensibilidad del inmunoanálisis: menos de 1 ng/ml. Tras la ovulación, es decir, durante la fase lútea, la cifra de progesterona oscila entre 3 ng/ml y 15 ng/ml. En la hiperplasia suprarrenal congénita, las concentraciones sanguíneas de progesterona pueden alcanzar cifras 50 veces por encima de las normales.



Herramientas de imágenes

El pregnanotriol es el principal metabolito urinario de la 17α -hidroxiprogesterona y tiene importancia clínica en el síndrome adrenogenital, un síndrome de hiperplasia suprarrenal virilizante en el que un defecto enzimático provoca una acumulación de 17α -hidroxiprogesterona y una mayor excreción de pregnanotriol. La anomalía heredada en la hiperplasia suprarrenal virilizante provoca una incapacidad para sintetizar glucocorticoides. El eje hipotálamo-hipofisario reacciona ante la baja concentración de cortisol aumentando la secreción de ACTH, una respuesta homeostática para alcanzar los niveles normales de producción de cortisol. Esta estimulación induce una corteza suprarrenal hiperplásica que produce andrógenos y también precursores de corticoides en cantidades anómalas. El análisis plasmático o sérico de 17α -hidroxiprogesterona es un índice más sensible y exacto de esta deficiencia enzimática que la determinación de pregnanotriol. En condiciones normales, la concentración sanguínea de 17α -hidroxiprogesterona es menor de 100 ng/dl, aunque después de la ovulación y durante la fase lútea de un ciclo menstrual normal, puede alcanzarse un valor máximo de 200 ng/dl. En los síndromes de hiperplasia suprarrenal, los valores pueden ser 10-400 veces los normales.

[Volver al principio](#)

Metabolismo de los andrógenos

Los principales andrógenos del ovario son la deshidroepiandrosterona (DHEA) y la androstenediona (y sólo una cantidad escasa de testosterona), que son secretados principalmente por el tejido del estroma derivado de las células de la teca. En caso de una acumulación

excesiva de tejido del estroma o en presencia de un tumor productor de andrógenos, la testosterona se convierte en un producto secretor importante. En ocasiones, un tumor no funcionante puede inducir una proliferación del estroma y un aumento de la producción de andrógenos. La acumulación normal de tejido del estroma a mitad del ciclo provoca una elevación de las concentraciones circulantes de androstenediona y testosterona en el momento de la ovulación.

La corteza suprarrenal sintetiza tres grupos de hormonas esteroideas: glucocorticoides, mineralocorticoides y esteroides sexuales. Los esteroides sexuales suprarrenales representan productos intermedios en la síntesis de glucocorticoides y mineralocorticoides, y una secreción excesiva de esteroides sexuales sólo tiene lugar en células neoplásicas o en asociación con deficiencias enzimáticas. En circunstancias normales, la síntesis suprarrenal de esteroides sexuales es menos importante que la producción gonadal de andrógenos y estrógenos. Cerca de la mitad de la producción diaria de DHEA y androstenediona procede de la glándula suprarrenal; la otra mitad de androstenediona la secreta el ovario, en tanto que la otra mitad de DHEA se divide prácticamente por igual entre el ovario y los tejidos periféricos. La tasa de producción de testosterona en las mujeres normales es de 0,2-0,3 mg/día, y alrededor del 50% procede de la conversión periférica de androstenediona (y una pequeña cantidad de DHEA) en testosterona, en tanto que el 25 % es secretado por el ovario y otro 25 % por las suprarrenales. Los principales andrógenos se excretan en la orina en forma de 17-cetosteroides.

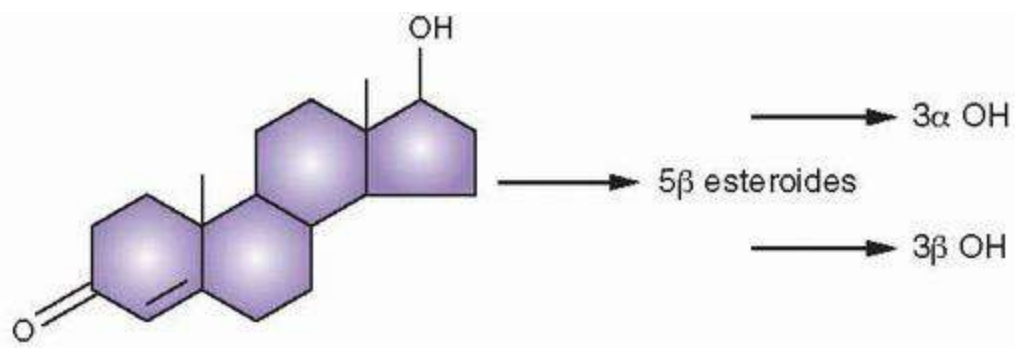
En las mujeres no existe un ciclo circadiano de los principales esteroides sexuales. Sin embargo, las variaciones a corto plazo de las concentraciones sanguíneas debidas a secreción episódica precisan la obtención de varias muestras para lograr una evaluación absolutamente exacta. ***Aunque la obtención frecuente de muestras es necesaria para lograr un alto grado de exactitud, una muestra aleatoria es suficiente con fines clínicos para determinar si una concentración se encuentra dentro de un intervalo normal.***

Los andrógenos disminuyen la capacidad de fijación de testosterona; en consecuencia, la capacidad de fijación en los varones es inferior a la de las mujeres normales. La concentración de globulina fijadora en las mujeres con una producción aumentada de andrógenos también desciende. Los efectos androgénicos dependen de la fracción sin fijar que puede moverse libremente desde el compartimento vascular a las células diana. Los análisis habituales determinan la concentración de hormona total, fijada más libre. Por tanto, la concentración de testosterona total puede estar en el intervalo normal en una mujer con hirsutismo e incluso virilizada, pero dado que la concentración de globulina fijadora disminuye por los efectos de los andrógenos, se eleva el porcentaje de testosterona libre y activa. La necesidad de un análisis específico para la porción libre de testosterona puede cuestionarse debido a que la mismísima presencia de hirsutismo o virilismo indica un aumento de los efectos androgénicos. En caso de hirsutismo, una concentración normal de testosterona puede interpretarse con fiabilidad como compatible con una disminución de la capacidad de fijación y un incremento de la testosterona libre activa.

La testosterona total y sin fijar sólo muestra valores normales en algunas mujeres con hirsutismo. En estos casos, el hirsutismo, hasta ahora considerado idiopático, deriva con mayor probabilidad de unos efectos excesivos de los andrógenos intracelulares (específicamente, de una mayor conversión intracelular de testosterona en dihidrotestosterona).

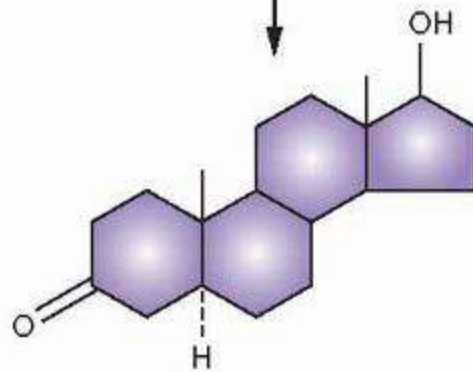
La reducción de la δ^4 insaturación (una vía irreversible) en testosterona es muy significativa, lo que genera derivados muy diferentes en su configuración espacial y actividad. Los 5β -derivados no son androgénicos y esta vía no es importante; sin embargo, el 5α -derivado (una vía muy activa) es extremadamente potente. De hecho, la dihidrotestosterona (DHT), el 5α -derivado, es la principal hormona androgénica en diversos tejidos diana y se forma en el interior del propio tejido diana.

En los hombres, la mayor parte de la DHT circulante deriva de la testosterona que penetra en una célula diana y se convierte en DHT por medio de la 5α -reductasa. En las mujeres, dado que la tasa de producción de androstenediona es mayor que la de testosterona, la DHT sanguínea deriva principalmente de la androstenediona y en parte de la deshidroepiandrosterona⁴⁴. Por tanto, en las mujeres, la producción cutánea de DHT se ve influida de forma predominante por la androstenediona. La DHT es por definición una hormona intracrina, que se forma y actúa en el interior de los tejidos diana⁴⁵. La enzima 5α -reductasa existe en dos formas, tipo I y II, cada una de ellas codificada por un gen independiente, de modo que la enzima tipo I se encuentra en la piel y la reductasa tipo II se expresa de manera predominante en los tejidos reproductores⁴⁶.



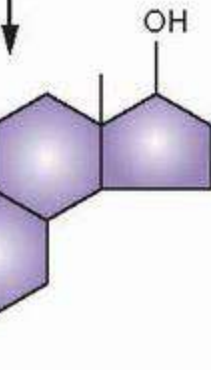
Testosterona

5 α -reductasa



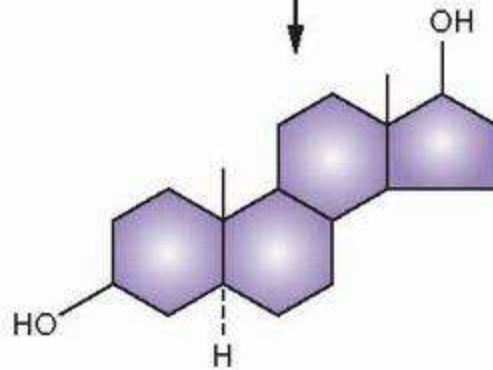
Dihidrotestosterona (DHT)

3 α -ceto-reductasa



3 α -androstanodiol

3 β -ceto-reductasa



3 β -androstanodiol

Herramientas de imágenes

La DHT se metaboliza en gran medida a nivel intracelular; en consecuencia, la DHT sanguínea sólo supone alrededor de una décima parte de la concentración de testosterona circulante y resulta evidente que la testosterona es el principal andrógeno circulante. En los tejidos sensibles a la DHT (que incluyen los folículos pilosos), únicamente la DHT penetra en el núcleo para transmitir el mensaje androgénico. La DHT también puede ejercer acciones androgénicas en el interior de las células que no poseen la capacidad de convertir la testosterona en DHT. La DHT también se reduce por una 3 α -ceto-reductasa a androstanodiol, que es relativamente inactivo. El metabolito de androstanodiol, el glucurónido de 3 α -androstanodiol, es el principal metabolito de la DHT y puede medirse en el plasma, lo que indica el grado de actividad de la conversión de testosterona en DHT en los tejidos diana.

No todos los tejidos sensibles a los andrógenos necesitan la conversión previa de testosterona en DHT. En el proceso de diferenciación masculina, el desarrollo de las estructuras del conducto de Wolff (epidídimo, conducto deferente y vesícula seminal) depende de la

testosterona como mediador intracelular, en tanto que el desarrollo del seno y el tubérculo urogenital en los genitales externos masculinos, la uretra y la próstata requiere la conversión de testosterona en DHT⁴⁷. El desarrollo muscular se encuentra bajo el control directo de la testosterona. La testosterona también se aromatiza en un grado importante en el cerebro, el hígado y la mama; en algunas circunstancias (p. ej., en el cerebro) pueden transmitirse mensajes androgénicos a través de los estrógenos.

Volver al principio

Importancia de la producción local de hormonas sexuales

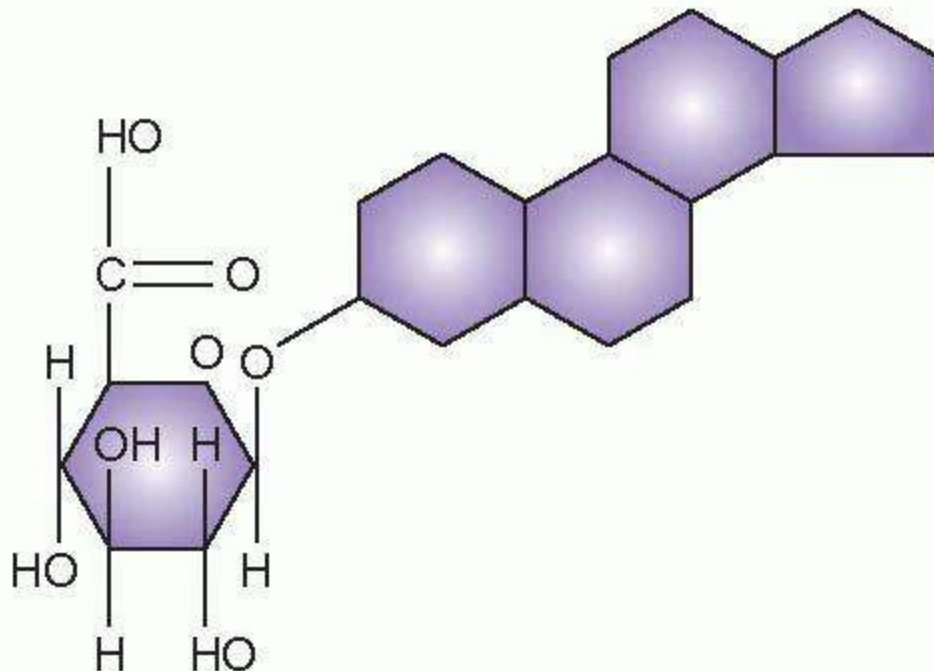
Las características del metabolismo de los esteroides sexuales comentadas anteriormente contribuyen a la definición de un concepto clínico importante: *las concentraciones de hormonas sexuales circulantes no siempre reflejan las concentraciones presentes en las células diana*. En las mujeres premenopáusicas, los tejidos diana sintetizan y metabolizan la mayor parte de la testosterona producida. Por lo tanto, la testosterona actúa en el organismo femenino como una hormona paracrina e intracrina. En cambio, la abundante secreción de testosterona en el organismo masculino crea niveles circulantes suficientes para permitir que actúe como una hormona clásica. Esta misma descripción se aplica en las mujeres con respecto al estradiol. El estradiol actúa como una hormona circulante clásica hasta la menopausia, después de la cual ambas actividades, la del estradiol y la de la testosterona, se deben a la síntesis en el tejido diana local, utilizando precursores derivados de la circulación. Por lo tanto, las intervenciones clínicas después de la menopausia están orientadas a la producción local de hormonas; por ejemplo, el uso de inhibidores de la aromatasa para el tratamiento del cáncer de mama.

Volver al principio

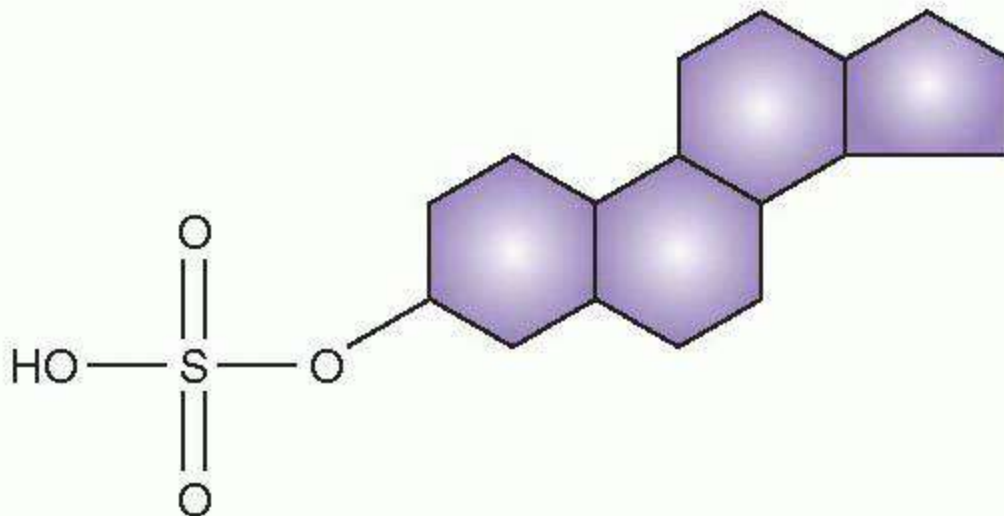
Excreción de esteroides

Los esteroides y metabolitos activos se excretan en forma de conjugados sulfo y glucuro. La conjugación de un esteroide convierte un compuesto hidrófobo en otro hidrófilo y generalmente reduce o elimina la actividad de un esteroide. No obstante, esto no es totalmente cierto, porque en los tejidos diana puede producirse la hidrólisis del enlace éster y restaurar la forma activa. Además, los conjugados de estrógenos pueden tener actividad biológica, y se sabe que los conjugados sulfatados se secretan activamente y pueden servir como precursores, presentes en la circulación en concentraciones relativamente altas debido a la unión a proteínas séricas. En general, sin embargo, la conjugación por el hígado y la mucosa intestinal es un paso en la desactivación preliminar y esencial para la excreción en orina y bilis.

Glucosiduronato



Sulfato



Herramientas de imágenes

Volver al principio

Mecanismo de acción celular

Las hormonas circulan en concentraciones extremadamente bajas y, a fin de responder con acciones específicas y eficaces, las células diana requieren la presencia de mecanismos especiales. Existen dos tipos principales de acción hormonal en los tejidos diana. Uno interviene en la acción de las hormonas trópicas (hormonas peptídicas y glucoproteicas) con receptores a nivel de la membrana celular. Por el contrario, las hormonas esteroideas más pequeñas penetran en las células con facilidad, y el mecanismo de acción básico conlleva la existencia de moléculas receptoras específicas en el interior de las células. La afinidad, especificidad y actividad de los receptores, junto con la concentración elevada de receptores en las células, son las que permiten que una cantidad pequeña de hormona desencadene una respuesta biológica.

Los numerosos tipos diferentes de receptores pueden organizarse en las categorías básicas siguientes:

Receptores intracelulares

Receptores ubicados en el interior de las células que provocan una activación de la transcripción. Entre los ejemplos figuran los receptores de estrógenos y hormonas tiroideas.

Receptores de proteínas G

Estos receptores están compuestos de una única cadena polipeptídica que cruza la membrana celular. La unión a una hormona específica origina una interacción con proteínas G que, a su vez, activan segundos mensajeros. Algunos ejemplos son los receptores de hormonas trópicas, prostaglandinas, luz y olores. Los segundos mensajeros comprenden la enzima adenilato ciclasa, el sistema de la fosfolipasa y las variaciones del ión calcio.

Canales iónicos

Estos receptores de la superficie celular constan de múltiples unidades que, después de la unión, abren canales iónicos. La entrada de iones modifica la actividad eléctrica de las células. El mejor ejemplo de este tipo es el receptor de acetilcolina.

Receptores con actividad enzimática intrínseca

Estos receptores transmembranosos tienen un componente intracelular con actividad tirosina o serina cinasa. La unión provoca una autofosforilación del receptor y actividad. Entre los ejemplos cabe citar los receptores de insulina y factores de crecimiento (tirosina cinasa) y los de activina e inhibina (serina cinasa).

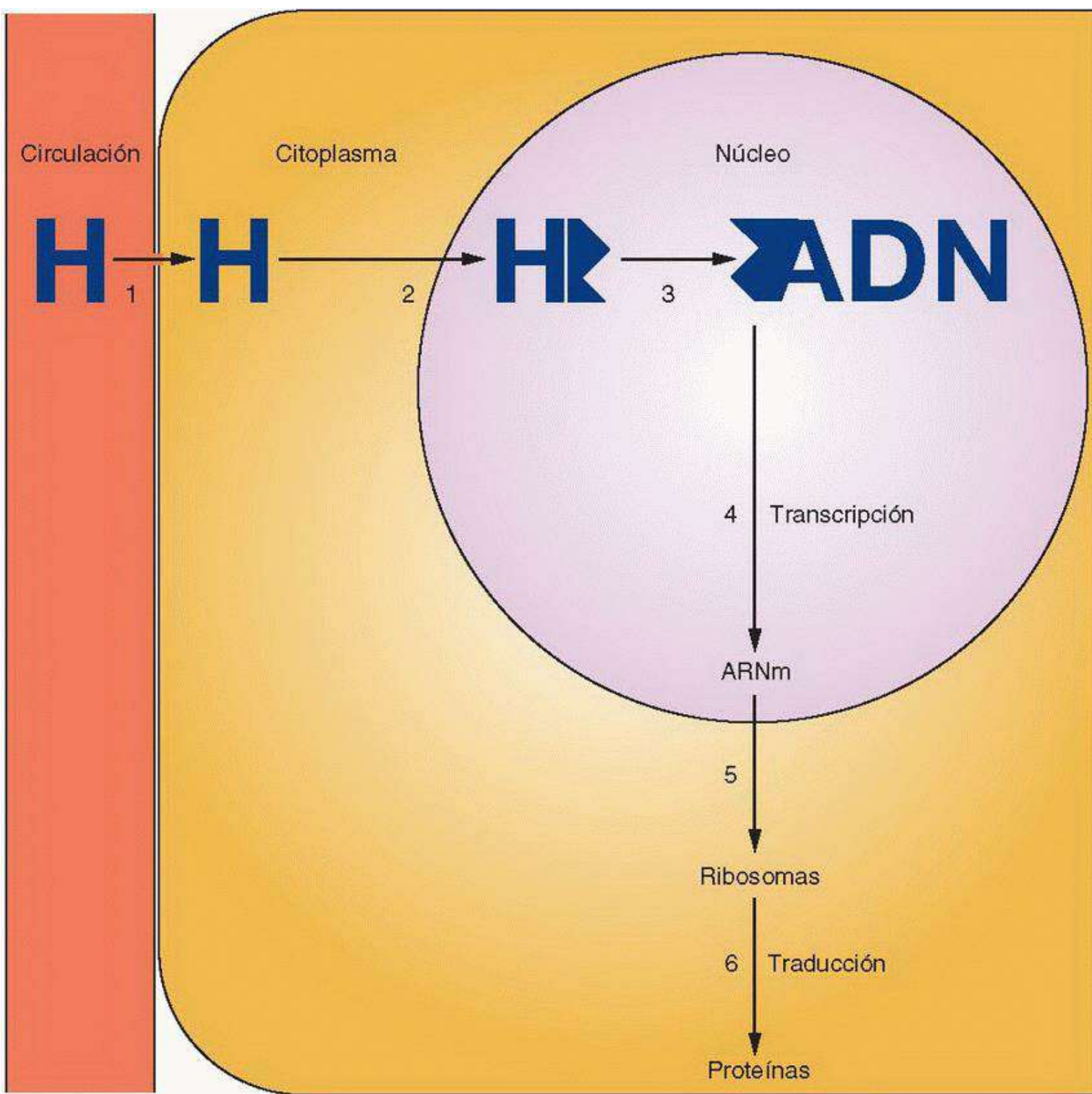
Sistema de internalización

Algunos receptores que no encajan en las categorías anteriores son los de LDL, prolactina, somatotropina y algunos factores de crecimiento. Estos receptores permiten la entrada de sus ligandos en las células mediante el proceso de endocitosis (que se comenta más adelante en este capítulo).

Volver al principio

Mecanismo de acción de las hormonas esteroideas

La especificidad de la reacción de los tejidos a las hormonas esteroideas sexuales se debe a la presencia de proteínas receptoras intracelulares. Diferentes tipos de tejidos, como hígado, riñón y útero, responden de un modo semejante. El mecanismo comprende: 1) difusión de la hormona esteroidea a través de la membrana celular; 2) unión de la hormona esteroidea a la proteína receptora; 3) interacción de un complejo hormona-receptor con el ADN nuclear; 4) síntesis de ARN mensajero (ARNm); 5) transporte del ARNm a los ribosomas y, por último, 6) síntesis proteica en el citoplasma que origina una actividad celular específica. Los receptores de hormonas esteroideas actúan principalmente sobre la transcripción génica, aunque también regulan fenómenos posteriores a la transcripción y no genómicos. Los receptores esteroideos regulan la transcripción génica a través de varios mecanismos, aunque no todos precisan interacciones directas con el ADN.



Herramientas de imágenes

Se ha constatado que todas las clases principales de hormonas esteroideas sexuales, entre ellas estrógenos, progestágenos y andrógenos, actúan con arreglo a este mecanismo general. Los receptores de glucocorticoides, mineralocorticoides y, probablemente, andrógenos, cuando no se encuentran unidos, residen en el citoplasma y se desplazan al núcleo tras la unión hormona-receptor. Los estrógenos, los progestágenos y los andrógenos se transfieren a través de la membrana nuclear y se unen a sus receptores en el interior del núcleo.

Las hormonas esteroideas se transportan con rapidez a través de la membrana celular por difusión simple. Se desconocen los factores responsables de esta transferencia, pero parece que la concentración de hormona libre (sin fijar) en el torrente circulatorio es un determinante importante e influyente de la función celular. Una vez en la célula, las hormonas esteroideas sexuales se unen a sus receptores individuales. Durante este proceso, tiene lugar la **transformación o activación** del receptor. La transformación hace referencia a un cambio de conformación del complejo hormona-receptor que pone al descubierto o genera un lugar de unión que es necesario para que el complejo se fije a la cromatina. En el estado sin fijar, el receptor se asocia a proteínas del choque térmico que

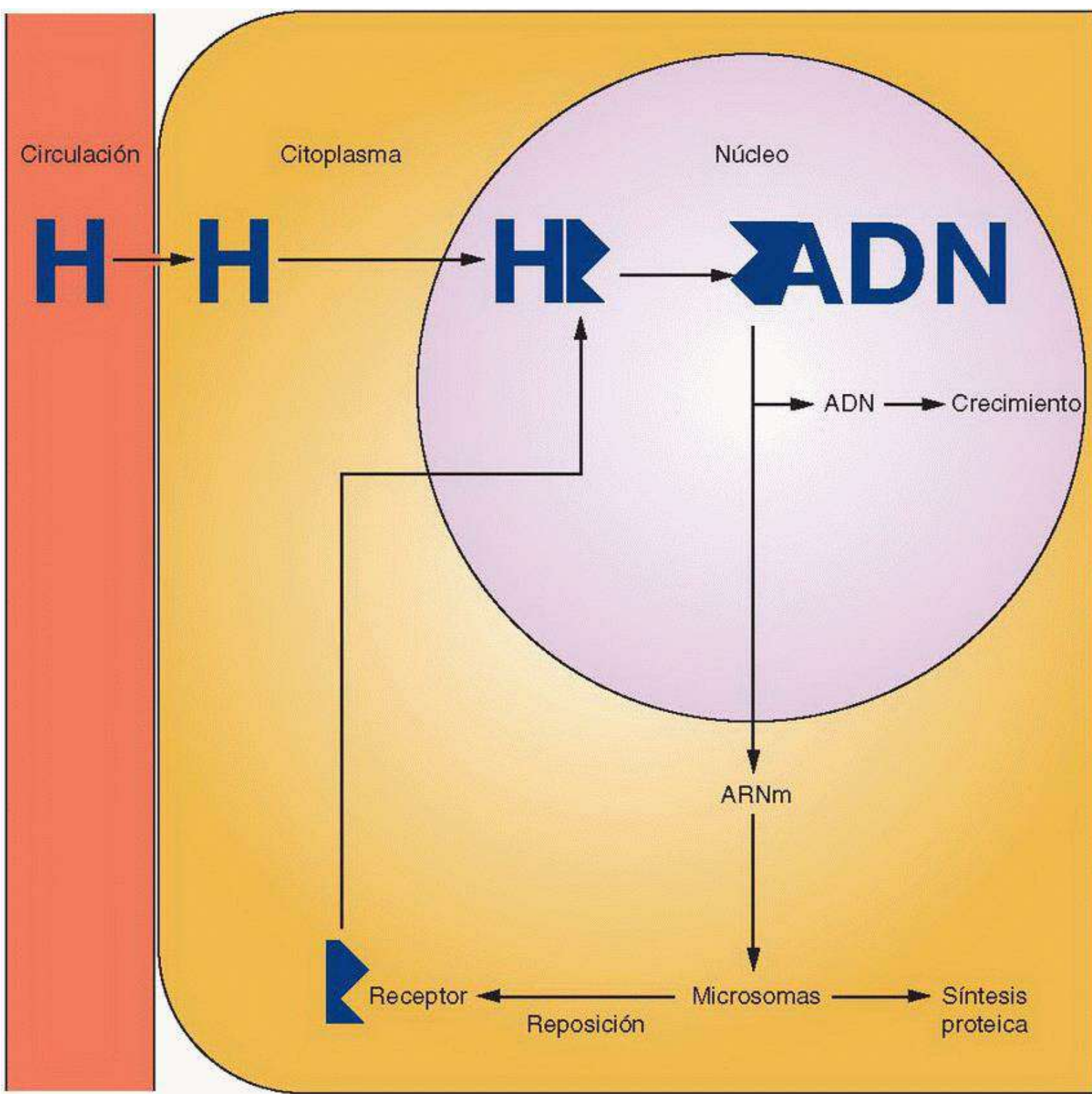
estabilizan y protegen el receptor y conservan una conformación que mantiene la región de unión al ADN en un estado inactivo. La activación del receptor es impulsada por la unión de la hormona, que causa una disociación del complejo receptorproteína del choque térmico.

El complejo hormona-receptor se une a lugares del ADN específicos (*elementos sensibles a hormonas*) que se localizan hacia el extremo 5' del gen. La unión específica del complejo hormona-receptor con el ADN desencadena el inicio de la transcripción por la ARN polimerasa. La transcripción da paso a la traducción, la síntesis proteica mediada por el ARNm en los ribosomas. La principal acción de las hormonas esteroideas consiste en la regulación de la síntesis proteica intracelular por medio del mecanismo receptor.

La actividad biológica sólo se mantiene mientras el lugar nuclear se encuentra ocupado por el complejo hormona-receptor. La velocidad de disociación de la hormona y su receptor, así como la semivida del complejo fijado a la cromatina nuclear son factores que intervienen en la respuesta biológica porque los elementos de respuesta hormonal son abundantes y, en condiciones normales, sólo están ocupados en un pequeño grado⁴⁸. Por lo tanto, un principio clínico importante es el siguiente: ***la duración de la exposición a una hormona es tan importante como la dosis***. Una razón de por qué sólo es necesario que haya cantidades pequeñas de estrógenos en la circulación es la semivida prolongada del complejo estrógeno-receptor. De hecho, un factor importante en las diferencias de potencia entre los diversos estrógenos (estradiol, estrona, estriol) es la duración del tiempo que el complejo estrógeno-receptor ocupa el núcleo. La mayor velocidad de disociación con el estrógeno débil (estriol) puede compensarse mediante una aplicación continua para permitir una unión nuclear y una actividad prolongadas. El cortisol y la progesterona deben circular en concentraciones elevadas porque sus complejos receptores tienen semividas breves en el núcleo.

Una acción importante de los estrógenos es la modificación de su propia actividad y la de otras hormonas esteroideas al influir en las concentraciones de receptores. Los estrógenos aumentan la sensibilidad del tejido diana a sí mismos y a los progestágenos y andrógenos al incrementar la concentración de su propio receptor y la de los receptores intracelulares de progestágenos y andrógenos. La progesterona y clomifeno, por otro lado, limitan la respuesta tisular a los estrógenos mediante el bloqueo de este mecanismo, de forma que disminuyen la concentración de receptores de estrógenos con el tiempo. El mecanismo se activa por la existencia de pequeños grados de depleción de los receptores y pequeñas cantidades de esteroides en la sangre.

La síntesis de los receptores de esteroides sexuales tiene lugar evidentemente en el citoplasma, pero en el caso de los receptores de estrógenos y progestágenos, la síntesis debe seguirse rápidamente del transporte al núcleo. El tráfico nuclear existente es asombrosamente extenso⁴⁹. La membrana nuclear contiene de 3 000 a 4 000 poros. Una célula que sintetiza ADN importa cerca de un millón de moléculas de histona desde el citoplasma cada 3 min. Si la célula es de crecimiento rápido, se transportan unos tres ribosomas recién ensamblados cada minuto en la otra dirección. La célula típica puede sintetizar entre 10 000 y 20 000 proteínas diferentes. ¿Cómo saben dónde ir? La respuesta radica en que estas proteínas cuentan con señales de localización. En el caso de las proteínas receptoras de hormonas esteroideas, las secuencias señal se encuentran en la región bisagra.



Herramientas de imágenes

Los receptores de estrógenos y progestágenos salen continuamente del núcleo hacia el citoplasma y se transportan activamente de vuelta al núcleo. Esto representa un transporte constante; la difusión continua al citoplasma se contrarresta por el transporte activo hacia el núcleo. Esto plantea la posibilidad de que algunas enfermedades sean consecuencia de un control deficiente de este tráfico. Esto también puede ser válido en algunas enfermedades adquiridas, por ejemplo, el síndrome de Reye, un trastorno adquirido de la función enzimática mitocondrial.

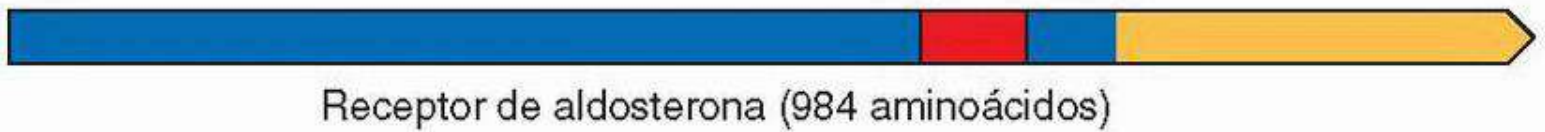
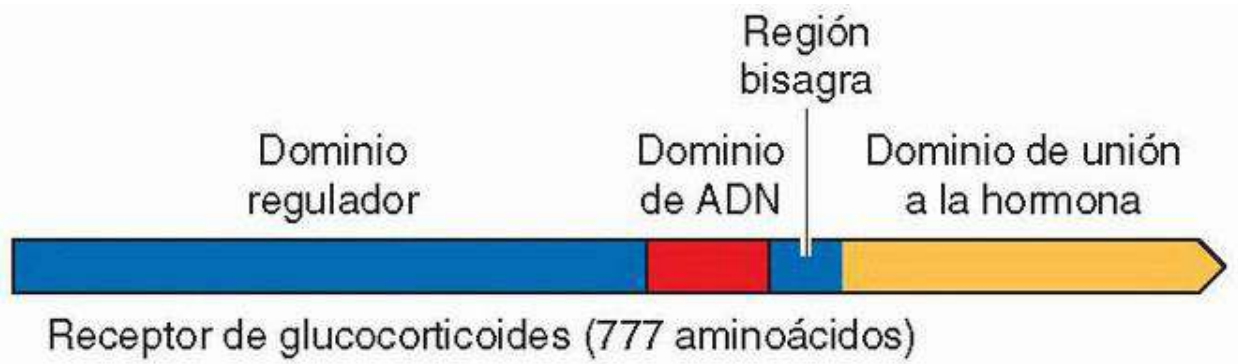
El destino del complejo hormona-receptor tras la activación génica se conoce como *procesamiento* del complejo hormona-receptor. En el caso de los receptores de estrógenos, el procesamiento supone la degradación rápida de los receptores no unidos a estrógenos y una degradación mucho más lenta de los receptores unidos tras la transcripción génica. El recambio rápido de los receptores de estrógenos tiene importancia clínica. La presencia continua de estrógenos es un factor importante para que exista una respuesta constante.

El mejor ejemplo de la importancia de estos factores es la diferencia entre el estradiol y el estriol. El estriol presenta únicamente una afinidad del 20-30% por el receptor de estrógenos, en comparación con el estradiol; por consiguiente, se elimina con rapidez de una célula. No obstante, si la concentración eficaz se mantiene equivalente a la de estradiol, puede producir una respuesta biológica semejante⁵⁰. En el embarazo, etapa en que la concentración de estriol es muy elevada, puede ser una hormona importante y no un simple metabolito.

La depleción de receptores de estrógenos en el endometrio por la acción de sustancias progestágenas es el motivo fundamental para añadir progestágenos a los programas de tratamiento con estrógenos. Los progestágenos aceleran el recambio de los receptores preexistentes, lo que va seguido de la inhibición de la síntesis de receptores inducida por los estrógenos. Utilizando inmunocitoquímica con anticuerpos monoclonales, se ha identificado esta acción hasta la interrupción de la transcripción en genes regulados por los estrógenos. El mecanismo es diferente para los efectos antiestrogénicos de los andrógenos. Los andrógenos también disminuyen los receptores de estrógenos en los tejidos diana, especialmente en el útero⁵¹⁻⁵².

La superfamilia de receptores

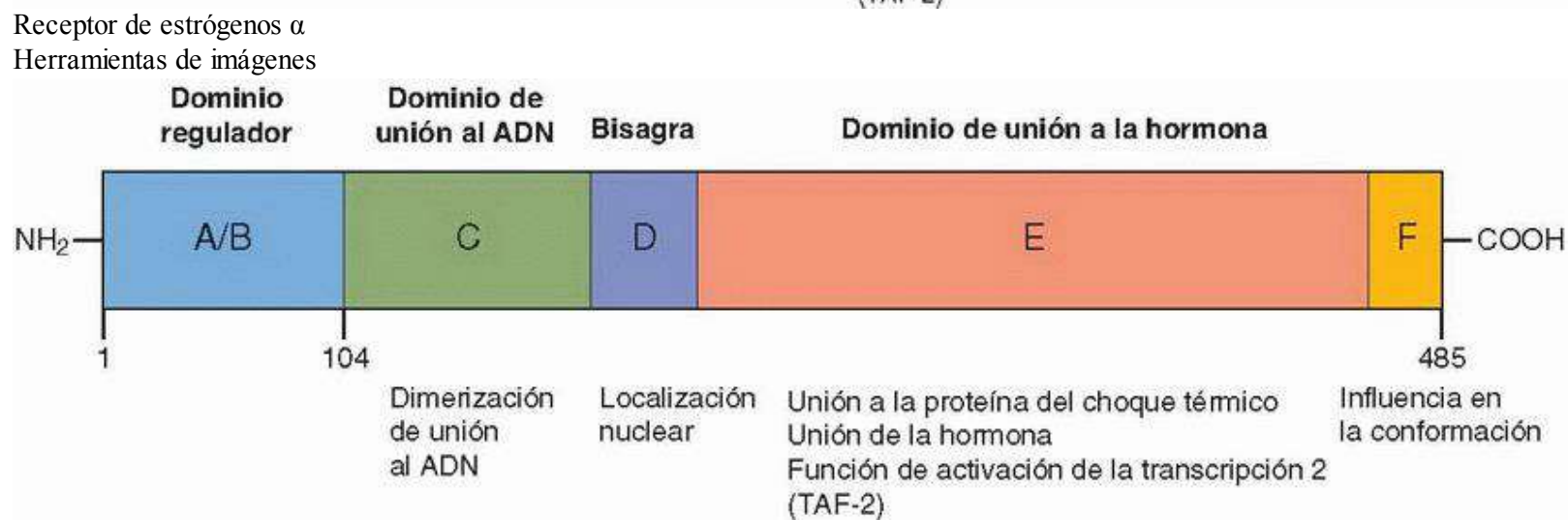
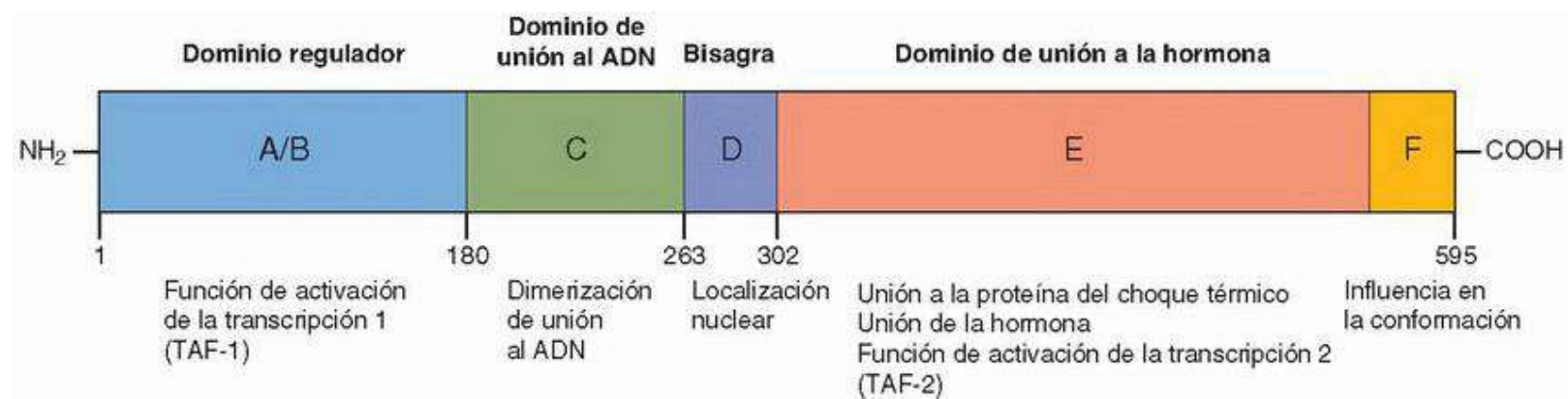
Las técnicas de ADN recombinante han permitido el estudio de las secuencias génicas que codifican la síntesis de receptores nucleares. Los receptores de hormonas esteroideas comparten una estructura común con los de hormonas tiroideas, 1,25-dihidroxitamina D₃ y ácido retinoico; por tanto, se hace referencia a estos receptores como una superfamilia⁵³⁻⁵⁴. Cada receptor contiene dominios característicos que son semejantes e intercambiables. Por lo tanto, no resulta sorprendente que las hormonas específicas puedan interactuar con más de un receptor de esta familia. Los análisis de estos receptores indican la existencia de una historia evolutiva compleja en la que se han producido duplicaciones génicas e intercambios entre dominios de diferentes orígenes. Esta familia engloba actualmente cientos de proteínas, presentes en prácticamente todas las especies, desde gusanos a insectos y a seres humanos. Algunos se denominan *receptores huérfanos* porque no se han identificado ligandos específicos de estas proteínas, pero la cantidad de este tipo de receptores está disminuyendo gradualmente. Se ha sostenido de forma convincente que los seis receptores esteroideos se originaron en el gen de un receptor ancestral común⁵⁵. La identificación de receptores esteroideos en la lamprea marina data el origen en hace más de 450 millones de años, y la caracterización de un receptor que actúa como un receptor de estrógenos en moluscos indica que el receptor antiguo e inicial de esteroides sexuales era un receptor de estrógenos⁵⁶. El conocimiento del genoma humano completo ha confirmado la existencia de 48 receptores nucleares en la superfamilia de receptores⁵⁴.



Herramientas de imágenes

Receptores de estrógenos

Se han identificado dos receptores de estrógenos, que se designan como receptor de estrógenos α (RE- α) y receptor de estrógenos β (RE- β)^{57,58}. El receptor de estrógenos α se descubrió en torno a 1960, y la secuencia de aminoácidos se describió en 1986⁵⁹⁻⁶¹. El receptor de estrógenos α se traduce a partir de un ARNm de 6,8 kb derivado de un gen que contiene ocho exones en el brazo largo del cromosoma 6⁶². Tiene un peso molecular de alrededor de 66 000, con 595 aminoácidos. La semivida del receptor α es de unas 4-7 h; por tanto, se trata de una proteína con un recambio rápido. El receptor de estrógenos β , una proteína con 530 aminoácidos, descubierto más recientemente, está codificado por un gen localizado en el cromosoma 14,q22-q24, muy próximo a genes relacionados con la enfermedad de Alzheimer^{63,64}. Existen múltiples isoformas del RE- β , entre ellas cinco formas de longitud completa.



Receptor de estrógenos β
Herramientas de imágenes

Se han identificado algunos receptores huérfanos relacionados con los receptores de estrógenos, a los que se ha denominado receptores relacionados con los estrógenos (RRE- α , RRE- β y RRE- γ). El RRE- α puede ser regulado por proteínas coactivadoras e interactúa con vías de señalización esteroideas típicas^{65,66}. Estos receptores huérfanos están expresados en la mayoría de los tejidos y podrían participar en actividades estrogénicas típicas, como la proliferación y diferenciación de células diana en los tejidos óseo y mamario. Sin embargo, no se unen a los estrógenos y no se ha identificado aún ningún ligando endógeno.

La historia se complica aún más al aceptar que los miembros de una superfamilia de receptores están individualmente asociados a distintas isoformas⁶⁷. Esto aumenta el número de vías de señalización posibles en fisiología y enfermedades. En esta exposición, mencionaremos únicamente las isoformas más importantes desde el punto de vista biológico.

Los receptores de estrógenos están divididos en seis regiones dentro de cinco dominios, denominadas de la A a la F. El RE- β muestra una homología del 96% en cuanto a la secuencia de aminoácidos con el RE- α en el dominio de unión al ADN, y una homología del 60% en el dominio de unión a la hormona. La comparación completa es la siguiente^{63,68,69}:

Homología entre RE- α y RE- β (%)

Dominio regulador	18
Dominio de unión al ADN	96
Bisagra	30
Dominio de unión a la hormona	55

Las características de unión a la hormona del RE- α y el RE- β son semejantes, lo que indica que responden de una manera equiparable a las mismas hormonas⁷⁰. Por tanto, ambos receptores se unen al elemento de respuesta a estrógenos con una afinidad parecida, y la afinidad de estradiol por cada receptor es similar. No obstante, existen diferencias; por ejemplo, los fitoestrógenos tienen una mayor afinidad por RE- β que por RE- α . En otras palabras, las sustancias estrogénicas muestran una unión preferencial por uno u otro receptor. Los mensajes genéticos generados pueden ser diferentes debido no sólo a diferencias en cuanto a la afinidad de unión, sino también a variaciones en los mecanismos que se comentan, en especial, diferencias en el tipo de conformación y los contextos celulares. Además, dado que los dominios reguladores difieren en los dos receptores, se reduce la capacidad del RE- β de activar la transcripción génica por medio de TAF-1 (que se expone a continuación).

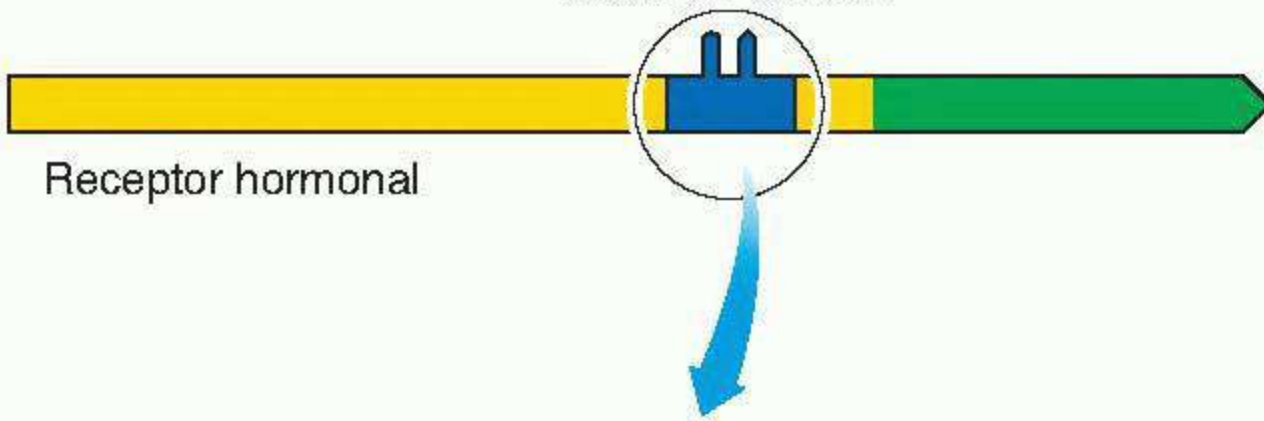
Región A/B, el dominio regulador

La región terminal de aminoácidos es la más variable en la superfamilia de receptores, de manera que su tamaño oscila entre 20 aminoácidos en el receptor de la vitamina D y 600 en el de mineralocorticoides. En el RE- α , contiene varios lugares de fosforilación y la **función de activación de la transcripción denominada TAF-1**. La TAF-1 puede estimular la transcripción en ausencia de unión de la hormona. El dominio regulador es considerablemente diferente en los dos receptores de estrógenos; en RE- β , la TAF-1 se encuentra modificada de manera considerable o ausente.

Región C, el dominio de unión al ADN

El dominio medio se une al ADN y consta de 100 aminoácidos con nueve cisteínas en posiciones fijas, los dos **dedos de cinc**. Este dominio resulta esencial para la activación de la transcripción. La unión de la hormona induce un cambio de conformación en las tres hélices que permite la unión a los elementos sensibles a hormonas en el gen diana. Este dominio es muy semejante en todos los miembros de la superfamilia de receptores esteroideos y tiroideos; sin embargo, el mensaje genético es específico de la hormona que se fija al dominio de unión a la hormona. El dominio de unión al ADN controla el gen que será regulado por el receptor, y es responsable de la especificidad por el gen diana y la unión al ADN de alta afinidad. La especificidad de la unión del receptor a su elemento sensible a las hormonas viene determinada por la región del dedo de cinc, en especial por el primer dedo. El mensaje específico puede modificarse al cambiar los aminoácidos en la base de los dedos. Las sustituciones de aminoácidos en las puntas de los dedos provocan una pérdida de función. La especificidad funcional se localiza en el segundo dedo de cinc en un área designada como secuencia d (distal). Las distintas respuestas se deben a la diferente expresión genética de cada célula diana (la actividad distintiva de la constitución genética de cada célula permite un comportamiento individual).

de unión al ADN



Herramientas de imágenes

Región D, la bisagra

La región situada entre el dominio de unión al ADN y el dominio de unión a la hormona contiene un área señal que es importante para el movimiento del receptor hacia el núcleo tras la síntesis en el citoplasma. Esta señal de localización nuclear debe estar presente para que el receptor de estrógenos permanezca en el interior del núcleo en ausencia de hormona. Esta región también es un lugar de rotación (de ahí la denominación de bisagra) a la hora de generar cambios de conformación.

Región E, el dominio de unión a la hormona

El extremo carboxílico del receptor de estrógenos α es el dominio de unión a la hormona (tanto de estrógenos como de antiestrógenos) y consta de 251 aminoácidos (residuos 302-553). Consiste en 12 hélices con un patrón de plegamiento que forma un bolsillo donde se fijan las hormonas. El bolsillo es aproximadamente un 20% más pequeño en el RE- β . Además de la fijación hormonal, esta región contiene espacios para la unión al cofactor, es responsable de la **dimerización** y alberga la **función de activación de la transcripción llamada TAF-2**. Es también el lugar de fijación por las proteínas del shock térmico (específicamente, hsp 90); esta fijación a las proteínas del shock térmico es la que impide la dimerización y la fijación al ADN. A diferencia de la actividad TAF-1, la TAF-2 depende de la fijación hormonal para la actividad completa.

Región F

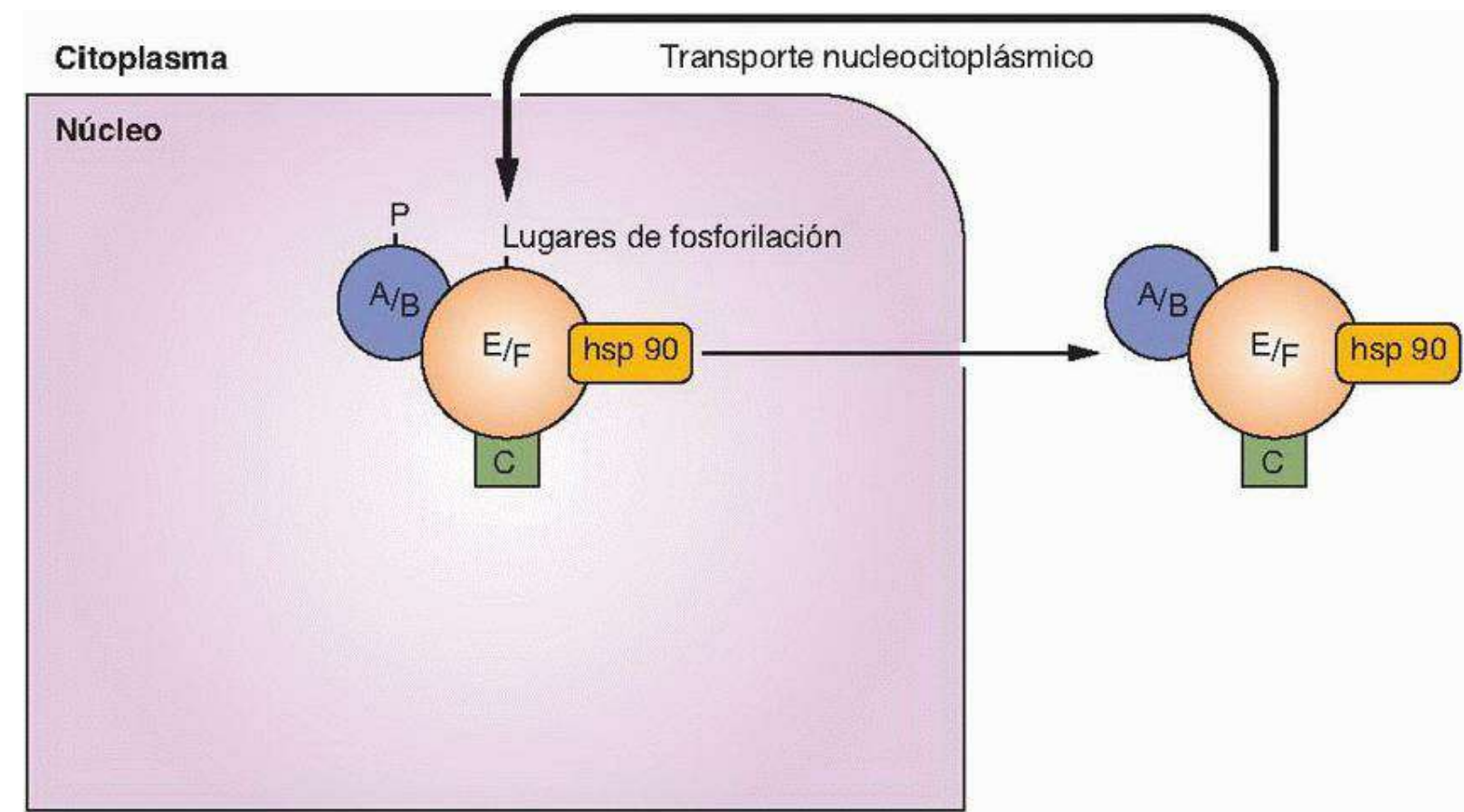
La región F del RE- α es un segmento de 42 aminoácidos situado en el extremo carboxílico. Esta región modula la transcripción génica por estrógenos y antiestrógenos, de modo que desempeña una función que influye en la eficacia de los antiestrógenos a la hora de inhibir la transcripción estimulada por los estrógenos⁷¹. La conformación del complejo receptor-ligando es diferente con los estrógenos y antiestrógenos y esta conformación es distinta en presencia y ausencia de la región F. La región F no es necesaria para la respuesta de

transcripción a los estrógenos; sin embargo, influye en el grado de actividad del receptor unido al ligando. Se especula que esta región modifica la conformación de tal modo que influye en las interacciones proteicas. Por tanto, resulta apropiado que los efectos del dominio F varíen según el tipo celular y el contexto proteico. La región F influye en las actividades de TAF-1 y TAF-2, lo que cabría esperar si el efecto se ejerciera sobre la conformación⁷².

Mecanismo de acción del receptor estrogénico

Actividad nuclear dependiente de ligandos

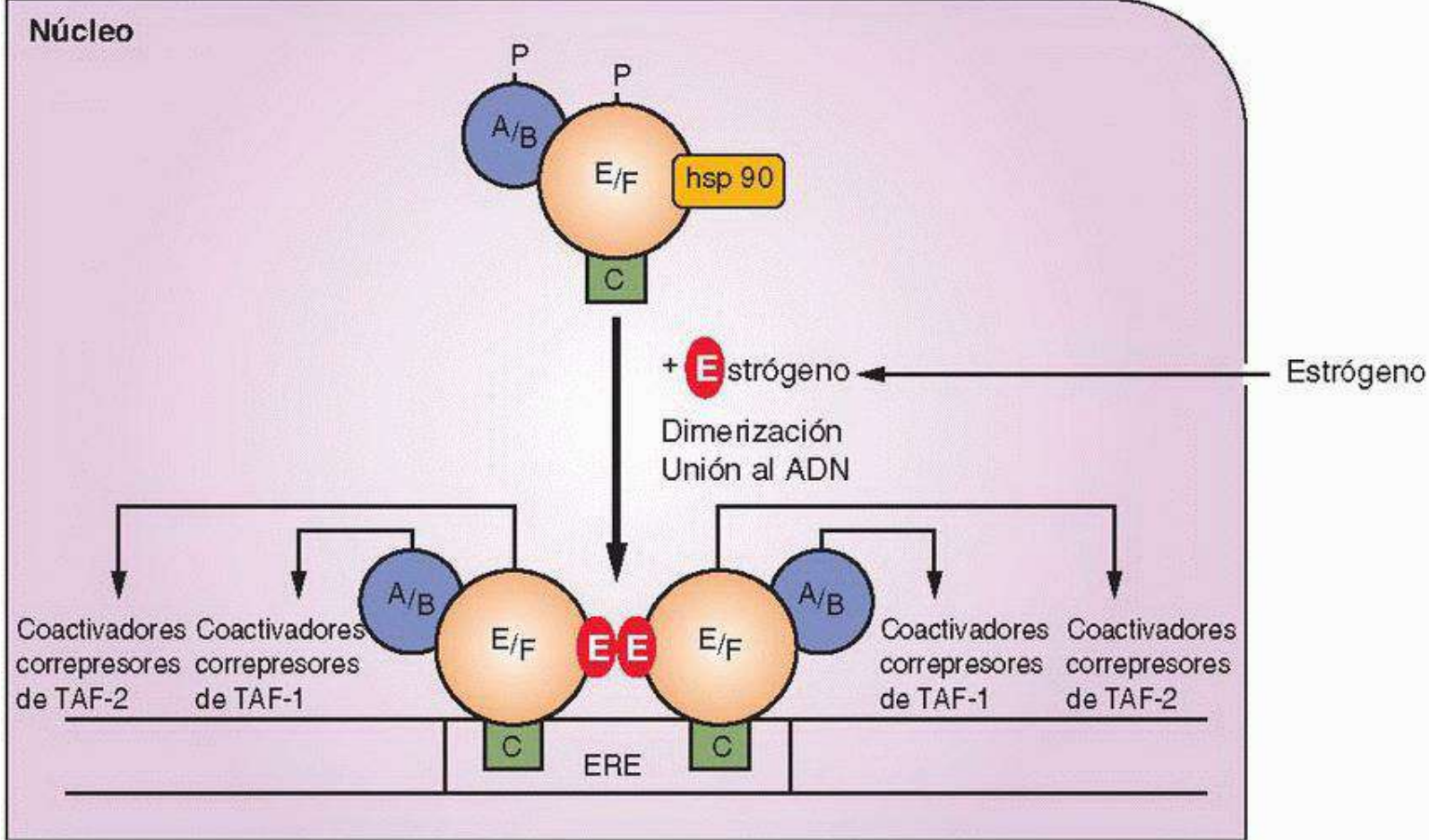
Los receptores de la familia esteroidea se encuentran de forma predominante en el núcleo aun cuando no estén fijados a un ligando, salvo los receptores de andrógenos, mineralocorticoides y glucocorticoides, en los que la captación nuclear depende de la unión a la hormona. No obstante, el receptor de estrógenos es objeto de lo que se denomina **transporte nucleocitoplásmico**. El receptor de estrógenos puede difundir fuera del núcleo y ser transportado de vuelta con rapidez o metabolizarse. Cuando se altera este transporte, los receptores se degradan con mayor rapidez. Los fármacos que inhiben la dimerización (p. ej., los antagonistas puros de los estrógenos) impiden la translocación nuclear y, por tanto, aumentan la degradación citoplásmica.



Herramientas de imágenes

En ausencia de estrógenos (el ligando), el receptor puede asociarse al elemento de respuesta a estrógenos en un gen, una señal para un proceso que conduce a su degradación proteasómica a través de la vía de la ubiquitina⁷³. El receptor fijado a su ligando, el estrógeno, sigue el mismo proceso, pero a un ritmo mucho más lento que el receptor sin ligando, lo que deja tiempo para la transcripción génica. Este recambio cíclico permite que la célula diana sea muy sensible a la concentración del ligando (estrógeno) en el interior de la célula.

Antes de la unión, el receptor de estrógenos es un complejo inactivo que comprende diversas proteínas chaperonas, entre ellas las proteínas del shock térmico. La proteína del shock térmico 90 parece una proteína esencial y muchas otras se asocian a ella. Esta proteína es importante no sólo para mantener un estado inactivo, sino también para provocar un plegamiento adecuado para el transporte a través de las membranas. La «activación» o «transformación» es la disociación de la proteína del shock térmico 90⁷⁴.



Herramientas de imágenes

Imagínese el receptor esteroideo no ocupado como una proteína móvil, empaquetada laxamente, en un complejo con proteínas del shock térmico. La familia esteroidea de receptores existe en este complejo y no puede unirse al ADN hasta que la fijación a una hormona esteroidea libera las proteínas del shock térmico y permite la dimerización. El cambio de conformación inducido por la unión de la hormona conlleva un proceso de disociación para originar un empaquetamiento más firme del receptor. El dominio de unión a la hormona contiene hélices que forman un bolsillo⁷⁵. Tras la unión a una hormona (o a fármacos diseñados para este fin), este bolsillo presenta un cambio de conformación que crea nuevas superficies con la posibilidad de interactuar con proteínas coactivadoras y correpresoras. **La conformación es un factor importante a la hora de determinar el mensaje exacto que se transmite al gen.** La conformación es ligera pero significativamente diferente con cada ligando; el estradiol, el tamoxifeno y el raloxifeno inducen una conformación distinta que contribuye al mensaje último de agonismo o antagonismo^{76,77}. El tamoxifeno y el raloxifeno, ambos antagonistas de la TAF-2, causan una reubicación estérica, una rotación de 90° aproximadamente, de una hélice (la hélice TAF-2), que ocupa a continuación el lugar de fijación de un coactivador en aquellos tejidos en los que se necesita dicho coactivador para la actividad de la TAF-2. La actividad estrogénica débil del estriol se debe a su conformación alterada cuando se combina con el receptor de estrógenos en comparación con el estradiol⁷⁸.

El dominio de unión a la hormona de los receptores estrogénicos contiene una cavidad (el bolsillo) rodeada por una estructura cuneiforme, y es la adaptación a esta cavidad la que influye tanto a la hora de determinar el mensaje genético final. El tamaño de esta cavidad en el receptor de estrógenos es relativamente grande, mayor que el volumen de una molécula de estradiol, lo que explica la aceptación de una amplia variedad de ligandos. Por lo tanto, el estradiol, el tamoxifeno y el raloxifeno se unen en la misma cavidad en el interior del dominio de unión a la hormona, pero la conformación con cada uno de ellos no es idéntica.

La conformación es un factor importante a la hora de determinar la capacidad de un ligando y su receptor para interactuar con coactivadores y correpresores. Las conformaciones no son simplemente «activa (on)» o «inactiva (off)», sino que son posibles otras conformaciones intermedias que ofrecen un espectro de actividad agonista/antagonista. La conformación específica de cada receptor permite o impide el reclutamiento de los coactivadores y correpresores que finalmente generan las distintas respuestas biológicas.

Los miembros de la subfamilia de receptores tiroideos y de ácido retinoico no existen en complejos inactivos con proteínas del shock térmico. Pueden formar dímeros y unirse a elementos de respuesta en el ADN, aunque sin ligando, y actúan como represores de la transcripción.

Pueden crearse receptores de estrógenos mutantes que son incapaces de unirse al estradiol. Estos mutantes pueden formar dímeros con el receptor estrogénico natural y unirse a continuación al elemento de respuesta a los estrógenos, aunque no pueden activar la transcripción⁷⁹. Esto indica que la transcripción depende del resultado posterior a la unión del estradiol al receptor de estrógenos, un cambio estructural dependiente de los estrógenos. La dimerización por sí misma no es suficiente para desencadenar la transcripción, como tampoco lo es la unión del dímero a suficiente ADN.

Los modelos moleculares y los cálculos de energía física indican que la unión del estrógeno a su receptor no es un simple mecanismo de «llave y cerradura». Supone la conversión del complejo estrógeno-receptor en una geometría preferida determinada en un grado importante por el lugar de unión específico del receptor. La respuesta estrogénica depende de la conformación fijada final y las propiedades electrónicas de los grupos funcionales que contribuyen con energía. La función de transactivación final depende de estas variables.

Los receptores de estrógenos, progesterona, andrógenos y glucocorticoides se unen a sus elementos de respuesta en forma de dímeros, una molécula de hormona para cada una de las dos unidades del dímero. El receptor de estrógenos α puede formar dímeros con otros receptores α (homodímeros) o con un receptor de estrógenos β (heterodímero). Del mismo modo, el receptor de estrógenos β puede formar homodímeros o heterodímeros con el receptor α . Esto crea la posibilidad de numerosas vías de señalización estrogénica, alternativas que también aumentan por la posibilidad de utilizar diversos elementos de respuesta en los genes diana. Las células que expresan únicamente uno de los receptores de estrógenos responderían a los homodímeros, en tanto que las que expresan ambos podrían responder a un homodímero y un heterodímero.

La secuencia similar de aminoácidos de los dominios de unión al ADN en esta familia de receptores indica una conservación evolutiva de los segmentos homólogos. Una parte importante del patrón de conformación consiste en múltiples unidades con repetición de cisteína identificadas en dos estructuras, cada una de ellas mantenida en forma de dedo por un ión de cinc; son los denominados dedos de cinc⁸⁰. Los dedos de cinc que se encuentran en los diversos receptores hormonales no son idénticos. Se cree que estos dedos de aminoácidos interactúan con patrones complementarios similares en el ADN. Los cambios dirigidos (mutaciones experimentales) indican que la conservación de los residuos de cisteína es necesaria para la actividad de unión, al igual que la utilización de cinc.

El dominio de unión al ADN es específico de un lugar potenciador (denominado elemento sensible a las hormonas) en el gen promotor, localizado en la región flanqueante 5'. La actividad del elemento sensible a las hormonas requiere la presencia del complejo hormona-receptor. Por tanto, esta región es la parte del gen a la que se fija el dominio de unión al ADN del receptor. Existen al menos cuatro elementos sensibles a las hormonas diferentes, uno para glucocorticoides/progesterona/andrógenos, uno para estrógenos, uno para la vitamina D₃ y uno para hormonas tiroideas/ácido retinoico⁸¹. Estos lugares sólo difieren de manera notable en el número de nucleótidos intermedios.

La unión del complejo hormona-receptor a su elemento sensible a hormonas origina muchos cambios, de los que sólo uno es una alteración de la conformación en el ADN. Aunque los elementos sensibles a glucocorticoides, progesterona y andrógenos participan en todas estas respuestas hormonales, existen diferencias sutiles en los lugares de unión y secuencias adicionales fuera de los lugares de unión al ADN que influyen en la activación por las tres hormonas diferentes. La clonación de ADN complementarios para los receptores esteroideos ha revelado un número elevado de estructuras semejantes de función desconocida. Se cree que los productos proteicos de estas secuencias intervienen en la regulación del inicio de la transcripción que tiene lugar en la secuencia TATA.

Existen tres ARN polimerasas diferentes (designadas I, II y III), cada una de ellas dedicada a la transcripción de un conjunto diferente de genes con promotores específicos (el lugar de inicio de la transcripción por la polimerasa). **Los factores de transcripción son polipéptidos que forman complejos con la enzima polimerasa y modulan la transcripción en el lugar promotor o en una secuencia más alejada en dirección 5' en el ADN**⁸². Los receptores esteroideos hormonales, por consiguiente, son factores de transcripción. El complejo entre polimerasa y factor de transcripción puede desarrollarse de manera secuencial con el reclutamiento de polipéptidos individuales, o la transcripción puede deberse a la interacción con un complejo completo preformado. El efecto puede ser positivo o negativo, activación o represión.

Por lo tanto, en la mayoría de los casos, el receptor de hormonas esteroideas activa la transcripción en asociación con varios grupos de polipéptidos⁸²:

1. Otros factores de transcripción: péptidos que interactúan con la enzima polimerasa y el ADN.
2. Coactivadores y correpresores: péptidos que interactúan con las áreas TAF del receptor, también denominadas proteínas adaptadoras o correceptoras. Consideradas previamente como proteínas nucleares, estos reguladores pueden tener también funciones en el interior del citoplasma.

3. Factores cromatínicos: cambios de la organización estructural que permiten una arquitectura adecuada para la respuesta de transcripción.

El complejo esteroide-receptor regula la cantidad de transcritos de ARNm que procede de los genes diana. El receptor ocupado por el estrógeno se une a elementos de respuesta a estrógenos en las regiones flanqueantes 5' de los genes regulados por estrógenos, lo que permite una inducción eficiente de la transcripción del ARN. Esto puede suceder por la unión directa al ADN y la interacción con el elemento de respuesta a los estrógenos o por interacciones proteicas con *coactivadores* entre el receptor de estrógenos y lugares del ADN. ***Los coactivadores y correpresores son proteínas intracelulares, reclutadas por receptores hormonales, que activan o inhiben las áreas TAF, al actuar enzimáticamente sobre los receptores o sobre el ADN***⁸³⁻⁸⁸. La mayoría de los genes regulados por los estrógenos responden en el plazo de 1-2 h tras la administración de estrógenos. Sólo algunos responden en unos minutos. Este requisito temporal quizá refleja la necesidad de sintetizar proteínas reguladoras⁸⁹. Se ha identificado un número importante de proteínas coactivadoras y correpresoras (más de 300, la lista actualizada está disponible en el sitio www.nursa.org) y se han designado por un código de letras y números, lo que indica que existe un proceso relacionado con estas proteínas, que provoca selección, activación, espera y coordinación⁹⁰.

En general, las proteínas correpresoras se unen a los receptores hormonales en ausencia de un ligando, e inhiben cualquier actividad de transcripción basal. La investigación activa de este paso permitirá, sin lugar a dudas, entender las respuestas patológicas y los nuevos avances farmacológicos, considerando que ya se reconoce que estas proteínas influyen en los fenotipos de las enfermedades humanas⁹¹.

Así como los correguladores pueden inducir distintas respuestas frente a las mismas hormonas en distintos tejidos, una nueva línea de investigación indica que las modificaciones de los correguladores posteriores a la traducción pueden diversificar los efectos reguladores^{88,90}. La actividad de una proteína correguladora puede alterarse por modificaciones como la metilación o la fosforilación. La respuesta a una hormona específica, por lo tanto, puede ser compleja y diferir en distintos tejidos, según las indicaciones de los correguladores presentes en dicho tejido y la forma en que sean modificados. La diversidad entre un tejido y otro es por tanto muy compleja, e incluso dentro de una misma célula la norma es una diversidad notable. Dado que las diferencias genómicas entre las distintas especies es increíblemente pequeña (1% o menos), las diferencias evolutivas en la forma de actuar de los genes, incluida la compleja trayectoria correguladora, contribuyen enormemente a las diferencias fenotípicas y conductuales en todas las formas de vida, especialmente la humana. Además, los correguladores proporcionan otro reservorio evolutivo que puede brindar la adaptación a nuevas tensiones y desafíos ambientales.

La concentración de coactivadores y correpresores puede afectar a la respuesta celular, y ésta es otra explicación de las respuestas intensas de pequeñas cantidades de hormonas. Con una pequeña cantidad del receptor pero una gran cantidad del coactivador/correpresor, la célula puede ser muy sensible ante una señal débil.

Uno de los aspectos de la activación, por ejemplo, del receptor de estrógenos, consiste en un aumento de la afinidad por el estrógeno. Ésta es una acción del estrógeno, y es máxima con el estradiol y mínima con el estriol. Esta acción del estradiol, la capacidad de unirse a un lugar para influir en otro, se denomina *cooperatividad*. Un incremento de la afinidad se denomina cooperatividad positiva. La ventaja biológica de la cooperatividad positiva es que aumenta la capacidad del receptor para responder a pequeñas variaciones en la concentración de la hormona. Una de las acciones antiestrogénicas de clomifeno es su propiedad de cooperatividad negativa, la inhibición de la transición de un estado de baja afinidad a otro de gran afinidad. La duración relativamente prolongada de la acción del estradiol se debe al estado de gran afinidad alcanzado por el receptor.

La TAF (función de activación de la transcripción) es la parte del receptor que activa la transcripción génica tras la unión al ADN. La unión del ligando produce un cambio de conformación que permite que las TAF desempeñen sus tareas. La TAF-1 puede estimular la transcripción en ausencia de hormona cuando se fusiona al ADN; sin embargo, también estimula la unión al ADN en el receptor intacto. La TAF-2 se ve afectada por el ligando fijado, y el receptor de estrógenos depende de la unión del estrógeno para lograr una actividad plena. La TAF-2 consta de varios elementos dispersos que se reúnen tras la unión del estrógeno. Las actividades de TAF-1 y TAF-2 varían según los promotores en las células diana. Estas áreas pueden actuar con independencia o unas con otras. De hecho, los estrógenos clásicos (p. ej., estradiol) producen una conformación que permite que TAF-1 y TAF-2 reaccionen de manera sinérgica.

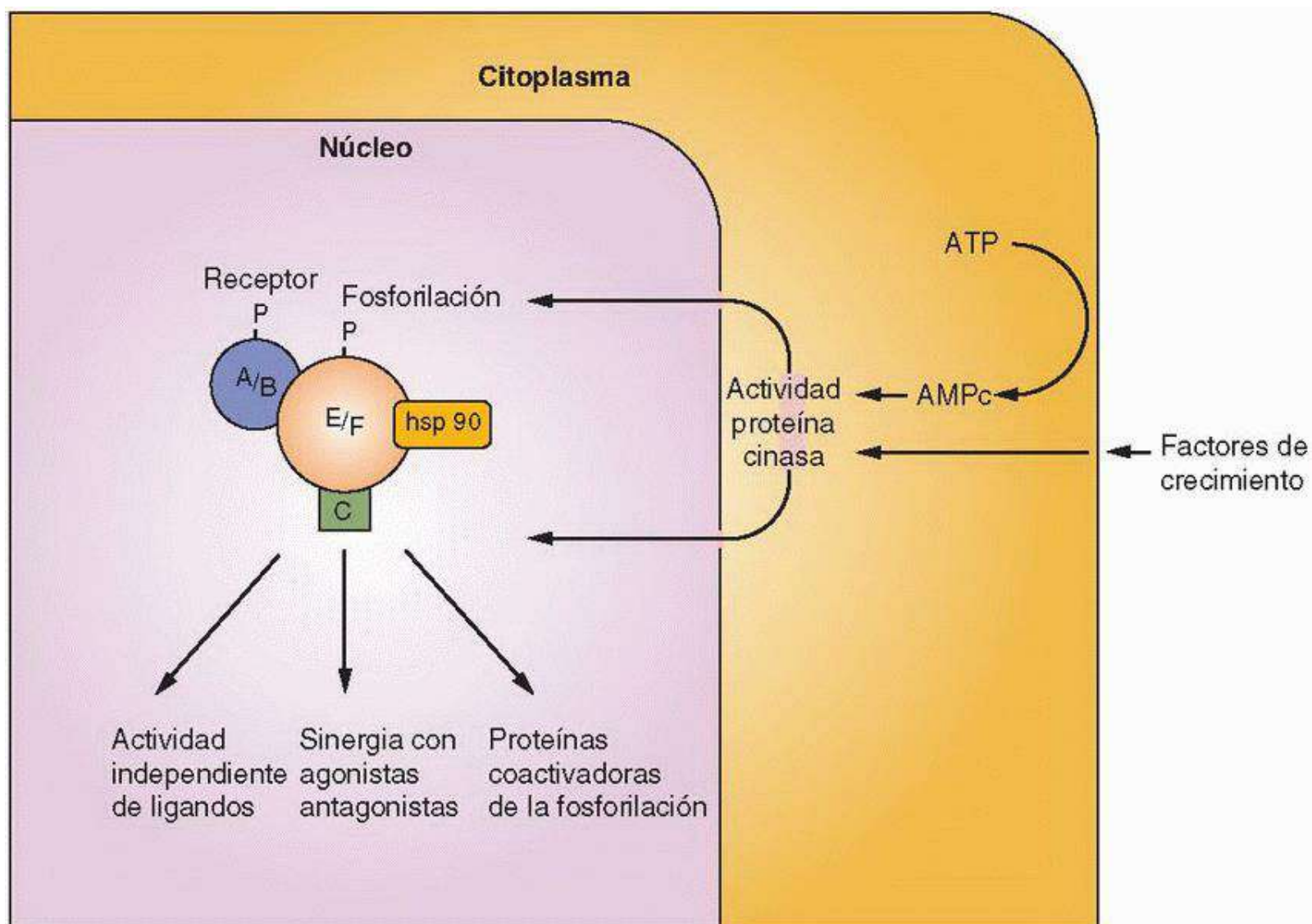
Por lo tanto, las actividades diferenciales de las TAF explican actividades diferentes en células diferentes. Además de la unión del receptor esteroideo dimerizado al elemento de respuesta al ADN, la actividad de las hormonas esteroideas está regulada por otras vías (otros factores de transcripción proteicos y coactivadores/correpresores) que influyen en la activación de transcripción^{92,93}. ***Éste es un concepto importante: el concepto del contexto celular. La misma hormona puede producir respuestas diferentes en células diferentes en función del contexto celular de proteínas reguladoras, y las respuestas pueden ser alteradas por las modificaciones posteriores a la traducción de dichas proteínas correguladoras.***

Actividad nuclear independiente de ligandos

La fosforilación de lugares receptores específicos es un método de regulación importante, así como la fosforilación de otros péptidos que influyen en la transcripción génica. La fosforilación puede regularse por los receptores de la membrana celular y la unión de ligandos, con lo que se establece un método para que los ligandos fijados a la membrana celular se comuniquen con los genes de los receptores esteroideos.

Las vías del AMP cíclico y la proteína cinasa A aumentan la actividad de transcripción del receptor de estrógenos mediante fosforilación. En algunos casos, la fosforilación regula la actividad del receptor; en otros casos, la fosforilación regula la actividad de un péptido o coactivador/correpresor específico que, a su vez, modula el receptor. Los miembros de la superfamilia de receptores esteroideos son fosfoproteínas. La fosforilación tiene lugar después de la unión del esteroide y sucede tanto en el citoplasma como en el núcleo. Se cree que esta fosforilación potencia la actividad del complejo del receptor esteroideo.

La fosforilación del receptor aumenta la potencia de la molécula para regular la transcripción. Los factores de crecimiento pueden estimular la fosforilación de la proteína cinasa que puede producir una activación sinérgica de genes e incluso actividad independiente de ligandos. El factor de crecimiento epidérmico (EGF), el IGF-I y el factor de crecimiento transformador α (TGF- α) pueden activar el receptor de estrógenos en ausencia de éstos, a través del dominio TAF-1. Esta respuesta a los factores de crecimiento puede bloquearse con antiestrógenos puros (lo que indica que un antagonista potente cierra el receptor en una conformación que resiste las vías independientes de ligandos). Se desconoce el mecanismo exacto de la activación por factores de crecimiento, aunque se sabe que un receptor esteroideo puede activarse por medio de una señal química (una cascada de fosforilación) con origen en la membrana plasmática. *El reclutamiento de la actividad cinasa es específico para ligandos concretos; por lo tanto, no todos los ligandos estimulan la fosforilación.*



Otra explicación de las respuestas intensas originadas por cantidades pequeñas de esteroides es una relación de retroalimentación positiva. El estrógeno activa su receptor, la expresión génica estimula factores de crecimiento (EFG, IGF-I, TGF- α , factor de crecimiento fibroblástico) y los factores de crecimiento son una forma autocrina de activar aún más el receptor de estrógenos⁹⁴. La activación del receptor del estrógeno sin participación del ligando puede ser un importante mecanismo en el que las concentraciones de estrógenos son bajas, como en los hombres⁹⁵.

RESUMEN — Pasos en el mecanismo del receptor de hormonas esteroideas:

1. Fijación de la hormona al dominio de unión hormonal que se ha mantenido en estado inactivo por diversas proteínas del shock térmico.
2. Activación del complejo hormona-receptor, por un cambio de conformación, tras la disociación de las proteínas del shock térmico.
3. Dimerización del complejo.
4. Unión del dímero al elemento sensible a la hormona en el ADN por el área del dedo de cinc del dominio de unión al ADN.
5. Estimulación de la transcripción, mediada por funciones de activación de la transcripción (TAF) e influida por el contexto proteico (otros factores de transcripción y coactivadores/correpresores) de la célula y por fosforilación.

RESUMEN — Factores que determinan la actividad biológica:

1. Afinidad de la hormona por el dominio de unión a la hormona del receptor.
2. Expresión diferencial en los tejidos diana de los subtipos de receptores (p. ej., RE- α y RE- β).
3. Concepto de conformación: la estructura del complejo ligando-receptor, con efectos sobre dos actividades importantes: dimerización y reclutamiento de las proteínas reguladoras.
4. Concepto de contexto celular: expresión diferencial de proteínas reguladoras en los tejidos diana, coactivadores y represores, y la fosforilación, que da lugar a diversas respuestas biológicas.

Diferentes funciones de los RE- α y los RE- β

Se han obtenido ratones de ambos sexos que son homocigóticos para la interrupción de los genes del receptor de estrógenos, «ratones con inactivación del gen del receptor estrogénico»^{68,96,97}. Los ratones deficientes en el receptor de estrógenos α se conocen como ratones ERKO o α ERKO, y los ratones deficientes en el receptor estrogénico β se denominan BERKO o β ERKO⁹⁸.

<i>Ratones ERKO</i>	<i>Ratones BERKO</i>
Esperanza de vida normal	Esperanza de vida normal
Anovulatorios	Oligovulatorios
Respuesta mamaria ausente en la pubertad	Glándulas y función mamarias normales
Desarrollo genitourinario normal pero sin respuesta adulta	Desarrollo genitourinario normal y respuesta adulta normal
Aumento de adiposidad visceral y resistencia a la insulina	Distribución normal de la grasa corporal y secreción de insulina
Machos y hembras estériles	Machos fértiles, hembras subfértiles con menor crecimiento folicular

La espermatogénesis en los machos α ERKO disminuye y los testículos sufren una atrofia progresiva, un resultado de una función testicular de los estrógenos, dado que las concentraciones de gonadotropinas y la esteroidogénesis testicular siguen siendo normales. El comportamiento de apareamiento sexual no se altera, pero la penetración, la eyaculación y las conductas agresivas se reducen. Los ratones hembra con interrupción del gen del receptor de estrógenos α no ovulan y los ovarios no responden a la estimulación por gonadotropinas. Estas hembras tienen concentraciones elevadas de estradiol, testosterona y LH. La síntesis de la subunidad β de la FSH aumenta, en tanto que la secreción de FSH se encuentra en concentraciones normales, lo que indica la existencia de diferentes lugares de acción para los estrógenos y la inhibina. El desarrollo uterino es normal (debido a una falta de testosterona en las primeras etapas de la vida), pero el crecimiento se altera. No existe desarrollo de los conductos y alvéolos de las glándulas mamarias. Los ratones hembra con actividad ausente del receptor de estrógenos α no muestran conductas sexuales receptivas. Esta estirpe de ratones obtenida mediante ingeniería genética presenta las actividades esenciales del receptor de estrógenos α . El desarrollo fetal y precoz relativamente normal indica que el receptor de estrógenos β desempeña un papel fundamental en estas funciones. Por ejemplo, la glándula suprarrenal fetal expresa concentraciones elevadas de RE- β y bajas de RE- α ⁹⁹. Sin embargo, también son posibles acciones no genómicas de los estrógenos, que pueden explicar algunas de las respuestas estrogénicas en un modelo de inactivación génica. Los resultados obtenidos en los ratones con inactivación del gen del receptor de estrógenos, así como en los ratones con interrupción de la enzima aromatasa, indican que los estrógenos son esenciales para la fertilidad, pero no para el desarrollo del aparato reproductor ni para la supervivencia¹⁰⁰.

Estos experimentos con ratones genéticos también destacan la importancia del estrógeno en la prevención del desarrollo del síndrome metabólico. Tanto los modelos con inactivación del gen del receptor estrogénico, como el modelo con inactivación del gen de la aromatasa produjeron ratones con hiperinsulinemia y mayor adiposidad visceral, aunque el tratamiento con estrógenos revirtió los resultados²⁰.

La expresión diferencial de los receptores α y β se observa en diversos tejidos (p. ej., el RE- β es el receptor de estrógenos predominante en determinadas áreas del cerebro y el sistema cardiovascular), lo que origina respuestas diferentes y selectivas a estrógenos concretos^{97,101,102}. Las células de la granulosa procedentes del folículo ovárico humano *sólo* contienen ARNm del RE- β ; la mama humana expresa tanto RE- α como RE- β , pero el RE- α interviene principalmente en el desarrollo y la función mamarios. Algunas partes del cerebro de la rata contienen únicamente RE- β , otras sólo tienen RE- α y otras cuentan con ambos receptores¹⁰³. Los tejidos diana que se han considerado clásicamente como sensibles a los estrógenos (como el útero y la mama) expresan principalmente RE- α . Los modelos de inactivación génica, sin embargo, han simplificado en exceso las funciones de los RE- α y los RE- β , al menos en el tejido mamario; sus funciones son dinámicas y cambiantes, no una simple expresión de siempre una o la otra.

Dos estrógenos de uso habitual, el 17 β -estradiol y el etinilestradiol (el componente estrogénico de los anticonceptivos esteroideos) se unen igualmente bien a los ER- α y ER- β . No obstante, el ER- β desempeña un papel menos importante en los tejidos diana afectados por estos dos estrógenos, específicamente en los tejidos uterino, mamario, óseo, hipotalámico e hipofisario.

El ER- β puede tener una función reguladora. En algunos tejidos, el RE- β reduce la transcripción génica regulada por el RE- α , incluso aunque en ausencia del RE- α , el RE- β puede actuar como un receptor de estrógenos¹⁰⁴. Se ha indicado que el RE- β actúa como un inhibidor natural de la actividad estrogénica (RE- α) en el tejido mamario, y que esa reducción de las concentraciones de ER- β se asocia a tumores más agresivos y una menor respuesta al tamoxifeno^{105,106}. El colon sólo contiene RE- β , y la reducción del riesgo de cáncer de colon asociada al tratamiento posmenopáusico con estrógenos puede reflejar una actividad antiproliferativa del receptor β . Se han observado reducciones en la expresión del ER- β en neoplasias malignas de endometrio, ovarios, colon y próstata¹⁰⁷.

La historia de los estrógenos se complica aún más por el hecho de que el mismo estrógeno que se une a los receptores α y β puede producir efectos opuestos. Por ejemplo, el estradiol puede estimular la transcripción génica con el RE- α en un lugar determinado del elemento de respuesta a los estrógenos, en tanto que inhibe la transcripción génica con el RE- β en este mismo sistema¹⁰⁸. En otros tejidos, puede surgir la situación opuesta, en la que el estradiol aumenta la expresión del RE- β . Por lo tanto, pueden determinarse mensajes diferentes y distintivos por la combinación específica de 1) un estrógeno concreto; 2) el receptor α o β , y 3) el elemento de respuesta involucrado. ***En cierto grado, las diferencias relacionadas con RE- α y RE- β se ven influidas por la activación de TAF-1 y TAF-2; los fármacos con capacidad de agonismo y antagonismo estrogénico mixto producen mensajes agonistas a través de TAF-1 con RE- α , pero dado que el RE- β carece de un TAF-1 semejante, tales fármacos pueden ser antagonistas puros en las células que responden únicamente al RE- β*** ¹⁰⁶. El RE- α y el RE- β influyen en el contexto peptídico de una célula, en especial de coactivadores y correpresores, de manera diferente. Al menos un componente de este comportamiento diferencial es el hecho de que los dos receptores no se unen al ADN exactamente en el mismo lugar, y las localizaciones tienen distintas propiedades que pueden ser responsables de algunas de las diferencias en los efectos producidos por cada receptor; de forma específica, cada uno de los dos receptores puede activar ciertas regiones de un gen, pero algunas regiones responden selectivamente a uno o al otro¹⁰⁹.

Actividad ligando-receptor extranuclear de la membrana celular

No todas las acciones de los estrógenos y, presumiblemente, de todas las hormonas esteroideas son genómicas y precisan transcripción génica. Las respuestas celulares rápidas tras la estimulación estrogénica se inician por la unión del estrógeno a nivel de la membrana de la pared celular. Estas respuestas se asocian tradicionalmente a factores de crecimiento y receptores acoplados a proteína G. No es adecuado designar «no genómica» a esta actividad, porque la señalización inducida por los estrógenos de la membrana celular desencadena transcripción génica y acontecimientos independientes de la transcripción. Esta vía extranuclear activa varias proteínas cinasas que pueden provocar flujos iónicos de calcio y potasio, modificación de sistemas de segundos mensajeros y efectos indirectos sobre factores de crecimiento, factores de transcripción y promotores genéticos¹¹⁰. Un buen ejemplo de actividad estrogénica asociada a la membrana es la estimulación de la óxido nítrico sintasa endotelial¹¹¹. Se han descrito supuestos receptores de membrana relacionados con el RE- α y diferentes del receptor de estrógenos. La expresión de una isoforma truncada del RE- α que interviene en la activación aguda del óxido nítrico se ha descrito en las cavéolas de las células del endotelio vascular humano¹¹². Se ha identificado un receptor acoplado a la proteína G y localizado en el retículo endoplásmico, que se une al estrógeno y afecta a las funciones intracelulares¹¹³.

Actividad dependiente del ligando, independiente del ERE

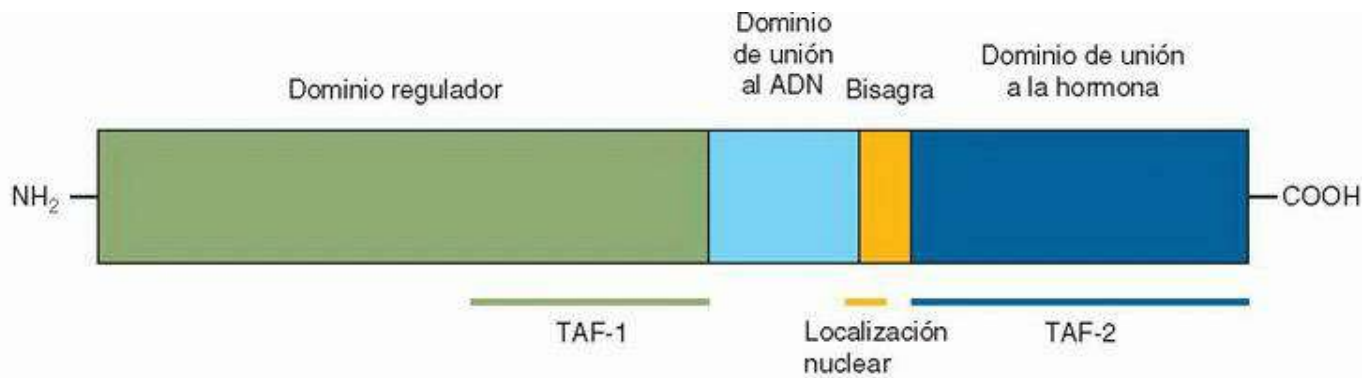
Hemos descrito tres vías mediadoras de la actividad de los estrógenos:

1. Actividad nuclear dependiente del ligando: el mecanismo clásico en el que intervienen los receptores estrogénicos con unión a los elementos de respuesta estrogénica al ADN.
2. Actividad nuclear independiente del ligando: la activación de la vía del receptor de estrógenos a través de segundos mensajeros, que conlleva la fosforilación de los receptores estrogénicos y las proteínas correguladoras.
3. Actividad ligando-receptor extranuclear de la membrana celular: respuestas rápidas mediadas por receptores del estrógeno en las membranas celulares.

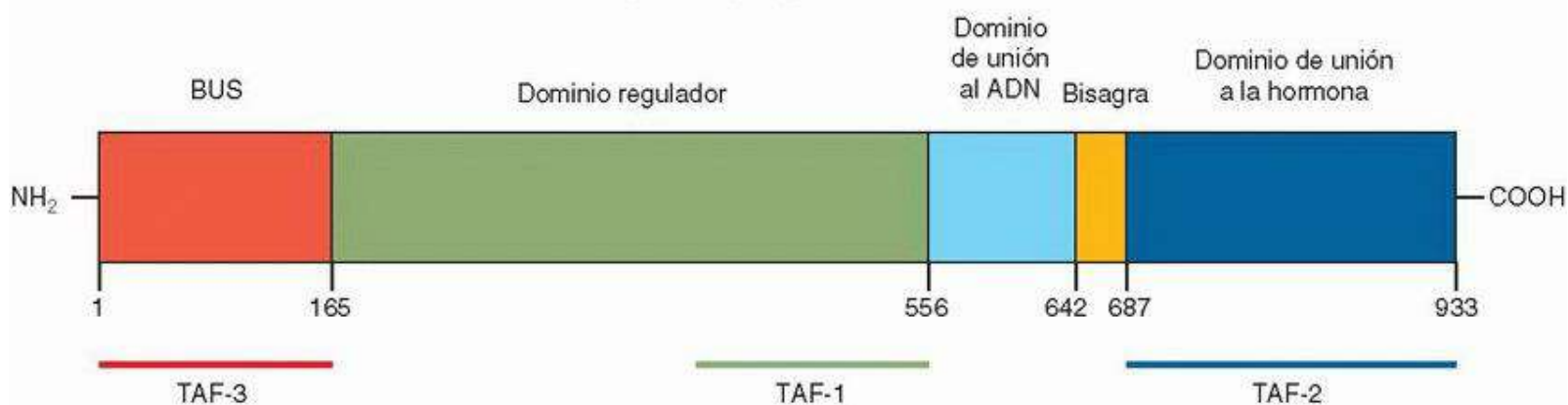
Existe al menos una vía más, según los estudios realizados con ratones mutantes: la vía nuclear dependiente del ligando e independiente del ERE¹¹⁴. En esos animales, las formas mutantes del receptor estrogénico no pueden unirse al ERE, el elemento de respuesta estrogénica en el ADN, pero aun así pueden demostrarse algunas acciones fisiológicas del estrógeno, como la inhibición de la autorregulación negativa de la secreción de LH, lo que indica una mediación hormonal con su receptor de una respuesta celular, aunque no a través de la vía clásica.

Receptor de progesterona

El receptor de progesterona es inducido por los estrógenos a nivel de la transcripción e inhibido por los progestágenos a nivel de la transcripción y la traducción (probablemente, a través de la fosforilación del receptor)^{115,116}. El receptor de progesterona (en cierto modo semejante al receptor de estrógenos) tiene tres formas principales, que se designan receptores A, B y C¹¹⁷. Las tres isoformas se expresan por un único gen en el cromosoma 11, en q22-23; las tres formas son consecuencia de la transcripción a partir de promotores claramente diferentes, en un sistema complejo de regulación de la transcripción¹¹⁸. Cada forma se asocia a proteínas adicionales, que son importantes para el plegamiento del polipéptido en una estructura que permite la unión de la hormona y la actividad del receptor¹¹⁹. El peso molecular de A es 94 000 y el de B, 114 000, con 933 aminoácidos, 164 más que A. El receptor B posee un segmento en dirección 5' distintivo (de 128-165 aminoácidos, en función de la especie) al que se conoce como segmento en dirección 5' B (BUS). El receptor C es el más pequeño, carece de capacidad para iniciar la transcripción y, en algunos tejidos, actúa como inhibidor del receptor B.



Receptor de progesterona B



Herramientas de imágenes

En el receptor de progesterona, TAF-1 se localiza en un segmento de 91 aminoácidos justo en dirección 5' del dominio de unión al DNA. TAF-2 se localiza en el dominio de unión a la hormona. Un fragmento que carece del dominio de unión a la hormona activa la transcripción en un grado equiparable a los receptores B activados por la hormona de longitud completa, y mayor que el obtenido con el receptor A y, por tanto, superior al de TAF-1 aislado. Por consiguiente, en las células apropiadas, BUS contiene un tercer dominio de activación, TAF-3, y puede activar de forma autónoma la transcripción o actuar de forma sinérgica con los otros TAF¹²⁰. En ausencia de unión a la hormona, la región carboxílica terminal del receptor de progesterona ejerce un efecto inhibitorio sobre la transcripción¹²¹. Los agonistas de la progesterona inducen un cambio de conformación que supera la función inhibitoria inherente de la cola carboxílica del receptor. La unión a un antagonista de la progesterona provoca un cambio estructural que permite mantener las acciones inhibitorias.

Los progestágenos pueden desencadenar diversas respuestas determinadas por la producción del tejido diana y la actividad de las dos formas del receptor con dimerización como AA y BB (homodímeros) o AB (heterodímero). Los receptores de progesterona actúan en el mecanismo compartido por esta superfamilia de receptores: un complejo no fijado con proteínas del shock térmico, unión a la hormona, dimerización, unión al ADN en un elemento de respuesta a la progesterona y modulación de la transcripción por fosforilación y diversas proteínas^{77,122}.

A y B se expresan en cantidades variables en estirpes celulares de cáncer de mama y cáncer endometrial. Los estudios indican que los dos receptores puede ser regulados de forma independiente; por ejemplo, las concentraciones relativas difieren en el endometrio durante el ciclo menstrual¹²³. La especificidad tisular del receptor de progesterona se ve influida por el receptor y el dímero que se encuentran activos y, además, las actividades de transcripción de A y B dependen de diferencias en las células diana, en especial en el contexto promotor. **Sin embargo, en la mayoría de las células, B es el regulador positivo de genes sensibles a la progesterona, y A inhibe la actividad de B.** Las mutaciones en el extremo carboxílico de B afectan la actividad de transcripción de B. Sin embargo, las mutaciones en A carecen de efecto sobre su actividad inhibitoria de la transcripción. Esto indica la existencia de dos vías independientes de activación y represión de la transcripción por el receptor de progesterona. Por tanto, la represión de la actividad de transcripción del receptor de estrógenos humano (así como de la transcripción de glucocorticoides, mineralocorticoides y andrógenos) depende de la expresión de A^{124,125}. Los receptores A y B de progesterona tienen diferentes funciones moleculares, que influyen en distintos genes y, por lo tanto, la respuesta de los tejidos diana a la progesterona se verá influida por la expresión diferencial de cada receptor y la proporción de sus concentraciones, así como por el contexto de proteínas adaptadoras en el tejido diana^{126,127}.

La amplia actividad de A con respecto a todos los esteroides indica que A regula la inhibición de la acción de las hormonas esteroideas

allí donde se expresa. A no forma un heterodímero con el receptor de estrógenos. A no impide que el receptor de estrógenos se una al ADN. A no cambia la estructura del receptor de estrógenos. Por lo tanto, A compete con el receptor de estrógenos por una proteína esencial; en este caso, A inhibiría el receptor de estrógenos sólo en las células que contienen el factor esencial, o la diana es una proteína esencial, de nuevo un activador esencial de la transcripción^{119,123}.

La progesterona comparte con los estrógenos (y probablemente con todas las hormonas esteroideas) la capacidad de ejercer actividad en la membrana celular, con independencia del receptor de progesterona¹²⁸. Por ejemplo, la progesterona o uno de sus metabolitos pueden evitar las contracciones uterinas al unirse al receptor de la proteína G de la oxitocina en la membrana celular e inhibir su función¹²⁹.

Los ratones PRKO (deficientes en ambos receptores de progesterona) no pueden ovular debido a una incapacidad para expulsar un ovocito maduro en un folículo plenamente desarrollado, específicamente, una insuficiencia de la rotura de un folículo inducida por la LH¹³⁰. Cuando sólo existe deficiencia del RP-A, la ovulación se altera intensamente, pero no se reduce en su totalidad, lo que indica que ambos receptores contribuyen a la ovulación, aunque el RP-A es esencial para la función normal.

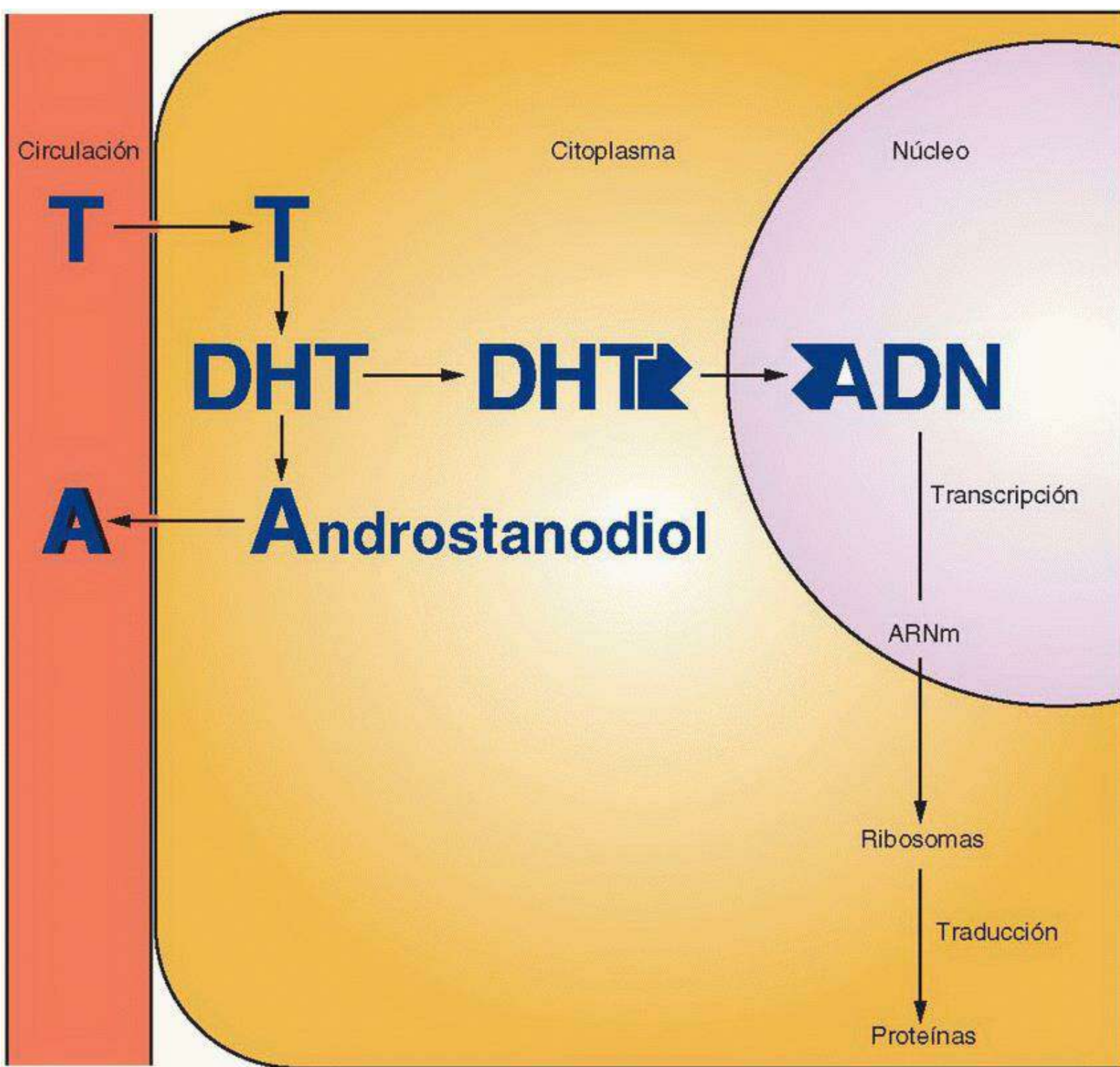
Tal como sucede con los estrógenos, se han identificado receptores de la progesterona acoplados a la proteína G que proporcionan una vía para la activación por la progesterona de varias cascadas de señalización que participan en funciones celulares, entre ellas la expresión génica¹³¹. Se ha propuesto un papel para un receptor de la membrana en las acciones antiapoptóticas de la progesterona en las células de la granulosa ovárica¹³².

Receptor de andrógenos

El mecanismo celular es más complejo en el caso de los andrógenos. Los andrógenos pueden actuar de una de tres maneras:

1. Por conversión intracelular de testosterona en dihidrotestosterona (DHT), actividad intracrina.
2. Por la propia testosterona, actividad endocrina.
3. Por conversión intracelular de testosterona en estradiol (aromatización), actividad intracrina.

Los tejidos que actúan exclusivamente a través de la vía de la testosterona son los derivados del conducto de Wolff, en tanto que los folículos pilosos y los derivados del seno y el tubérculo urogenital necesitan la conversión de testosterona en DHT. El hipotálamo convierte activamente los andrógenos en estrógenos; por lo tanto, puede ser necesaria la aromatización para determinados mensajes de retroalimentación androgénica en el cerebro.

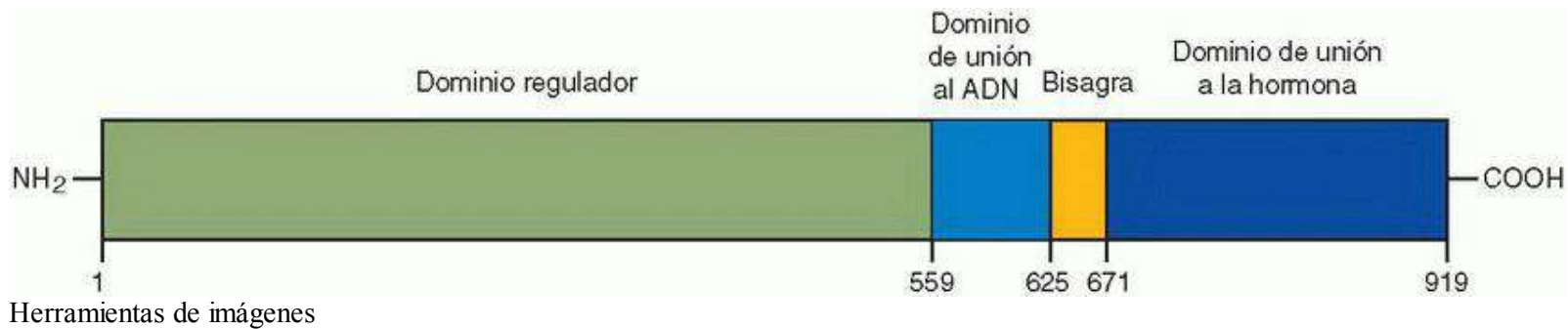


Herramientas de imágenes

En las células que responden únicamente a la DHT, sólo se encontrará DHT en el interior del núcleo activando la producción de ARN mensajero. Dado que la testosterona y la DHT se unen al mismo receptor de andrógenos de alta afinidad, ¿por qué es necesario contar con el mecanismo de la DHT? Una explicación es que se trata de un mecanismo de amplificación de la acción de los andrógenos, dado que el receptor de andrógenos se une de forma preferente a DHT (mayor afinidad). Los antiandrógenos, entre ellos el acetato de ciproterona y la espironolactona, se unen al receptor de andrógenos con una afinidad aproximada del 20 % respecto a la de testosterona¹³³. Esta débil afinidad es característica de la unión sin activación de la respuesta biológica.

El receptor de andrógenos, al igual que el de progesterona, existe en una forma B de longitud completa y una forma A más corta¹³⁴. Es probable que las formas A y B del receptor de andrógenos tengan diferencias funcionales. La secuencia de aminoácidos del receptor de andrógenos en el dominio de unión al ADN se parece a la de los receptores de progesterona, mineralocorticoides y glucocorticoides, aunque más estrechamente que a la del receptor de progesterona¹³⁵. Los andrógenos y progestágenos pueden presentar reacciones cruzadas por sus receptores, aunque sólo lo hacen cuando están presentes en concentraciones farmacológicas. Los progestágenos

compiten no sólo por los receptores de andrógenos, sino también por la utilización metabólica de la enzima 5 α -reductasa. La dihidroprogesterona que se genera también compite, a su vez, con la testosterona y la DHT por el receptor de andrógenos. Por lo tanto, un progestágeno puede actuar como antiandrógeno y como antiestrógeno. La expresión de genes sensibles a los andrógenos también puede ser modificada por los estrógenos; se sabe desde hace años que los andrógenos y estrógenos pueden contrarrestar las respuestas biológicas de los otros. Estas respuestas de los tejidos diana están determinadas por interacciones génicas con los complejos hormona-receptor, los andrógenos con su receptor y los estrógenos con su receptor. La respuesta biológica final refleja el equilibrio de acciones de las diferentes hormonas con sus receptores respectivos, modificado por diversos reguladores de la transcripción.



El síndrome de insensibilidad a los andrógenos representa una anomalía congénita del receptor intracelular de andrógenos (se han identificado varios centenares de mutaciones distintivas: www.androgendb.mcgill.ca)^{136,137}. El gen del receptor de andrógenos se localiza en el cromosoma X humano en Xq11-12, el único receptor de hormonas esteroideas que se ha localizado en el cromosoma X¹³⁸. Por tanto, la insensibilidad a los andrógenos es un trastorno ligado al cromosoma X. Los estudios moleculares de pacientes con insensibilidad a los andrógenos han indicado la existencia de una delección de aminoácidos en el dominio de unión a esteroides debido a alteraciones nucleotídicas en el gen que codifica el receptor de andrógenos¹³⁹. Lo que durante un tiempo fue un cuadro confuso, ahora se entiende con facilidad como un aumento progresivo de la acción del receptor de andrógenos. En un extremo, existe una ausencia completa de unión a los andrógenos, una insensibilidad completa a los andrógenos. En el medio hay un espectro de manifestaciones clínicas que representan diversos grados de receptores y unión anómalos. En el otro extremo, se ha señalado que alrededor del 25% de los hombres estériles con genitales normales y antecedentes familiares normales tiene azoospermia debido a un trastorno del receptor^{140,141}. El receptor de andrógenos también desempeña una función en la fisiología de las motoneuronas, ya que una mutación específica en el receptor de andrógenos es responsable de la enfermedad de Kennedy (atrofia muscular espinobulbar ligada al cromosoma X), una afección asociada a una degeneración de las motoneuronas¹⁴².

Volver al principio

Agonistas y antagonistas

Un agonista es una sustancia que estimula una respuesta. Un antagonista inhibe las acciones de un agonista. La actividad agonista surge después de la unión al receptor, lo que provoca una estimulación del mensaje asociado a ese receptor. La actividad antagonista aparece tras la unión al receptor y se caracteriza por un bloqueo del mensaje del receptor o la ausencia de transmisión del mensaje. La mayoría de los compuestos utilizados de esta manera que se unen a receptores nucleares hormonales presentan una combinación de respuestas agonistas y antagonistas, en función del tejido y el medio hormonal. Entre los ejemplos de antagonistas figuran el tamoxifeno, la mifepristona (RU 486) y los antagonistas del receptor de histamina.

Antagonistas de acción breve

Los antagonistas de acción breve, como el estriol, son en realidad una combinación mixta de agonismo y antagonismo que depende del tiempo. Pueden desencadenarse respuestas de estrógenos a corto plazo porque el estriol se une al receptor nuclear, pero no aparecen respuestas a largo plazo porque esta unión es de duración breve. El antagonismo aparece cuando el estriol compite con el estradiol por los receptores. Sin embargo, si puede mantenerse una presencia constante de la hormona débil, el estriol, la ocupación a largo plazo es posible y puede generarse una respuesta potente de estrógenos.

Antagonistas de acción prolongada

El clomifeno y el tamoxifeno son agonistas y antagonistas mixtos de los estrógenos. El endometrio es muy sensible a la respuesta

agonista, en tanto que la mama es más sensible al comportamiento antagonista. La acción antagonista se debe a la unión al receptor nuclear con una alteración del procesamiento receptor-ADN normal y depleción final de receptores hormonales.

La alteración de la molécula de GnRH ha dado lugar a agonistas y antagonistas. La GnRH es un decapeptido; los antagonistas tienen sustituciones en múltiples posiciones, en tanto que los agonistas presentan sustituciones en las posiciones 6 o 10. Las moléculas agonistas de GnRH estimulan en primer lugar la hipófisis para que secreta gonadotropinas; a continuación, debido a la estimulación constante, se produce una regulación a la baja y desensibilización de los receptores de la membrana celular, y la secreción de gonadotropinas se detiene literalmente. Las moléculas antagonistas se unen al receptor de la membrana celular y no pueden transmitir un mensaje y, por tanto, son inhibidores competitivos. Se utilizan diversos agonistas y antagonistas de GnRH para tratar la endometriosis, los leiomiomas uterinos, la pubertad precoz, el cáncer de próstata, el hiperandrogenismo ovárico y el síndrome premenstrual.

Antagonistas fisiológicos

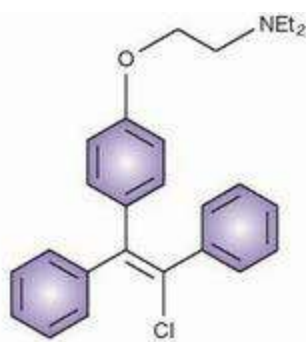
Hablando en sentido estricto, un progestágeno no es un antagonista de los estrógenos. Modifica la acción estrogénica al provocar una depleción de los receptores de estrógenos. También existen pruebas de que un progestágeno puede inhibir la activación de la transcripción por el receptor de estrógenos¹⁴³. Además, los progestágenos inducen la actividad enzimática que convierte el potente estradiol en el sulfato de estrona sin potencia, que se secreta a continuación de la célula¹⁴⁴. Los andrógenos bloquean las acciones de los estrógenos, también mediante la depleción de los receptores del estrógeno en los tejidos diana.

Antiestrógenos

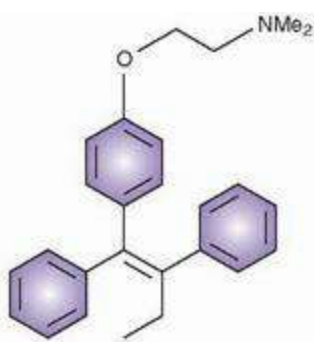
En la actualidad, existen dos grupos de antiestrógenos: antiestrógenos puros y compuestos con actividad agonista y antagonista. Los compuestos agonistas-antagonistas mixtos comprenden derivados de trifeniletileno (parientes de los estrógenos no esteroideos, como clomifeno y tamoxifeno) y fármacos que contienen azufre no esteroideos (benzotiofenos, como el raloxifeno). Los antiestrógenos puros cuentan con una cadena lateral voluminosa que, sólo con un poco de imaginación, puede representarse como una obstrucción a los cambios de conformación adecuados. El antiestrógeno ideal debería tener las propiedades siguientes:

1. Un compuesto que sería un antagonista puro sobre las células de carcinoma de mama en proliferación.
2. El desarrollo de resistencia sería infrecuente o requeriría una exposición prolongada.
3. Afinidad elevada por el receptor de estrógenos de modo que pudieran alcanzarse dosis terapéuticas con facilidad.
4. Ausencia de interferencia en las acciones beneficiosas de los estrógenos.
5. Ausencia de efectos tóxicos o carcinógenos.

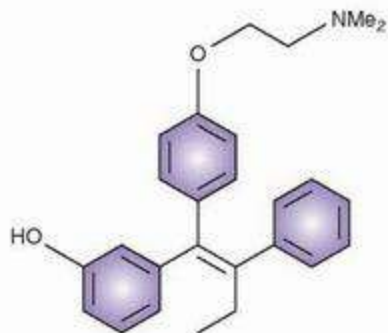
Derivados de trifenileno



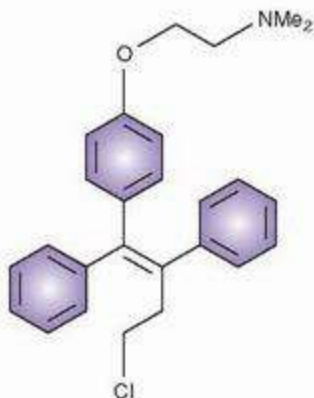
Clomifeno



Tamoxifeno

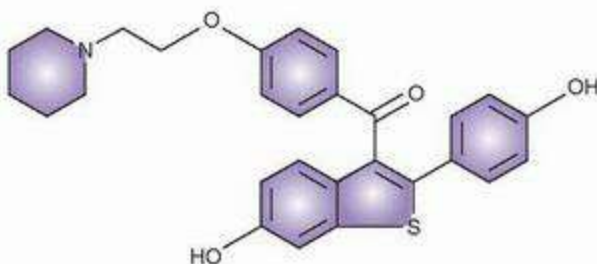


Droloxifeno



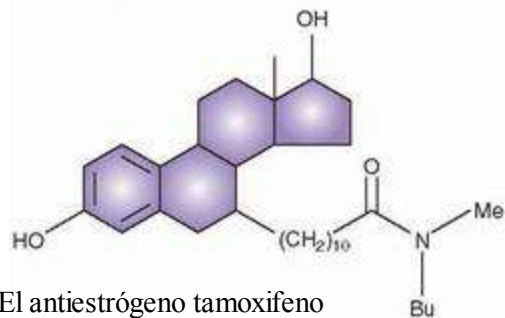
Toremifeno

Derivados de benzotiofeno

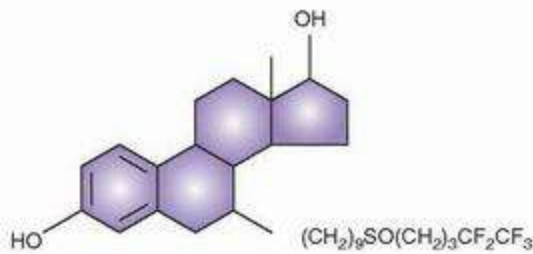


Raloxifeno

Antiestrógenos puros



ICI 164,384



Fulvestrant

El antiestrógeno tamoxifeno

El tamoxifeno es muy semejante al clomifeno (en cuanto a estructura y acciones), de modo que ambos son compuestos no esteroideos relacionados estructuralmente con el dietilstilbestrol. El tamoxifeno, al unirse al receptor de estrógenos, inhibe competitivamente la fijación de estrógenos. *In vitro*, la afinidad de unión del estrógeno por su receptor es 100-1 000 veces mayor que la del tamoxifeno, por lo que éste debe encontrarse en una concentración 100-1 000 veces superior a la del estrógeno para mantener la inhibición de las células de cáncer de mama. Los estudios *in vitro* constataron que esta acción no era citocida, sino más bien citostática (y, por tanto, su uso debe ser a largo plazo). El complejo tamoxifeno-receptor de estrógenos se une al ADN, pero el hecho de si predomina un mensaje estrogénico agonista o un mensaje antiestrogénico antagonista se encuentra determinado por los elementos promotores (coactivadores) que están presentes en tipos celulares específicos. Si el mecanismo es citostático, ¿por qué un período de tratamiento de 5 años ofrece protección frente a la enfermedad recidivante durante al menos 10 años? Se ha sugerido que la exposición al tamoxifeno sensibiliza las células a los efectos apoptóticos de las propias concentraciones de estrógenos de una mujer^{145,146}.

Se han llevado a cabo numerosos ensayos clínicos sobre el tratamiento complementario del cáncer de mama con tamoxifeno, y muchos se encuentran todavía en marcha¹⁴⁷⁻¹⁴⁹. En general, la repercusión del tratamiento con tamoxifeno en el cáncer de mama puede resumirse de la manera siguiente: se prolonga la supervivencia sin enfermedad. Se observa un incremento de la supervivencia tras 5 años de tratamiento y 10 años de seguimiento de alrededor del 26 %, más evidente en las mujeres mayores de 50 años. Las tasas de respuesta en el cáncer de mama avanzado son del 30-35%, siendo más pronunciadas en las pacientes con tumores positivos para los receptores de estrógenos, de modo que alcanzan el 75% en los tumores muy positivos.

Las variaciones de las proteínas séricas reflejan la acción estrogénica (agonista) del tamoxifeno. Esto comprende un descenso de las concentraciones de antitrombina III, colesterol y colesterol LDL, mientras que la de globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG) aumenta (así como otras globulinas fijadoras). La actividad estrogénica del tamoxifeno, 20 mg al día, es casi tan potente como la de 2 mg de estradiol en lo que respecta a disminuir las concentraciones de FSH en mujeres posmenopáusicas, 26% frente al 34% con estradiol¹⁵⁰. Entre las acciones estrogénicas del tamoxifeno se encuentran la estimulación de la síntesis de receptores de progesterona, un mantenimiento pseudoestrogénico del hueso, y efectos estrogénicos sobre la mucosa vaginal y el endometrio. El tamoxifeno provoca una disminución de la antitrombina III y se ha observado un pequeño aumento de la incidencia de tromboembolia venosa en las pacientes tratadas con tamoxifeno en comparación con los controles¹⁵⁰⁻¹⁵³.

Con demasiada frecuencia, se destaca la acción antiestrogénica antagonista del tamoxifeno y se ignora la acción estrogénica agonista. Existe un aumento aproximado de cuatro veces del cáncer de endometrio en las mujeres tratadas con tamoxifeno¹⁵³⁻¹⁵⁵. Además, el tamoxifeno se ha asociado a exacerbaciones importantes de la endometriosis. Por lo tanto, el tamoxifeno presenta diversos efectos secundarios que indican la existencia de actividad estrogénica y antiestrogénica. ¿Cómo puede el tamoxifeno ser tanto un agonista como un antagonista de los estrógenos?

Mecanismo de acción de tamoxifeno

Las áreas TAF-1 y TAF-2 pueden activar la transcripción, pero TAF-2 sólo activa la transcripción cuando se une a los estrógenos. Las capacidades de transactivación individuales de TAF-1 y TAF-2 dependen del promotor y del contexto celular. La capacidad agonista de tamoxifeno se debe a la activación de TAF-1; la actividad antagonista obedece a la inhibición competitiva de la activación de TAF-2 dependiente de los estrógenos.

Una proteína asociada a los estrógenos, un coactivador, se une al lado derecho de TAF-2. La fijación del estrógeno induce la unión de esta proteína, lo que activa posteriormente la transcripción. Esta proteína reconoce únicamente una conformación activada del receptor de estrógenos, el resultado de la unión del estrógeno. La fijación de tamoxifeno al área TAF-2 no activa este dominio porque, al menos en una explicación, el cambio de conformación no permite la unión de la proteína asociada a los estrógenos, el factor activador^{83,156}. El antagonismo de la actividad TAF-2 se potencia aún más por el reclutamiento de correpresores después de que el tamoxifeno se fije al dominio de unión a la hormona⁹³.

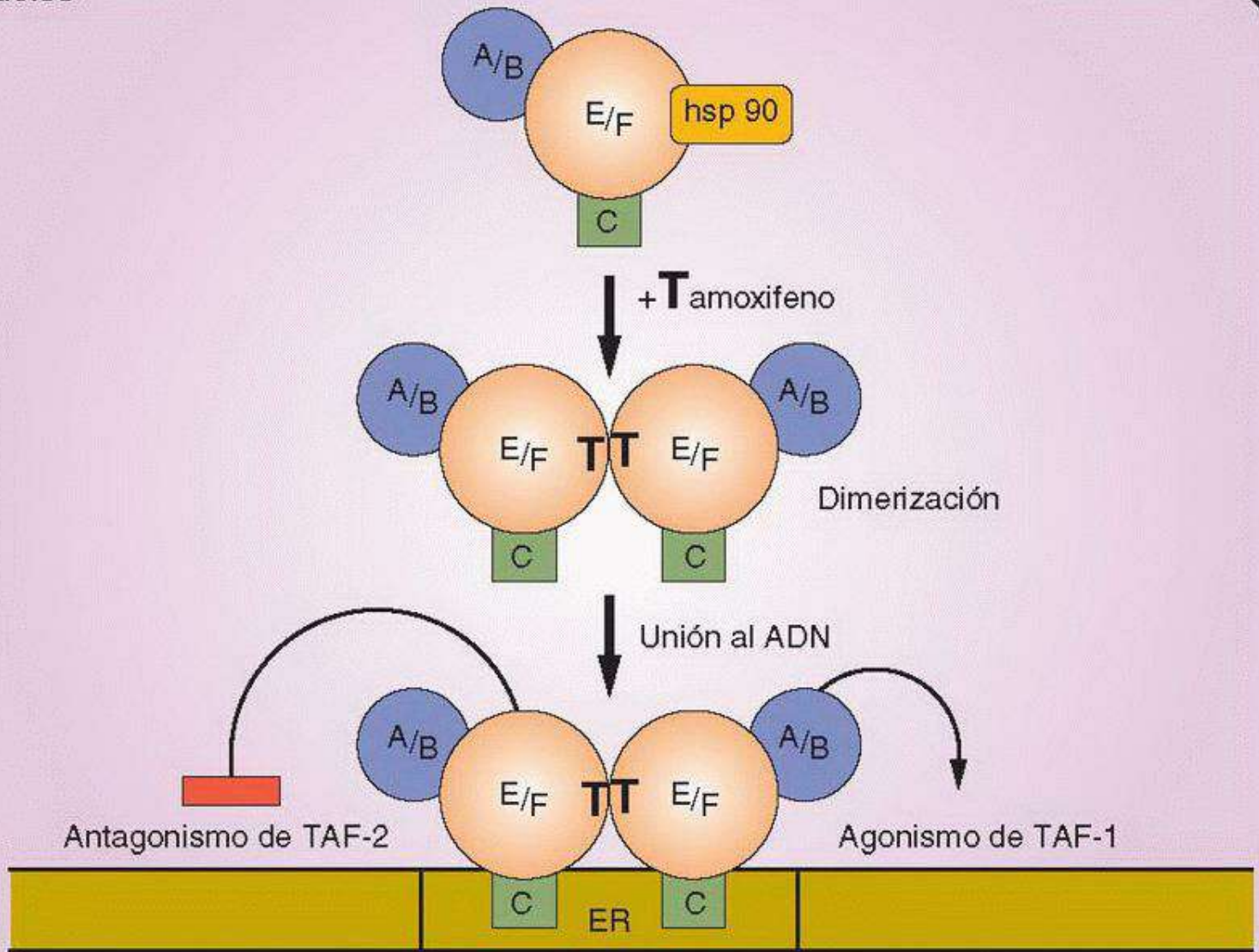
La actividad de TAF-2 es insignificante en presencia de tamoxifeno. En las células en las que TAF-1 y TAF-2 actúan con independencia una de otra, el tamoxifeno sería principalmente un antagonista en las células en las que predomina TAF-2 y un agonista en las que predomina TAF-1 y, en algunas células, es posible una actividad mixta¹⁵⁷.

Los lugares de contacto de los estrógenos y antiestrógenos con el receptor estrogénico no son idénticos¹⁵⁸. Cuando un antiestrógeno se une al receptor estrogénico, los cambios de conformación que se inducen alteran la capacidad del complejo receptor estrogénico-antiestrógeno para modular la actividad de transcripción. La actividad agonista-antagonista relativa viene determinada por la conformación específica alcanzada por el antiestrógeno específico.

Aunque el tamoxifeno puede bloquear la transcripción estimulada por los estrógenos de muchos genes, el grado de actividad antagonista varía entre diferentes animales, diferentes tipos celulares y con diferentes promotores en el interior de células aisladas. Estas diferencias son consecuencia de diferencias en las actividades relativas de las TAF. Por lo tanto, el grado en que un antiestrógeno inhibe una respuesta mediada por estrógenos depende del grado en que dicha respuesta está mediado por la actividad TAF-2 en contraposición con la actividad TAF-1, o la actividad mixta¹⁵⁹. En algunas estirpes celulares, TAF-1 es dominante; en otras, son necesarias ambas. Aún no se han identificado células en las que TAF-2 sea predominante.

En la mayor parte de los tipos celulares, TAF-1 es demasiado débil para activar la transcripción por sí misma, pero, por supuesto, existen excepciones bien conocidas: endometrio, hueso e hígado. En estos tejidos, el contexto promotor es adecuado. El tamoxifeno es un activador importante de la inducción de promotores mediada por el receptor de estrógenos que está regulada por el lugar TAF-1.

Núcleo



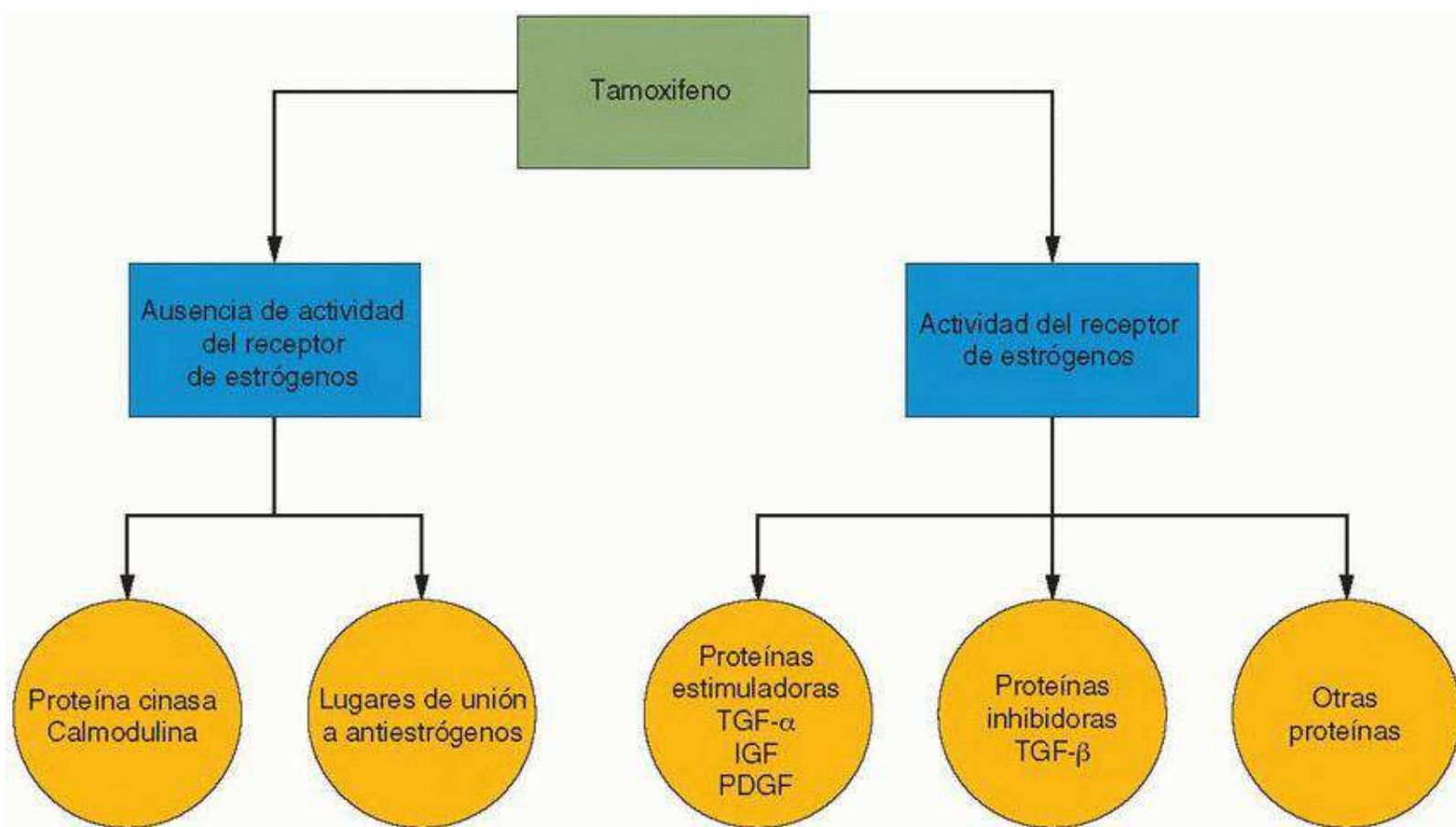
Herramientas de imágenes

RESUMEN — La respuesta de las células a los estrógenos y antiestrógenos depende de:

1. La naturaleza del receptor de estrógenos.
2. Los elementos de respuesta a los estrógenos y los promotores próximos.
3. El contexto celular de coactivadores y correpresores proteicos.
4. Las propiedades del ligando.
5. La modulación por factores de crecimiento y sustancias que influyen en las proteínas cinasas y la fosforilación.

Tratamiento con tamoxifeno del cáncer de mama

El tratamiento con tamoxifeno logra su efecto máximo (reducción del 50 % en la enfermedad recidivante) en los tumores con receptores de estrógenos, aunque también es eficaz en los tumores que carecen de estos receptores. Lo que es más importante, en la actualidad se reconoce que finalmente aparece una resistencia adquirida. Por consiguiente, existen dos cuestiones importantes. *¿Por qué resulta eficaz el tratamiento con tamoxifeno en los tumores con receptores de estrógenos? ¿Cómo se desarrolla la resistencia al tamoxifeno?*



Herramientas de imágenes

Eficacia del tamoxifeno en los tumores sin receptores de estrógenos

Además de unirse al receptor de estrógenos y ejercer inhibición competitiva, el tamoxifeno presenta las acciones siguientes:

1. El tamoxifeno y el clomifeno inhiben la actividad de la proteína cinasa C (fosforilación).
2. El tamoxifeno inhibe la AMP cíclico fosfodiesterasa dependiente de la calmodulina, mediante la unión a esta última.
3. El tamoxifeno y los estrógenos tienen efectos opuestos sobre los factores de crecimiento^{160,161}. El tamoxifeno estimula la secreción de TGF- β en células de cáncer de mama, así como en fibroblastos y células del estroma, y el TGF- β inhibe el crecimiento de células de cáncer de mama, en tanto que los estrógenos y la insulina disminuyen la secreción de TGF- β en las células neoplásicas. El tamoxifeno disminuye, y los estrógenos aumentan, la producción de IGF-I e IGF-II en los fibroblastos del estroma.

Algunas de estas acciones (en especial, la inhibición de la actividad de la proteína cinasa y la estimulación de la producción de TGF- β) tienen lugar con independencia de la unión de tamoxifeno al receptor de estrógenos y, por lo tanto, los tumores sin receptores de estrógenos pueden verse afectados por estas acciones; sin embargo, el impacto global del tamoxifeno sobre la recidiva o la muerte en mujeres con tumores con escasos receptores estrogénicos es insignificante¹⁴⁸.

Mecanismos de resistencia al tamoxifeno

Los resultados de ensayos clínicos aleatorizados han indicado que existen pocos motivos para ampliar el tratamiento con tamoxifeno de las pacientes con cáncer de mama tras sobrepasar los 5 años^{152,162,163}. De hecho, los datos señalaron que las tasas de supervivencia y recidivas empeoraron con el tratamiento más prolongado, debido probablemente a la aparición de tumores resistentes al tamoxifeno. Existen varias explicaciones posibles de la resistencia y, sean cuales sean las que actúen, se cree que existe una subpoblación resistente a tamoxifeno desde el comienzo que crece con el transcurso del tiempo hasta tornarse clínicamente evidente¹⁶⁴.

1. Pérdida de receptores de estrógenos

En general, se cree que la expresión de receptores de estrógenos no es un fenotipo permanente de las células del cáncer de mama; por lo tanto, los tumores pueden cambiar de un estado positivo a otro negativo respecto a los receptores. No obstante, más del 50 % de los

tumores resistentes conservan receptores de estrógenos¹⁶⁵. La idea convencional ha sido que la progresión se asocia a una pérdida del control celular y de la expresión del receptor de estrógenos. Sin embargo, la correlación entre la enfermedad metastásica y el estado negativo en cuanto a los receptores de estrógenos no es intensa. De hecho, se ha documentado la enfermedad metastásica con células positivas para el receptor de estrógenos a pesar de la existencia de una lesión primaria negativa para este receptor. Además, la tasa de expresión de receptores de estrógenos es aproximadamente la misma en la enfermedad *in situ* y la enfermedad invasiva. La mayoría de las células de mama normales son negativas para el receptor de estrógenos e, *in vitro*, las estirpes celulares mantienen su estado relativo a los receptores. Así pues, existen pocos motivos para pensar que los tumores resistentes al tamoxifeno pierden la expresión de receptores. *La importancia de este hecho radica en que la resistencia no es una desdiferenciación natural y potencialmente incontrolable*¹⁶⁶.

2. Receptores estrogénicos variantes y mutantes

Las mutaciones en los tumores mamarios resistentes son infrecuentes y es poco probable que expliquen la resistencia¹⁶⁷. Los estudios de los tumores de mama en pacientes resistentes al tamoxifeno indican que la mayoría expresa el receptor de estrógenos normal de tipo natural; se han descrito muy pocos receptores de estrógenos mutantes.

3. Cambios en los coactivadores

Si una célula de cáncer de mama comenzara a expresar estos factores de una manera semejante a la del endometrio o el hueso, aparecerían acciones agonistas.

4. Comunicación cruzada entre las vías de señalización

Debido a la sinergia entre el receptor de estrógenos y las vías de proteína cinasas, la estimulación de estas últimas vías puede cambiar un mensaje antagonista por agonismo¹⁶⁸. Este mecanismo actúa a través de la fosforilación del receptor estrogénico o de proteínas implicadas en la transcripción mediada por el receptor de estrógenos. La estimulación de esta fosforilación de proteína cinasas activa la actividad agonista de los antiestrógenos afines al tamoxifeno. Asimismo, la ausencia de respuesta de los antiestrógenos puros a esta fosforilación puede ser parte del motivo de la respuesta de los tumores resistentes a los antiestrógenos puros.

5. Unión a otras proteínas

Una posibilidad remota es la evitación de la acción por la unión a otras proteínas, como lugares de unión a antiestrógenos, proteínas microsómicas que se fijan al tamoxifeno con gran afinidad, pero no se unen a los estrógenos¹⁶⁹.

6. Transporte celular diferencial

La hiperexpresión de la bomba de flujo transmembranosa que excreta compuestos de las células puede disminuir la cantidad intracelular de tamoxifeno presente.

7. Metabolismo diferencial

Pueden producirse cambios en la farmacología y el metabolismo del tamoxifeno de forma que las células adquieren la capacidad de metabolizar el antagonista a una mayor actividad agonista. En algunas pacientes con cáncer de mama se desarrollan tumores que regresan cuando se retira el tamoxifeno. Sin embargo, no se han identificado metabolitos estrogénicos del tamoxifeno.

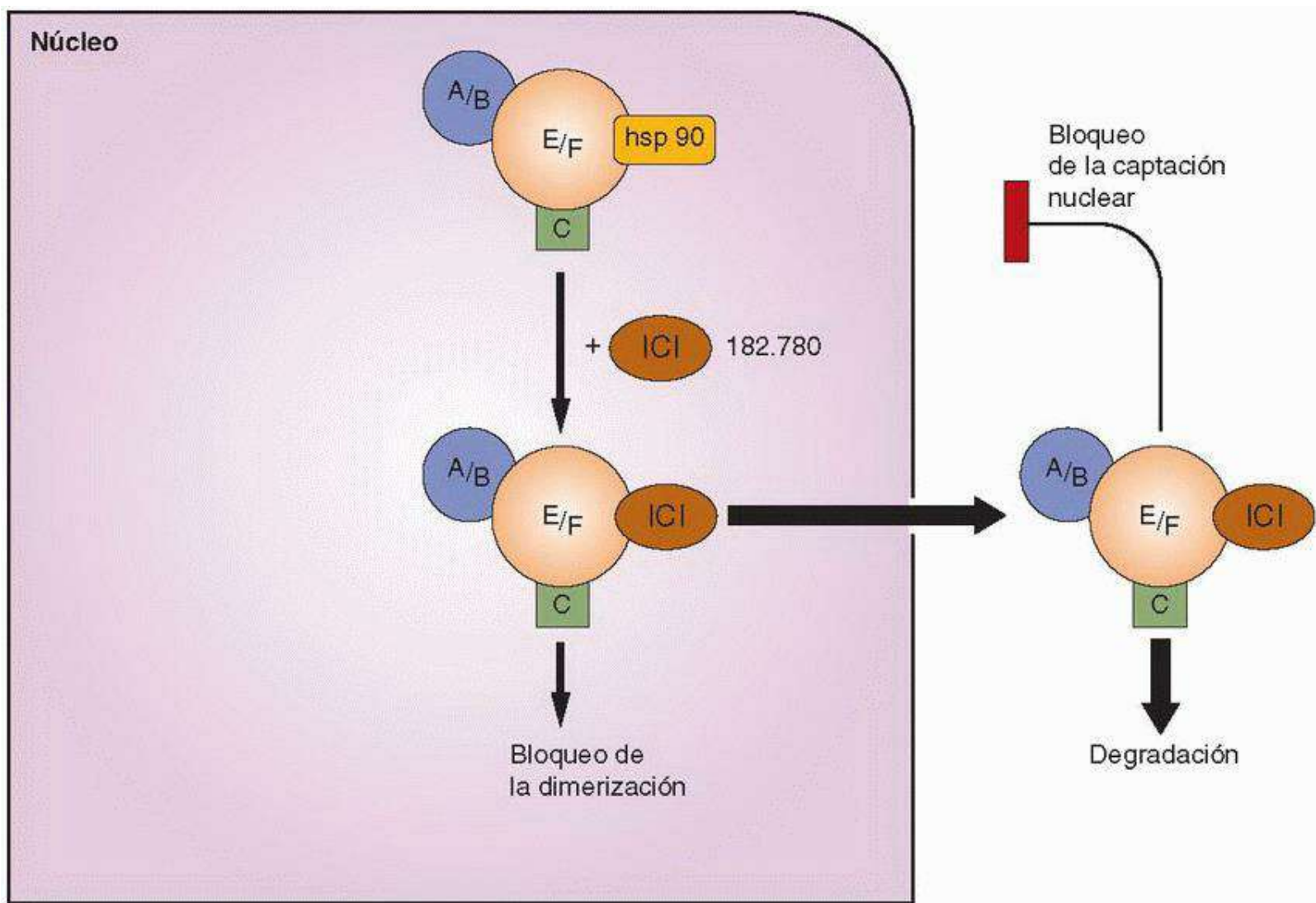
La resistencia al tamoxifeno surge porque, en esencia, el receptor de estrógenos no es el mecanismo dominante que interviene en el crecimiento de estas células. Las pruebas respaldan la estimulación de factores de crecimiento y la fosforilación de cinasas como sistemas predominantes en las células resistentes al tamoxifeno. Estas células son hipersensibles a los estrógenos y responden al tamoxifeno como un agonista¹⁷⁰.

Las pruebas aleatorias realizadas han demostrado la superioridad de los inhibidores de la aromatasa con respecto al tamoxifeno para el tratamiento del cáncer de mama en estadio inicial que responde a las hormonas. Esto incluye una mejor supervivencia libre de enfermedad, una reducción de nuevos tumores primarios en el lado opuesto y períodos más prolongados entre recidivas. Debido a esta superioridad, el tratamiento habitual ha pasado del tamoxifeno a los inhibidores de la aromatasa (como se comenta en el cap. 16). Esto no quita la notable contribución del tamoxifeno al conocimiento molecular de la acción hormonal.

Antiestrógenos puros

Los antiestrógenos puros son derivados del estradiol con cadenas laterales hidrófobas largas en la posición 7. La unión a los

antiestrógenos puros impide la unión al ADN. Dado que el lugar responsable de la dimerización se superpone con el de unión a la hormona, se cree que los antiestrógenos puros interfieren estéricamente en la dimerización y, por lo tanto, inhiben la unión al ADN. Además, estos compuestos aumentan el recambio celular del receptor de estrógenos y esta acción contribuye a su eficacia antiestrogénica. El tratamiento con ICI 182.780, fulvestrant, se utiliza para el cáncer de mama con metástasis que no responde a la endocrinoterapia habitual¹⁷¹. El receptor de estrógenos combinado con fulvestrant es inmovilizado en la célula y se degrada rápidamente^{172,173}. La semivida del receptor de estrógenos cuando está ocupado por estradiol es de unas 5 h; cuando se encuentra ocupado por un antiestrógeno puro, es menor de 1 h.



Herramientas de imágenes

Agonistas/antagonistas estrogénicos (anteriormente denominados moduladores selectivos del receptor de estrógenos, SERM)

Esta clase de compuestos sintéticos se caracteriza por un principio fundamental: la conformación que aparece tras la unión al receptor origina una acción modificada, influida por el contexto celular de proteínas adaptadoras (reguladoras) y por las proteínas de este tipo que se seleccionan. El tamoxifeno pertenece por derecho propio a esta familia, y su uso impulsó la búsqueda de un fármaco relacionado que no estimulara el endometrio. Los fármacos como el raloxifeno y el lasofoxifeno tienen actividad antiestrogénica en el útero, así como en la mama, y al mismo tiempo ejercen efectos agonistas en determinados tejidos diana¹⁴⁶. El raloxifeno inhibe la resorción ósea y mejora los lípidos (aunque carece de efecto sobre el colesterol HDL). Debido a las variaciones en los cambios de conformación del complejo fármaco-receptor y el contexto celular de tejidos específicos, pueden desarrollarse fármacos como éstos para producir efectos beneficiosos en determinados sistemas diana (como el hueso) y evitar acciones no deseadas (como estimulación endometrial). La conformación característica que el raloxifeno produce cuando se une al receptor de estrógenos impide la participación de una proteína coactivadora necesaria en el sitio TAF-2. En los tejidos diana que responden principalmente a la transcripción del gen TAF-2, estos fármacos carecerán de actividad estrogénica; sin embargo, en los tejidos con el contexto celular adecuado de proteínas, puede existir transcripción de genes estrogénicos a través del mecanismo TAF-1. En los tejidos que responden principalmente al RE-β que carece de actividad TAF-1 o cuando los tejidos diana carecen de proteínas coactivadoras que interactúan con TAF-1, estos fármacos serán

antagonistas puros de los estrógenos. Se están desarrollando compuestos que interactúan con los receptores de progesterona y andrógenos y desencadenan respuestas en tejidos diana seleccionados.

Antiprogestágenos

Tanto la progesterona como los antiprogestágenos, como la mifepristona (RU 486) y la onapristona, forman complejos elemento sensible a hormonas-receptor que son semejantes, aunque el complejo antiprogestágeno presenta un cambio de conformación ligeramente diferente (en el dominio de unión a la hormona) que impide la activación génica completa¹⁷⁴. RU 486 tiene una cierta actividad agonista debido a su capacidad para activar determinadas funciones, aunque no todas, de activación de la transcripción en el receptor de progesterona; la respuesta biológica final está regulada por el contexto de coactivadores y correpresores del tejido diana¹⁷⁵. Se están desarrollando nuevos antiprogestágenos que se unen al receptor de progesterona y evitan la unión posterior del receptor a elementos de respuesta génica.

La búsqueda de inhibidores de la unión de progesterona se inició hace muchos años, a finales de la década de 1960, pero no fue hasta comienzos de la década de 1980 cuando científicos de Roussel Uclaf, una empresa farmacéutica sita en París, produjeron mifepristona, el primer antiprogestágeno satisfactorio. La mifepristona es un derivado de la 19-nortestosterona. La cadena lateral de dimetilo (dimetilaminofenilo) en el carbono 11 es el principal factor en su acción antiprogesterona. Tres características principales de su acción son importantes: semivida prolongada, afinidad elevada por el receptor de progesterona y metabolitos activos.

La afinidad de RU 486 por el receptor de progesterona es cinco veces superior a la de la hormona natural. En ausencia de progesterona, puede producirse un efecto agonista (progesterona). No se une al receptor de estrógenos, pero puede actuar como un antiandrógeno débil debido a su unión de escasa afinidad al receptor de andrógenos. La mifepristona también se une al receptor de glucocorticoides, pero se precisan dosis más altas para ejercer efectos. La afinidad de unión de la mifepristona y sus metabolitos por el receptor de glucocorticoides es realmente muy alta. El motivo por el que se necesita una dosis tan elevada para producir un efecto es porque la concentración circulante de cortisol es muy alta, unas 1 000 veces mayor que la de progesterona. Esto permite un ajuste de los efectos clínicos mediante la realización de ajustes de dosis.

Tanto la progesterona como la mifepristona inducen cambios de conformación con el receptor de progesterona, en especial en el dominio de unión a la hormona^{176,177}. Por lo tanto, el antiprogestágeno no sólo compite con la progesterona por el receptor de ésta, sino que tras la fijación al dominio de unión a la hormona, la estructura del receptor se altera en tal medida que se inhibe la actividad de transcripción del receptor de progesterona B. En las células en que se expresa el receptor de progesterona A, la unión del antiprogestágeno estimula la inhibición, inducida por el receptor A, de la actividad de transcripción para todos los receptores esteroideos hormonales (esto explicaría la actividad antiestrogénica de la mifepristona).

La mifepristona es más famosa por su actividad abortiva y la controversia política que la rodea. Sin embargo, la combinación de sus acciones agonistas y antagonistas puede aprovecharse en numerosas aplicaciones, entre ellas la anticoncepción, el tratamiento de la endometriosis, la inducción del parto, el tratamiento del síndrome de Cushing y, posiblemente, el tratamiento de diversos tumores malignos. Con un poco de suerte, los nuevos antiprogestágenos estarán exentos de restricciones políticas y emocionales, y se buscarán las numerosas aplicaciones posibles.

Antagonistas androgénicos

Los dos antagonistas androgénicos utilizados con más frecuencia son el acetato de ciproterona y la espironolactona. La ciproterona y la espironolactona se unen al receptor de andrógenos y ejercen un agonismo-antagonismo mixto. En presencia de concentraciones significativas de andrógenos, predomina el antagonismo, y estos fármacos resultan eficaces en el tratamiento del hirsutismo. La flutamida es un antiandrógeno puro no esteroideo, que bloquea con eficacia la acción androgénica en lugares diana mediante inhibición competitiva.

Volver al principio

Mecanismo de acción de las hormonas trópicas

Las hormonas trópicas engloban las hormonas liberadoras que se originan en el hipotálamo y diversos péptidos y glucoproteínas secretados por la adenohipófisis y la placenta. La especificidad de las hormonas trópicas depende de la presencia de un receptor en la membrana celular del tejido diana. Las hormonas trópicas no penetran en la célula para estimular fenómenos fisiológicos, sino que se unen a un receptor en la superficie de la misma.

La proteína receptora de la membrana celular puede actuar como la sustancia activa y, después de la unión, actúa como un canal iónico o una enzima. Por otro lado, la proteína receptora se acopla a una sustancia activa, un mensajero intracelular. Las principales moléculas

que actúan como mensajeros intracelulares son el AMP cíclico, el 1,4,5-trifosfato de inositol (IP₃), el 1,2-diacilglicerol (1,2-DAG), el ión calcio y el 3',5'-monofosfato de guanosina cíclico (GMP cíclico).

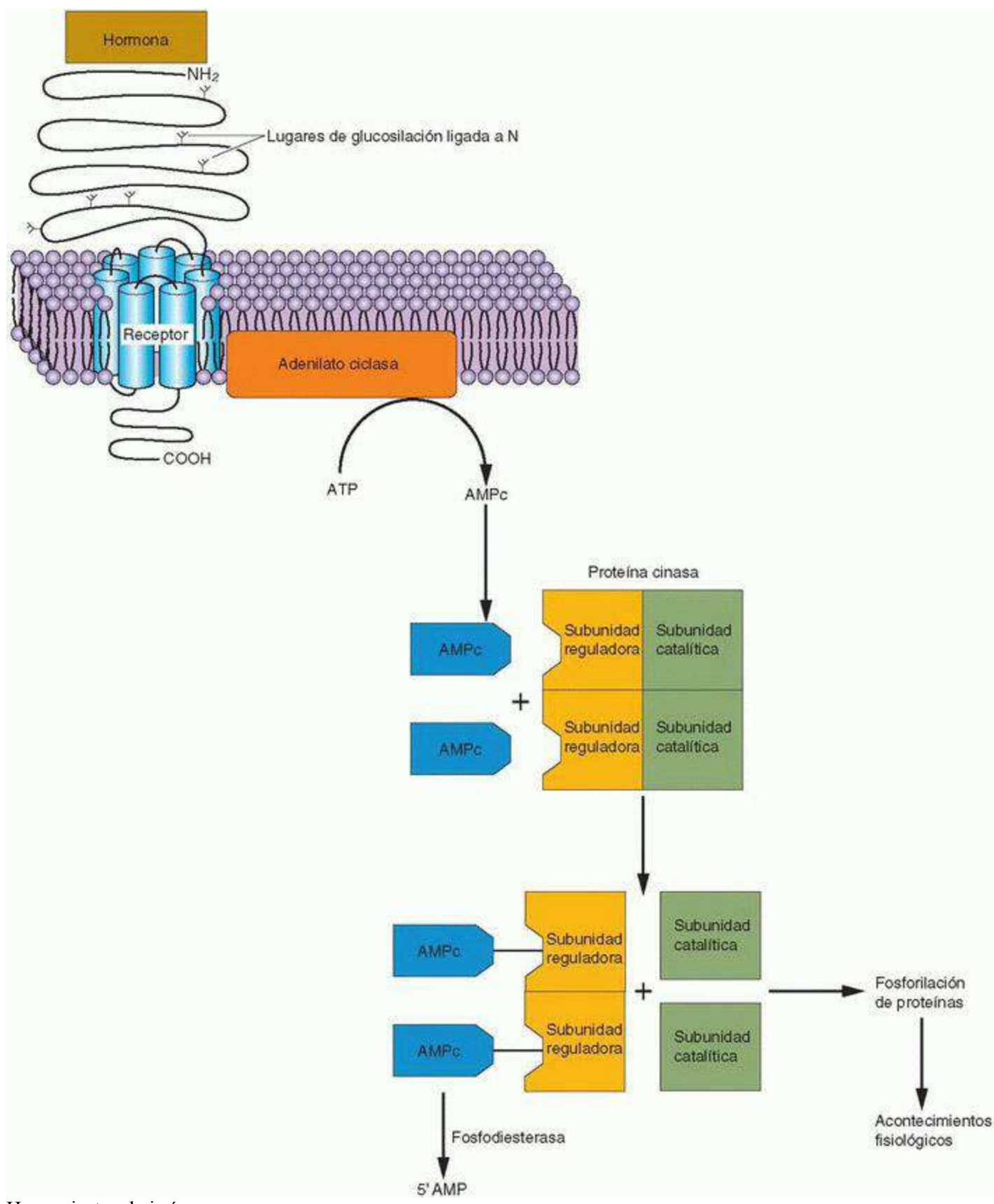
Los receptores de esta familia de membrana también se encuentran en las membranas de los lisosomas, el retículo endoplásmico, el complejo de Golgi y los núcleos. La regulación de estos receptores de los orgánulos intracelulares difiere respecto a la de los presentes en las membranas de la superficie celular.

Mecanismo del AMP cíclico

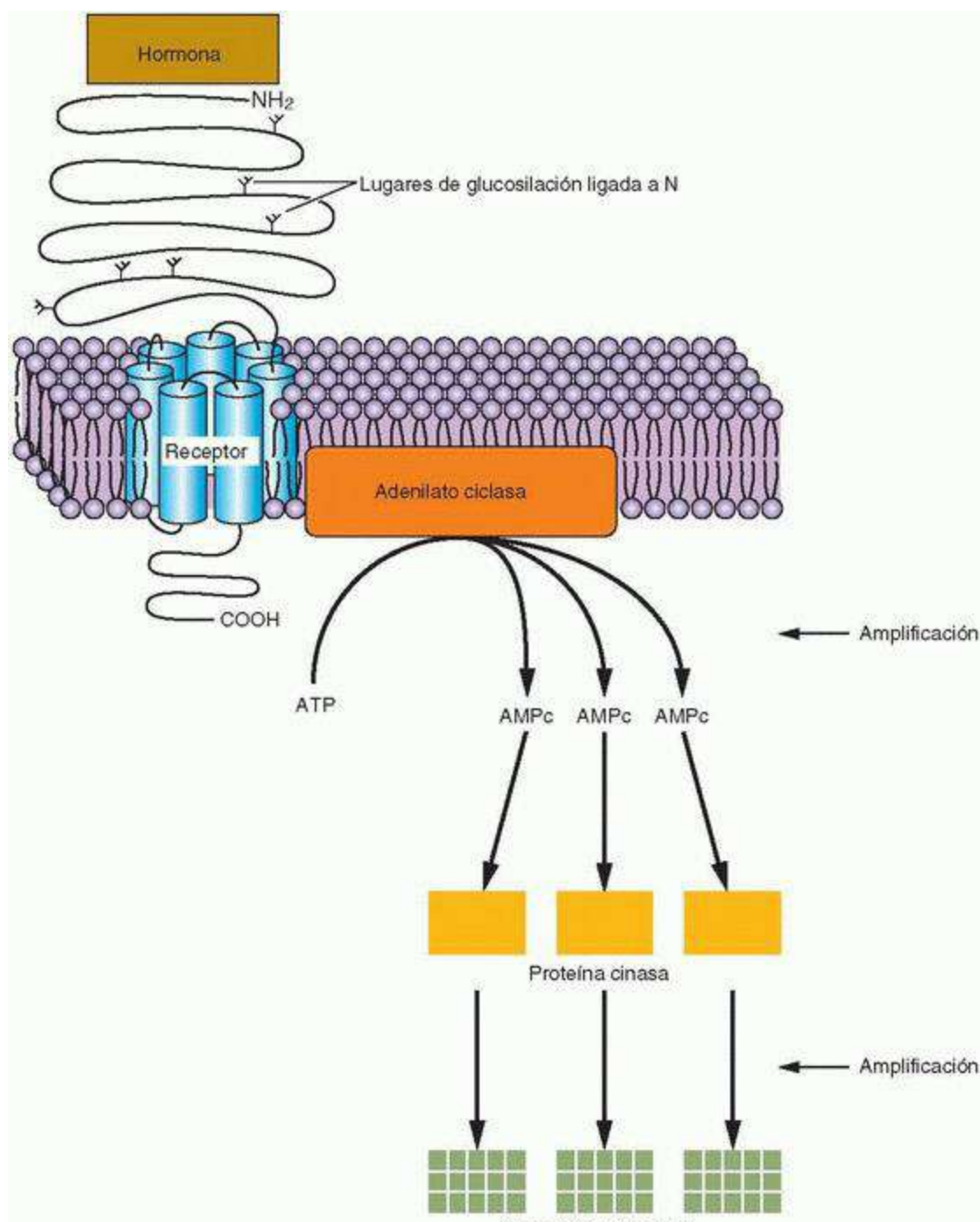
El AMP cíclico es el mensajero intracelular de la FSH, la LH, la gonadotropina coriónica humana (GCh), la tirotropina (TSH) y la ACTH. La unión de una hormona trópica a su receptor de la membrana celular activa la enzima adenilato ciclasa de la pared de la membrana, lo que da lugar a la conversión del 5'-trifosfato de adenosina (ATP) en AMP cíclico en el interior de la célula. La especificidad de acción o la intensidad de la estimulación pueden alterarse por los cambios de estructura o concentración del receptor en el lugar de unión de la pared celular. Además de variaciones en la actividad biológica debido a alteraciones de la célula diana, los cambios en la estructura molecular de las hormonas trópicas pueden interferir en la unión celular y la actividad fisiológica.

El mecanismo de la célula para detectar las concentraciones bajas de hormonas trópicas circulantes debe contar con un número extremadamente elevado de receptores, aunque sólo precisa que un porcentaje muy pequeño (tan sólo del 1%) esté ocupado por las hormonas trópicas. El AMP cíclico liberado se une específicamente a una proteína receptora citoplásmica y este complejo AMP cíclico-proteína receptora activa una proteína cinasa. La proteína cinasa existe en forma inactiva como un tetrámero que contiene dos subunidades reguladoras y otras dos catalíticas. La unión del AMP cíclico a las unidades reguladoras libera las unidades catalíticas, de tal manera que las unidades reguladoras permanecen en forma de dímero. Las unidades catalíticas catalizan la fosforilación de residuos de serina y treonina de proteínas celulares como enzimas y proteínas mitocondriales, microsómicas y cromatínicas. El fenómeno fisiológico surge tras este acontecimiento productor de energía mediado por el AMP cíclico. La enzima fosfodiesterasa degrada a continuación el AMP cíclico al compuesto inactivo, 5'-AMP.

Lo más destacable es que el ADN contiene elementos sensibles que se unen a proteínas fosforiladas por las unidades catalíticas, lo que origina la activación de la transcripción génica. El **elemento sensible al AMP cíclico (CRE)** actúa como un elemento potenciador en dirección 5' desde el inicio de la transcripción¹⁷⁸. Una familia amplia de factores de transcripción interactúa con el CRE, lo que genera una unidad reguladora importante de la transcripción génica. El AMP cíclico activa un factor de transcripción específico, la proteína fijadora del elemento regulador del AMP cíclico (CREB); la unión de CREB a CRE activa muchos genes. En este sistema también pueden intervenir secuencias de ADN situadas hacia el extremo 5' desde el lugar CRE.



Herramientas de imágenes



Dado que la LH puede estimular la esteroidogénesis sin cambios aparentes en el AMP cíclico (a concentraciones hormonales bajas), es posible que exista una vía independiente, es decir, un mecanismo independiente del AMP cíclico. Los mecanismos independientes del AMP cíclico podrían incluir flujo iónico, distribución del calcio y variaciones del metabolismo fosfolipídico.

El sistema del AMP cíclico puede considerarse un ejemplo de conservación evolutiva. En lugar de desarrollar nuevos sistemas reguladores, se han conservado determinados reguladores esenciales desde las bacterias a los mamíferos. ¿Cómo es que un único mediador intracelular puede regular fenómenos diferentes? Esto se lleva a cabo activando distintos fenómenos bioquímicos dirigidos por la expresión génica diferente en células individuales. Además, la enzima adenilato ciclasa existe en varias isoformas, que responden con estimulación o inhibición a diversos sistemas y sustancias.

Herramientas de imágenes

El sistema del AMP cíclico ofrece un método de amplificación de la tenue señal hormonal que «nada en el mar» del torrente circulatorio. Cada molécula de ciclasa produce una gran cantidad de AMP cíclico; las proteína cinasas activan un número elevado de moléculas que a su vez dan lugar a un número aun mayor de productos. Ésta es una parte importante de la sensibilidad del sistema endocrino, uno de los principales motivos por los que sólo debe estar ocupado un pequeño porcentaje de los receptores de la membrana celular para generar una respuesta.

Las prostaglandinas estimulan la actividad adenilato ciclasa y la acumulación de AMP cíclico. A pesar del efecto sobre la adenilato ciclasa, parece que las prostaglandinas se sintetizan tras la acción del AMP cíclico. Esto supone que, en primer lugar, se produce la estimulación por las hormonas trópicas del AMP cíclico; éste activa a continuación la síntesis de prostaglandinas y, por último, las

prostaglandinas intracelulares se desplazan a la pared celular para facilitar la respuesta a las hormonas trópicas. Además de acciones mediadas por el AMP cíclico, las prostaglandinas también pueden actuar mediante variaciones de las concentraciones intracelulares de calcio.

Las prostaglandinas y el GMP cíclico pueden participar en un mecanismo de retroalimentación negativa intracelular que dirige el grado o la dirección de la actividad celular (p. ej., el grado de esteroidogénesis o de detención de ésta tras alcanzar un máximo de actividad). En otras palabras, el grado de función celular puede determinarse por la interacción entre las prostaglandinas, el AMP cíclico y el GMP cíclico.

Existen diferencias entre las hormonas trópicas. La oxitocina, la insulina, la somatotropina, la prolactina y el lactógeno placentario humano (LPh) no utilizan el mecanismo de la adenilato ciclasa. Los receptores de prolactina, somatotropina y varias citocinas (como eritropoyetina e interleucinas) pertenecen a una familia de receptores con un dominio transmembrana único¹⁸⁰. Los estudios de esta familia de receptores indican que la prolactina actúa a través de diversos mecanismos de transducción de señales, entre ellos canales iónicos y activación de cinasas nucleares.

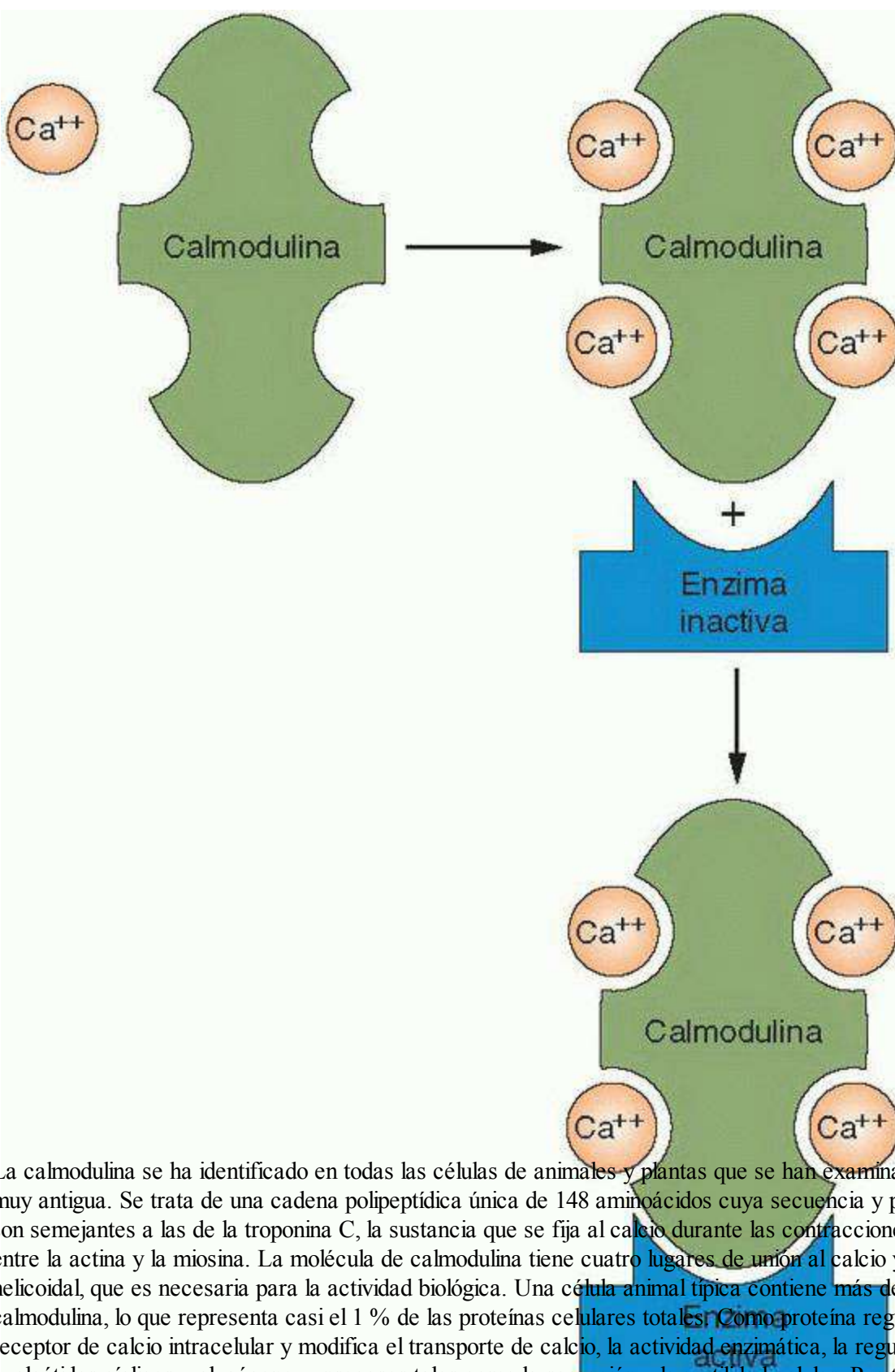
La gonadolibarina (GnRH) depende del calcio en su mecanismo de acción y utiliza IP_3 y 1,2-DAG como segundos mensajeros para estimular la actividad de la proteína cinasa¹⁸¹. Estas respuestas precisan una proteína G y se asocian a una liberación cíclica de iones de calcio a partir de los depósitos intracelulares y la apertura de canales de la membrana celular que permite la entrada de calcio extracelular.

Sistema mensajero del calcio

La concentración intracelular de calcio es un regulador de las concentraciones de AMP cíclico y GMP cíclico¹⁸². La activación del receptor de superficie abre un canal en la membrana celular que deja entrar iones calcio a la célula, o se libera calcio desde los depósitos internos (esto último sucede especialmente en el músculo). Este flujo de calcio es un mediador intracelular importante de la respuesta a las hormonas, de manera que actúa por sí mismo como segundo mensajero en el sistema nervioso y el músculo.

El sistema mensajero del calcio se relaciona con la función hormona-receptor por medio de una enzima específica, la fosfolipasa C, que cataliza la hidrólisis de polifosfatidilinosítoles, unos fosfolípidos específicos de la membrana celular. La activación de esta enzima por la unión de la hormona a su receptor genera dos mensajeros intracelulares, trifosfato de inositol (IP_3) y diacilglicerol (DAG), que inician la función de las dos partes del sistema del calcio. La primera parte es una proteína cinasa activada por el calcio, responsable de las respuestas celulares mantenidas, y en la segunda parte interviene un regulador denominado calmodulina, responsable de las respuestas inmediatas.

Estas respuestas son secundarias a alteraciones de la actividad enzimática, especialmente proteínas cinasas, y los factores de transcripción.

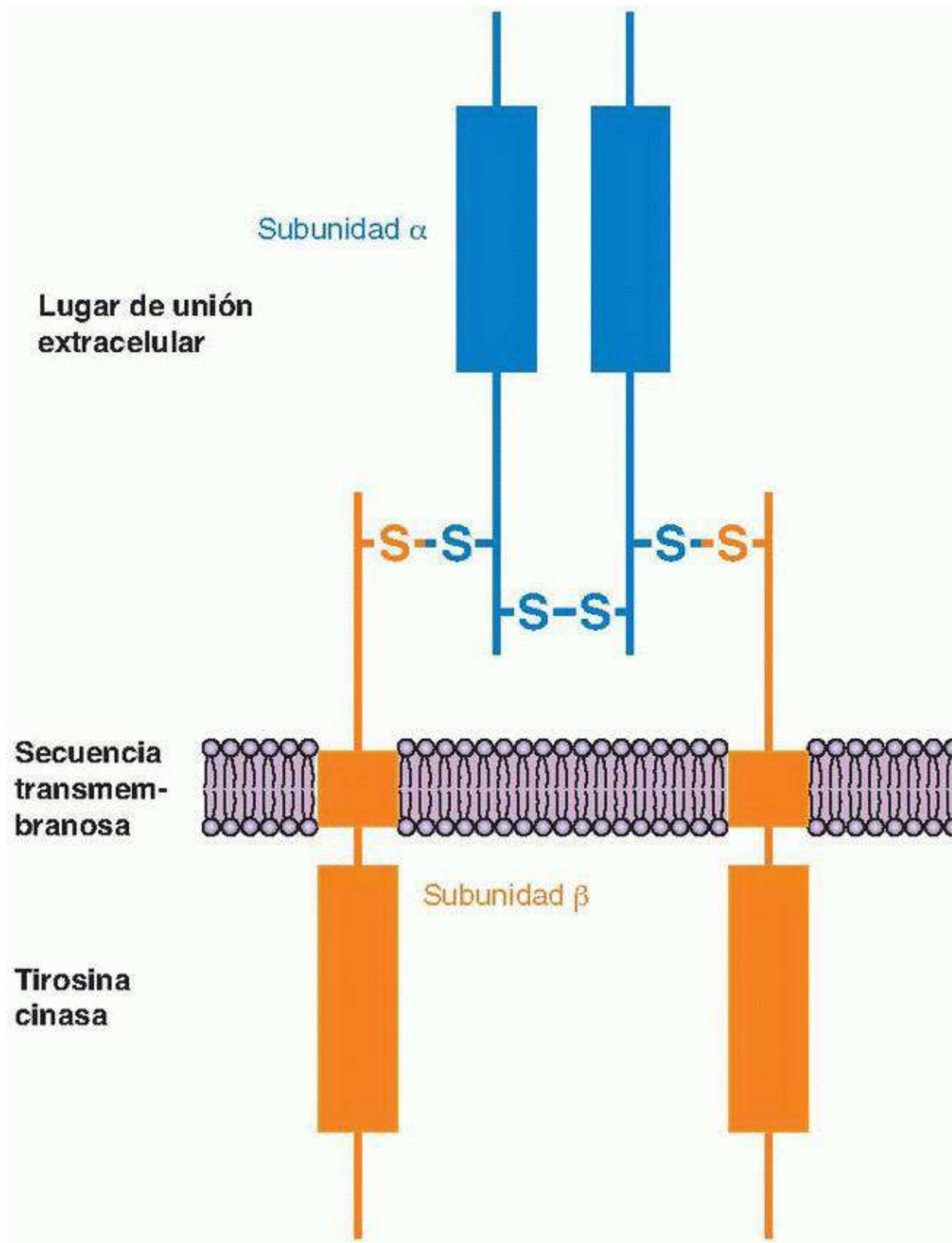


La calmodulina se ha identificado en todas las células de animales y plantas que se han examinado. Por consiguiente, es una proteína muy antigua. Se trata de una cadena polipeptídica única de 148 aminoácidos cuya secuencia y propiedades estructurales y funcionales son semejantes a las de la troponina C, la sustancia que se fija al calcio durante las contracciones musculares y facilita la interacción entre la actina y la miosina. La molécula de calmodulina tiene cuatro lugares de unión al calcio y esta unión origina una conformación helicoidal, que es necesaria para la actividad biológica. Una célula animal típica contiene más de 10 millones de moléculas de calmodulina, lo que representa casi el 1 % de las proteínas celulares totales. Como proteína reguladora del calcio, actúa como un receptor de calcio intracelular y modifica el transporte de calcio, la actividad enzimática, la regulación por el calcio del metabolismo de nucleótidos cíclicos y glucógeno, y procesos tales como la secreción y la motilidad celular. Por tanto, la calmodulina desempeña una función similar a la de la troponina C, como mediador de las acciones del calcio en los tejidos no contráctiles, y el AMP cíclico actúa junto con el calcio y la calmodulina en la regulación de la actividad metabólica intracelular.

Receptores con actividad cinasa

Los receptores de la membrana celular para la insulina, el factor de crecimiento insulinoide, el factor de crecimiento epidérmico, el factor de crecimiento derivado de las plaquetas y el factor de crecimiento fibroblástico son tirosina cinasas. Todos los receptores con actividad tirosina cinasa tienen una estructura similar: un dominio extracelular para la unión del ligando, un dominio transmembrana único y un dominio citoplásmico. Las secuencias de aminoácidos distintivas determinan una conformación tridimensional que aporta especificidad de ligando. Los dominios transmembrana no están muy conservados (por lo tanto, difieren en su estructura). Los dominios citoplásmicos responden a la unión del ligando mediante la aparición de cambios de conformación y autofosforilación. La estructura de los receptores

de insulina y factor de crecimiento insulinoide es más complicada, con dos subunidades α y dos β , que forman dos dominios transmembrana conectados extracelularmente por puentes disulfuro. Los receptores de activina e inhibina, unos factores autocrinos y paracrinos importantes, actúan como proteína cinasas específicas de serina.



La activación de la cinasa requiere secuencias distintivas; por lo tanto, existe una homología considerable entre los receptores con actividad cinasa en el dominio citoplásmico. Muchos de los sustratos de estas cinasas son las enzimas y proteínas de otros sistemas mensajeros; por ejemplo, el sistema mensajero del calcio. Así pues, los receptores con actividad cinasa pueden establecer una comunicación cruzada con otros sistemas regulados por receptores en los que intervienen las proteínas G.

Volver al principio

Regulación de las hormonas trópicas

La modulación del mecanismo de las hormonas peptídicas es un sistema biológico importante para aumentar o reducir la respuesta de los tejidos diana. La regulación de la acción de las hormonas trópicas puede dividirse en cuatro componentes principales.

1. Factores de regulación autocrinos y paracrinos.
2. Heterogeneidad de las hormonas trópicas.
3. Regulación al alza y a la baja de los receptores.
4. Regulación de la adenilato ciclasa.

Factores de regulación autocrinos y paracrinos

Los factores de crecimiento son polipéptidos que modulan la actividad en las células en que se producen o en células próximas; en consecuencia, son reguladores autocrinos y paracrinos. Los factores reguladores de este tipo (otra familia biológica) se producen por la expresión de genes y la traducción de proteínas a nivel local y actúan mediante la unión a receptores de la membrana celular. Los receptores contienen habitualmente un componente intracelular con actividad tirosina cinasa que es activado por un cambio de conformación inducido por la unión que desencadena una autofosforilación. Sin embargo, algunos factores actúan a través de otros sistemas de segundos mensajeros, como AMP cíclico o IP_3 . Los factores de crecimiento intervienen en diversas funciones tisulares, entre ellas la mitogénesis, la diferenciación tisular y celular, las acciones quimiotácticas y la angiogénesis. Los factores de crecimiento que participan en la fisiología reproductora son: activina, inhibina, factor de crecimiento insulinoide I (IGF-I), factor de crecimiento insulinoide II (IGF-II), factor transformador de crecimiento β (TGF- β), factor de crecimiento fibroblástico (FGF) y factor de crecimiento epidérmico (EGF).

Además de los factores de crecimiento, diversos factores inmunitarios, en especial las citocinas, modulan la esteroidogénesis ovárica. Estos factores, entre ellos interleucina 1, el factor de necrosis tumoral y el interferón, se encuentran en el líquido folicular humano y, en general, inhiben la estimulación de la esteroidogénesis por las gonadotropinas.

Para que se produzca la mitogénesis, las células pueden precisar la exposición a una secuencia de factores de crecimiento, con limitaciones importantes en cuanto a la duración y las concentraciones. Los factores de crecimiento son importantes para dirigir el crecimiento y desarrollo embrionario y fetal. En la diferenciación celular, los factores de crecimiento pueden actuar de manera cooperativa, competitiva o sinérgica con otras hormonas. Por ejemplo, el IGF-I más la FSH, pero no el IGF-I aislado, aumenta el número de receptores de LH, la síntesis de progesterona y la actividad aromatasas en las células de la granulosa¹⁸³.

La activina y la inhibina son dímeros unidos por puentes disulfuro y compuestos de subunidades peptídicas (una α y dos β) de la manera siguiente¹⁸⁴:

Formas principales de activina: Activina A: $Beta_A$ - $Beta_A$

Activina AB: $Beta_A$ - $Beta_B$

Activina B: $Beta_B$ - $Beta_B$

Formas principales de inhibina: Inhibina A: $Alfa$ - $Beta_A$

Inhibina B: $Alfa$ - $Beta_B$

Cada una de las subunidades está codificada por genes independientes que producen proteínas precursoras que se escinden para formar las subunidades. Además, pueden secretarse las subunidades libres y productos monoméricos relacionados. A pesar de la semejanza estructural entre activina e inhibina, actúan como antagonistas en algunos sistemas (p. ej., la activina estimula y la inhibina inhibe la secreción de FSH). Las activinas, las inhibinas y el TGF- β proceden de la misma familia de genes, en la que también figuran la hormona antimülleriana y proteínas activas durante la embriogénesis de insectos y ranas. La actividad de la activina está regulada por la unión de proteínas, específicamente de folistatina. La folistatina es un péptido glucosilado monocatenario, sin relación estructural con la inhibina y la activina, que regula el sistema activina-inhibina. La transmisión de señales por esta familia de péptidos se efectúa por varias isoformas de receptores que son serina cinasas transmembrana.

El TGF- β puede estimular o inhibir el crecimiento y la diferenciación, en función de la célula diana y la presencia o ausencia de otros factores de crecimiento. En el ovario, el TGF- β estimula la diferenciación de las células de la granulosa al potenciar las acciones de la FSH (en especial, en la expresión de los receptores de FSH y LH) y antagonizar la regulación a la baja de los receptores de FSH. El TGF- β y los factores de crecimiento insulinoideos son necesarios para el mantenimiento de la masa ósea normal. El EGF es un análogo estructural del TGF- α y participa en la mitogénesis. En el ovario, el EGF, secretado por las células de la teca, es importante para la proliferación de las células de la granulosa, una acción que contrarresta el TGF- β , que también es secretado por las células de la teca. Los mitógenos más potentes son las dos formas del factor de crecimiento fibroblástico (FGF). Otras funciones del FGF, secretado por la

granulosa, son la modulación de la actividad enzimática que interviene en el acto físico de la ovulación y la función angiogénica durante el desarrollo del cuerpo lúteo.

Factores de crecimiento insulinoideos

Los factores de crecimiento insulinoideos (anteriormente denominados somatomedinas) son polipéptidos monocatenarios que se parecen a la insulina en cuanto a estructura y función¹⁸³. Estos factores están muy extendidos, y participan en el crecimiento y la diferenciación en respuesta a la somatotropina y como reguladores locales del metabolismo celular. El IGF-II es más importante durante la embriogénesis, en tanto que el IGF-I es más activo en el período posnatal. Sólo el hígado sintetiza más IGF-I que el ovario. Según los estudios realizados en animales, el IGF-I y el IGF-II son secretados por las células de la granulosa. El IGF-I amplifica la acción de las gonadotropinas y coordina las funciones de las células de la teca y la granulosa. Los receptores de IGF-I presentes en la granulosa se incrementan por la FSH y la LH y por los estrógenos. En la teca, el IGF-I aumenta la esteroidogénesis. En la granulosa, el IGF-I es importante para la formación y aumenta el número de receptores de FSH y LH, la esteroidogénesis, la secreción de inhibina y la maduración del ovocito. Debe destacarse que el factor de crecimiento insulinoide endógeno en el folículo ovárico humano es IGF-II en las células de la granulosa y la teca²⁸. Los estudios que indican la existencia de actividad IGF-I en el tejido ovárico humano pueden explicarse por el hecho de que ambas actividades IGF-I e IGF-II pueden estar mediadas por el receptor de IGF tipo I, que es estructuralmente semejante al receptor de insulina.

Las células de la granulosa también contienen receptores de insulina, y la insulina puede unirse al receptor de IGF-I. El receptor de IGF-I es un heterotetrámero con dos subunidades α y dos β en una estructura similar a la del receptor de insulina. La insulina puede fijarse al dominio de unión al ligando de la subunidad α y activar la subunidad β , que es una proteína cinasa. Por tanto, la insulina puede modular las funciones celulares ováricas a través de su propio receptor o a través del receptor de IGF-I.

La potencia biológica y la disponibilidad de los factores de crecimiento insulinoideos están modulados además por un conjunto de proteínas fijadoras de IGF que se unen a factores de crecimiento insulinoideos circulantes y también alteran la capacidad de respuesta celular. Se han detectado seis proteínas fijadoras de factores de crecimiento insulinoideos (IGFBP-1 a IGFBP-6) en el suero y diversos tejidos¹⁸⁵. IGF-I e IGF-II circulan en la sangre en una concentración 1000 veces mayor que la de insulina; sin embargo, todos los IGF circulantes se encuentran fijados en gran medida a las IGFBP. Las múltiples IGFBP y sus proteasas ofrecen un mecanismo que permite actividades específicas de tejidos de los IGF. Las diversas IGFBP difieren en sus acciones y expresión individual, en función del tipo celular y el tejido concreto. La IGFBP principal que regula la disponibilidad biológica de IGF puede variar con arreglo a los cambios metabólicos. Existen muchas permutaciones posibles porque las IGFBP no son simplemente proteínas de transporte; son IGFBP inhibitoras y estimuladoras que inhiben o potencian las acciones de los IGF. La regulación específica de tejido de la actividad IGFBP proteasa puede modificar la biodisponibilidad de IGF en lugares determinados. Además, se ha demostrado que las propias IGFBP tienen efectos directos, independientes de los IGF. Por consiguiente, se trata de un sistema regulador complejo que aporta señales endocrinas y funciones autocrinas y paracrinas.

Receptores que intervienen en la esteroidogénesis

El factor esteroidogénico 1 (SF-1) y DAX-1 (un nombre que representa: región crítica de la inversión sexual-hipoplasia suprarrenal congénita sensible a la dosis en el cromosoma X) son receptores nucleares para los que no se han identificado ligandos específicos («receptores huérfanos»). El SF-1 influye en la expresión de genes que codifican enzimas esteroidogénicas y, cuando la expresión genética de SF-1 se interrumpe en los ratones, las gónadas y las glándulas suprarrenales no logran desarrollarse^{186,187}. Además, el SF-1 regula la transcripción del gen StAR¹⁸⁸. La pérdida parcial de SF-1 produce una disminución de la actividad ovárica y esterilidad¹⁸⁹. Las mutaciones inactivadoras del gen *DAX1* originan una hipoplasia suprarrenal ligada al cromosoma X, que también se asocia a hipogonadismo hipogonadótropo¹⁹⁰. Se cree que DAX-1 actúa con SF-1 en la regulación del desarrollo y la función de tejidos productores de esteroides, así como en la regulación de las gonadotropinas¹⁹¹. El SF-1 regula genes que codifican las subunidades gonadotropínicas, así como el receptor de GnRH¹⁸⁷. Por lo tanto, SF-1 y DAX-1 intervienen a todos los niveles: hipotálamo, hipófisis y órganos productores de esteroides. Estas proteínas actúan como factores de transcripción (al igual que los receptores hormonales nucleares tradicionales, como el receptor de estrógenos) en los mecanismos complejos que están descubriendo los biólogos moleculares.

Heterogeneidad de las hormonas trópicas

Las glucoproteínas, como la FSH y la LH, no son proteínas únicas, sino que deben considerarse una familia de formas heterogéneas de actividad inmunológica y biológica diversa¹⁹². Las diversas formas (isoformas) surgen de diferentes maneras, tales como diferentes acciones promotoras en el ADN, alteraciones en el corte y empalme alternativo del ARN, mutaciones puntuales y cambios en los hidratos de carbono posteriores a la traducción¹⁹³. El efecto de los cambios consiste en alterar la estructura y el aclaramiento metabólico, lo que afecta la unión y la actividad. Las isoformas tienen diferentes pesos moleculares, semividas circulantes y actividades

biológicas. Durante el ciclo menstrual, existe en el torrente circulatorio el número asombroso de 20-30 isoformas, como mínimo, de FSH y LH¹⁹⁴. ***La actividad global de una glucoproteína, por lo tanto, se debe a los efectos de la combinación de formas que alcanzan y se unen al tejido diana.***

Los precursores no glucosilados de las subunidades de las hormonas glucoproteicas se sintetizan en el retículo endoplásmico, tras lo cual se produce la glucosilación. Las subunidades glucosiladas se combinan y a continuación se transportan al aparato de Golgi para un procesamiento adicional del componente hidrocarbonado. Las unidades se combinan para formar un heterodímero compacto. La fracción proteica se une a receptores de tejidos diana específicos, en tanto que la fracción hidrocarbonada desempeña una función esencial en el acoplamiento del complejo hormona-receptor a la adenilato ciclasa (quizá al determinar la conformación necesaria).

La precisión de la estructura química de las hormonas trópicas es un elemento esencial a la hora de determinar la capacidad de la hormona para acoplarse a su receptor. Los glucopéptidos (FSH, LH, TSH y GCh) son dímeros compuestos de dos subunidades polipeptídicas glucosiladas, las subunidades α y β . Las subunidades α y β se encuentran estrechamente unidas en una asociación no covalente. La estructura tridimensional y la conformación activa de las subunidades se mantienen por puentes disulfuro internos¹⁹⁵. Todos los glucopéptidos de la especie humana (FSH, LH, TSH y GCh) comparten una cadena α común, una estructura idéntica que contiene 92 aminoácidos. Las cadenas β (o las subunidades β) difieren en el contenido de aminoácidos e hidratos de carbono, lo que confiere la especificidad inherente en la relación entre las hormonas y sus receptores. Por consiguiente, la actividad biológica específica de una hormona glucopéptica se encuentra determinada por la subunidad β ; se ha documentado hipogonadismo debido a la sustitución de un único aminoácido en la subunidad β de la LH¹⁹⁶.

La β -GCh es la subunidad β de mayor tamaño, que contiene una fracción hidrocarbonada más grande y 145 aminoácidos, lo que incluye una cola distintiva de 29 aminoácidos en la región carboxílica terminal. Esta parte distintiva de la estructura de la GCh es la que permite producir anticuerpos sumamente específicos y utilizar análisis inmunológicos muy específicos. La secuencia ampliada en la región carboxílica terminal de la β -GCh contiene cuatro lugares de glucosilación, el motivo por el que la GCh se glucosila en un mayor grado que la LH, una diferencia que es responsable de la semivida circulante más prolongada de la GCh.

Estas diferencias en la estructura se asocian a un promotor y lugar de transcripción diferente que se localiza antes del extremo 5' del gen de la subunidad β de la GCh en comparación con el lugar del gen de la subunidad β de la LH. El lugar de transcripción del gen de la subunidad β de la GCh no contiene un elemento de respuesta a hormonas, lo que permite que la secreción de GCh escape de la regulación por retroalimentación por los esteroides sexuales, a diferencia de la FSH y la LH.

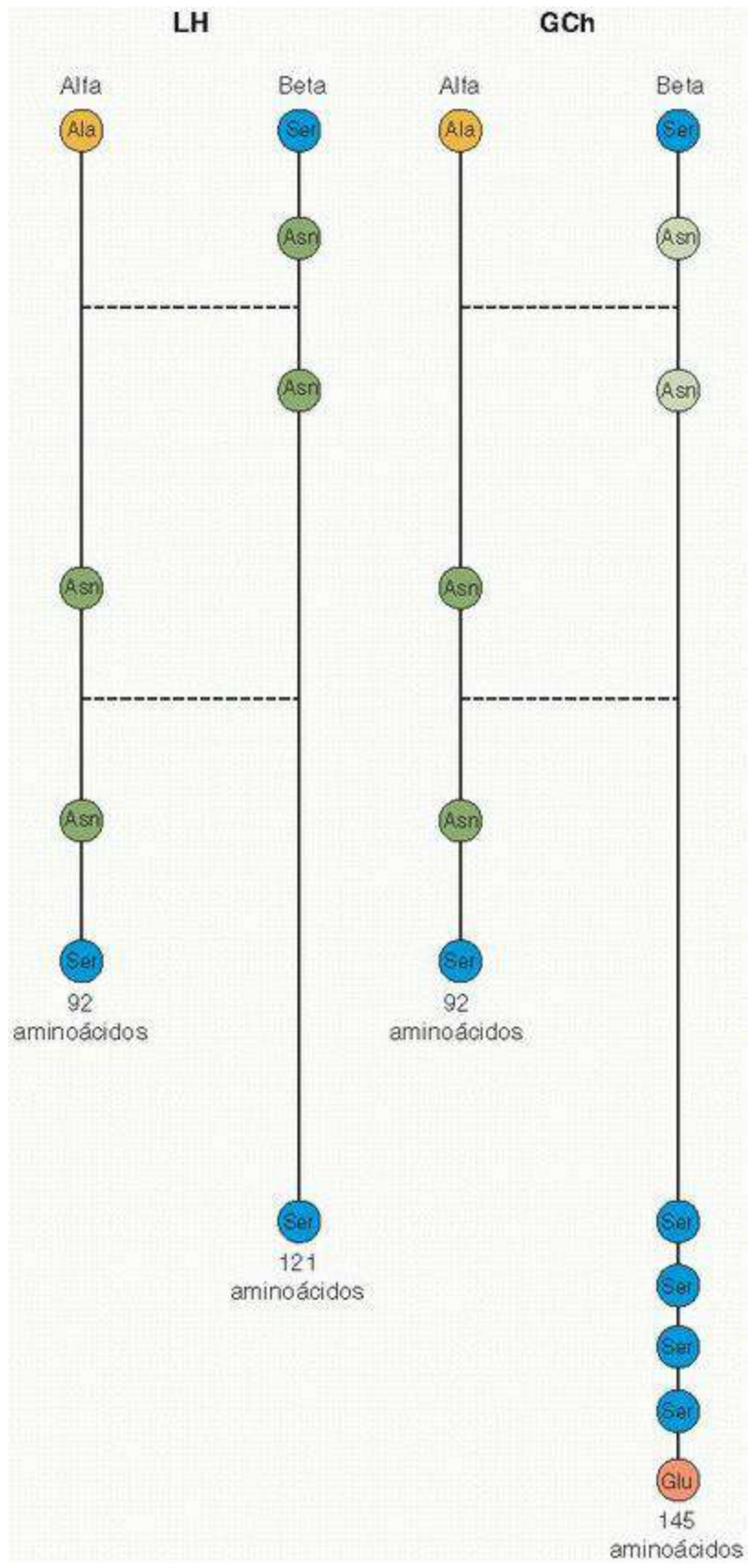
El paso limitante de la velocidad de la síntesis de las gonadotropinas y la TSH es la disponibilidad de subunidades β , ya que en la sangre y los tejidos puede encontrarse un exceso de subunidades α . Asimismo, la estructura tridimensional de la subunidad β , determinada por el plegamiento de la subunidad por la formación de los puentes disulfuro, es un paso conformacional importante que resulta esencial para el ensamblaje con la subunidad α ¹⁹⁷. Este cambio de conformación no se finaliza hasta que las subunidades se unen plenamente para producir la hormona completa final.

La semivida de la α -GCh es de 6-8 min y la de la GCh completa procedente de la placenta es de unas 24 h. Parece que todos los tejidos humanos sintetizan GCh en forma de una molécula completa, pero la placenta es diferente en cuanto a que tiene la capacidad de glucosilar la proteína, lo que reduce su velocidad de metabolismo y le confiere actividad biológica durante una semivida prolongada. Los componentes hidrocarbonados de las glucoproteínas están compuestos de fructosa, galactosa, manosa, galactosamina, glucosamina y ácido siálico. Aunque se necesitan los otros azúcares para la función hormonal, el ácido siálico es el determinante esencial de la semivida biológica. La eliminación de los residuos de ácido siálico en la GCh, la FSH y la LH conlleva una eliminación muy rápida de la circulación.

La FSH consta de la subunidad α de 92 aminoácidos y una subunidad β de 118 aminoácidos. Posee cuatro cadenas laterales hidrocarbonadas, dos en cada subunidad. La subunidad β de la LH consta de 121 aminoácidos. La LH tiene tres cadenas laterales hidrocarbonadas con un único lugar de glucosilación (con menos de la mitad del ácido siálico existente en la FSH). La semivida inicial de la LH es de aproximadamente 20 min, en comparación con las 3-4 h de la FSH.

Los genes de las hormonas trópicas contienen regiones promotoras y potenciadoras o inhibidoras localizadas en las regiones flanqueantes 5' en dirección 5' respecto al lugar de transcripción. Estos lugares responden a segundos mensajeros (AMP cíclico), así como a esteroides y otros reguladores aún desconocidos. Los núcleos proteicos de las dos subunidades glucoproteicas son los productos de distintos genes¹⁹⁸. Utilizando tecnología de ADN recombinante, se ha comprobado que existe un único gen humano para la expresión de la subunidad α . El gen de la subunidad α compartido por FSH, LH, GCh y TSH se localiza en el cromosoma 6q12.21. Un lugar promotor único sometido a múltiples señales y hormonas regula la transcripción del gen α en la placenta y la hipófisis. El gen de la subunidad α se expresa en varios tipos celulares diferentes, en tanto que los genes de la subunidad β se encuentran restringidos por el tipo celular. El gen β de la TSH se expresa únicamente en células tirótropas reguladas por la hormona tiroidea; el gen β de la FSH se expresa en células

gonadótropas reguladas por GnRH, activina, inhibina y esteroides gonadales; el gen β de la LH, también expresado en las células gonadótropas, se encuentra regulado por la GnRH y no se ve afectado por la activina y la inhibina¹⁹⁹.



Herramientas de imágenes

El gen de la subunidad α precisa la activación de distintos elementos reguladores en las células tirótropas y gonadótropas, así como en la placenta. La activación de estos elementos específicos de células es la que origina especificidad tisular en la expresión del gen α . En las células gonadótropas, la vía de señalización de la GnRH para la transcripción del gen α utiliza la estimulación por la fosforilasa del diacilglicerol (DAG) y el trifosfato de inositol (IP_3), lo que da lugar a una liberación de los depósitos intracelulares de calcio. La GnRH también estimula el flujo entrante de calcio en la membrana celular. DAG, IP_3 y calcio trabajan juntos para estimular la actividad de la proteína cinasa C. La regulación por la proteína cinasa del promotor α es una parte fundamental del mecanismo global. En este proceso hipofisario influyen múltiples factores, entre ellos factores de crecimiento y esteroides gonadales. En la placenta, el mecanismo también utiliza elementos reguladores específicos, pero la señal principal está mediada por la vía del AMP cíclico-proteína cinasa A.

El gen de la subunidad β de la FSH se localiza en el cromosoma 11p13 y, en la hipófisis, está notablemente influido por la activina^{200,201}. Aunque FSH y LH precisan la estimulación por la GnRH, el gen β de la FSH es único en cuanto a que la respuesta a la GnRH depende de la activina²⁰². Con la estimulación cada vez mayor de la GnRH, la función de la activina se reprime de forma progresiva por su proteína fijadora, la folistatina, cuya secreción también es estimulada por la GnRH y la activina. La activina también es antagonizada por la inhibina, el primero de estos factores que se ha identificado que suprimen la secreción de FSH²⁰³.

Los genes que codifican las subunidades β de LH, GCh y TSH se localizan en un «grupo» en el cromosoma 19q13.32. Existen seis genes para la subunidad β de la GCh y sólo uno para la de la LH²⁰⁴. La transcripción de los seis genes de la GCh, cada uno con diferente actividad promotora, varía, y se desconoce por qué la GCh requiere una expresión multigénica (quizá sea necesaria para alcanzar el grado extremadamente alto de producción al inicio del embarazo). Se cree que la β -GCh evolucionó en una época relativamente reciente a partir de la β -LH y que la extensión terminal distintiva de aminoácidos de la β -GCh surgió por una mutación de ultralectura del codón

de terminación de la traducción en el gen de la β -LH; las secuencias de ADN de los genes de β -GCh y la β -LH son idénticos en un 96%²⁰⁴. Se ha comprobado que únicamente los primates y las especies equinas (caballos, burros y cebras) tienen genes para la subunidad β de la gonadotropina coriónica. A diferencia de la gonadotropina coriónica humana, la gonadotropina coriónica equina ejerce ambas actividades LH y FSH en muchas especies de mamíferos porque contiene secuencias peptídicas en su subunidad β que son homólogas a las que se encuentran en las gonadotropinas hipofisarias de otras especies. El gen de la gonadotropina coriónica β equina es idéntico al de la β -LH equina y, aunque el gen de la β -GCh de los primates evolucionó a partir del mismo gen ancestral de la β -LH, el gen de la gonadotropina coriónica equina evolucionó de una forma diferente hace unos 50 millones de años²⁰⁵. El gen de la β -LH no se expresa en la placenta.

Una variante inmunológica específica de la LH es relativamente frecuente. Esta variante se debe a dos mutaciones puntuales en el gen de la subunidad β de la LH y es más frecuente en las personas de ascendencia del norte de Europa, de modo que alcanza una frecuencia de portadores del 41,9 % en los lapones del norte de Finlandia²⁰⁶. La importancia clínica de esta mutación se desconoce; sin embargo, los inmunoanálisis habituales pueden proporcionar lecturas falsamente bajas porque no se detecta esta variante. Los trastornos hereditarios debidos a interrupciones de las secuencias de codificación de LH y FSH son en realidad bastantes poco frecuentes²⁰⁷.

La expresión específica de la placenta de β -GCh se debe a varias diferencias en las secuencias de ADN entre los genes de β -GCh y β -LH¹⁹⁹. En la potenciación mediada por el AMP cíclico del promotor de la β -GCh influyen varias proteínas reguladoras. El estudio de los genes de la subunidad β se ha visto entorpecido por las dificultades para mantener estirpes celulares productoras de glucoproteínas. No obstante, la disponibilidad de estirpes celulares de coriocarcinoma ha permitido una mayor investigación de los genes de la β -GCh.

Aunque la subunidad β especifica la actividad biológica de una glucoproteína individual, se necesita la combinación de las subunidades α y β para la expresión hormonal completa. Asimismo, la subunidad α también desempeña una función importante a la hora de lograr una unión al receptor y una activación normales^{208,209}. Ninguna subunidad aislada puede unirse con eficacia al receptor con una afinidad elevada ni ejercer efectos biológicos. En otras palabras, la unión y la activación sólo tienen lugar cuando la hormona se encuentra en la forma α - β combinada. Además, la subunidad α influye en la bioactividad total de las hormonas glucoproteicas²¹⁰. Por lo tanto, las alteraciones estructurales en la subunidad α o la subunidad β pueden alterar las respuestas de los tejidos diana.

Variaciones en los hidratos de carbono

Las hormonas glicopeptídicas pueden encontrarse en la hipófisis en diversas formas, que difieren en su estructura de hidratos de carbono (oligosacáridos). En la combinación de isoformas de gonadotropinas influyen, tanto cuantitativamente como cualitativamente, la GnRH y la retroalimentación de las hormonas esteroideas, lo que provoca modificaciones de los hidratos de carbono posteriores a la traducción^{211,212}. Esta heterogeneidad en la estructura (que también se asocia a heterogeneidad en la carga) representa un mecanismo bajo control endocrino que modula las semividas y la bioactividad.

Determinadas situaciones clínicas pueden asociarse a alteraciones en la estructura química habitual de los glucopéptidos, lo que origina una interferencia en la capacidad de unirse a los receptores y estimular la actividad biológica. Además de la desglucosilación y la formación de antihormonas, las gonadotropinas pueden producirse con un mayor contenido en hidratos de carbono. Un ambiente bajo en estrógenos en la hipófisis, por ejemplo, favorece la generación de las denominadas gonadotropinas «grandes», gonadotropinas con un mayor componente de hidratos de carbono y, como resultado, una actividad biológica reducida²¹³. Es posible que los inmunoanálisis no revelen la situación biológica en estas situaciones; un inmunoanálisis evalúa únicamente un determinado conjunto de moléculas, no todos los posibles. Por consiguiente, los resultados inmunológicos no siempre indican la situación biológica.

Las concentraciones bioactivas de FSH y LH son muy bajas en las mujeres tratadas con anticonceptivos orales y durante las fases lútea y folicular tardía. Los valores más altos se alcanzan durante la «oleada» a mitad del ciclo y en las mujeres posmenopáusicas (incluidas aquellas con insuficiencia ovárica prematura)²¹⁴. Las concentraciones de FSH bioactiva discurren paralelas a las de FSH inmunoactiva con una proporción constante a lo largo del ciclo. La mayor bioactividad de FSH a mitad del ciclo se asocia a menos isoformas sialiladas y de semivida más breve. Estos cambios son efectos de la GnRH y los estrógenos.

Por consiguiente, el componente hidrocarbonado influye en la respuesta del tejido diana de dos maneras: 1) aclaramiento metabólico y semivida, y 2) actividad biológica. La última acción se centra en dos funciones del complejo hormona-receptor: unión y activación. Un dominio estructural es importante para la unión y otro para desencadenar la respuesta biológica. Los residuos de hidratos de carbono, en especial de ácido siálico, son menos importantes en la unión. De hecho, los datos experimentales indican que las cadenas hidrocarbonadas carecen de función en la unión de las gonadotropinas a sus receptores²¹⁵. No obstante, la eliminación de la fracción hidrocarbonada de cualquier subunidad disminuye la actividad gonadótropa. Por consiguiente, el componente hidrocarbonado afecta la actividad biológica del complejo hormona-receptor tras la unión. Algunos estudios señalan que el componente hidrocarbonado desempeña

una función esencial en la activación (acoplamiento) del sistema de la adenilato ciclasa²¹⁶.

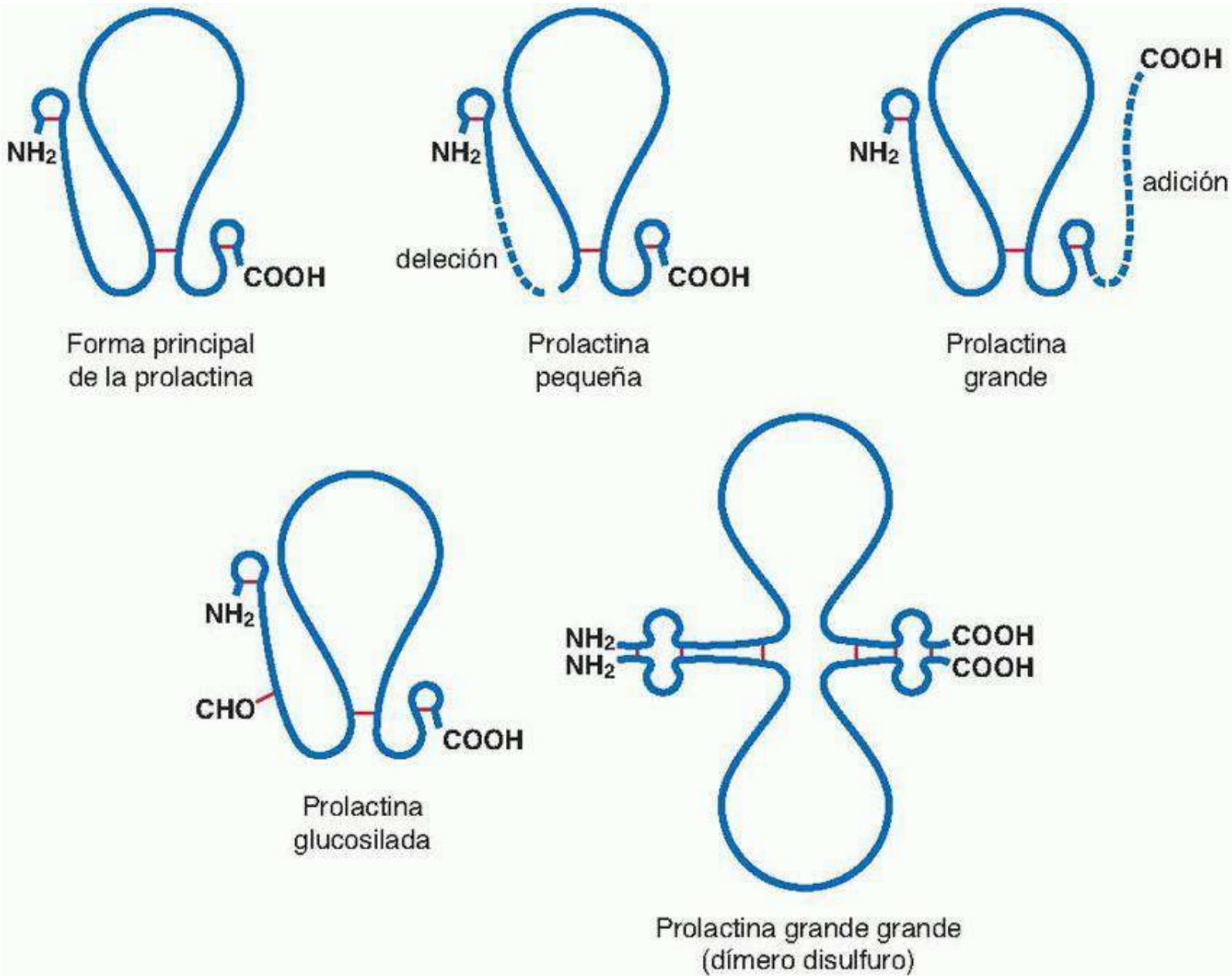
La semivida circulante de una gonadotropina es principalmente proporcional a la cantidad de ácido siálico presente²¹⁷. El mayor contenido de ácido siálico en la FSH que en la LH explica el aclaramiento más rápido de esta última de la circulación (la semivida de la FSH es de varias horas y la de la LH es de unos 20 min). La GCh está sumamente sialilada y, por consiguiente, tiene una semivida de 5-6 h. Sin embargo, el aclaramiento de las gonadotropinas medido en semividas no se explica totalmente por las diferencias en los hidratos de carbono. Las diferencias en las secuencias de aminoácidos también contribuyen y, lo que es más importante, la estabilidad de la hormona completa (resistente a la disociación en las subunidades de aclaramiento rápido) es un factor importante.

Heterogeneidad de la prolactina

En la mayoría de las especies de mamíferos, la prolactina es un polipéptido monocatenario de 199 aminoácidos, con una estructura semejante en un 40 % a la de la somatotropina y el lactógeno placentario²¹⁸. Se cree que las tres hormonas se han originado en una proteína ancestral común hace unos 400 millones de años. Muchas hormonas, factores de crecimiento y neurotransmisores afectan al gen de la prolactina.

Las determinaciones simultáneas de prolactina por bioanálisis e inmunoanálisis revelan discrepancias. En primer lugar, se observaron diferencias en la prolactina basadas en el tamaño, lo que dio lugar al uso de términos tales como prolactina pequeña, grande y el término, extremadamente sofisticado, grande grande. Otros estudios químicos han revelado modificaciones estructurales que comprenden glucosilación, fosforilación y variaciones en la unión y la carga. Esta heterogeneidad es el resultado de numerosas influencias a varios niveles: transcripción, traducción y metabolismo periférico^{219,220}.

La prolactina está codificada por un único gen ubicado en el cromosoma 6, que produce una molécula que, en su forma principal, se mantiene en tres bucles por puentes disulfuro²¹⁸. La mayoría de las variantes de prolactina, si no todas, se deben a modificaciones posteriores a la traducción. La prolactina pequeña representa probablemente una variante de corte y empalme alternativo derivada de la delección proteolítica de aminoácidos. La prolactina grande puede surgir de la falta de eliminación de intrones; tiene escasa actividad biológica y carece de reacción cruzada con anticuerpos frente a la forma principal de prolactina. Las variantes de prolactina grande grande consisten en moléculas independientes de prolactina que se unen entre sí, ya sea de forma no covalente o por puentes disulfuro intercatenarios. Algunas de las formas aparentemente mayores de prolactina son moléculas de prolactina en complejos con proteínas fijadoras. Las concentraciones elevadas de prolactina relativamente inactiva en ausencia de un tumor pueden obedecer a la creación de macromoléculas de prolactina por autoanticuerpos antiprolactina^{221,222}. En general, las prolactinas grandes explican entre el 10% y el 25% de los casos de hiperprolactinemia informados por los análisis comerciales²²³.



Herramientas de imágenes

Existen otras variaciones. La escisión enzimática de la molécula de prolactina da lugar a fragmentos que pueden tener actividad biológica. La prolactina que se ha glucosilado sigue ejerciendo actividad; las diferencias en las fracciones hidrocarbonadas pueden provocar diferencias en la actividad biológica y la inmunorreactividad. Sin embargo, la forma no glucosilada es la forma de prolactina predominante que se secreta a la circulación²²⁴. La modificación de la prolactina también comprende fosforilación, desamidación y sulfatación.

El receptor de prolactina se codifica en un gen localizado en el cromosoma 5 próximo al gen del receptor de somatotropina. No obstante, hay pruebas de que existe más de un receptor, en función del lugar de acción (p. ej., decidua o caduca y placenta)²²⁵. El receptor de prolactina pertenece a una familia de receptores que engloba muchas citocinas y algunos factores de crecimiento, lo que respalda una función doble de la prolactina, como hormona clásica y como citocina. La señal de la prolactina está mediada a través de una vía de tirosina cinasa citoplásmica.

En cualquier momento, la bioactividad (p. ej., galactorrea) y la inmunorreactividad (concentración circulante por inmunoanálisis) de la prolactina representan el efecto acumulado de la familia de variantes estructurales. Recuérdese que los inmunoanálisis no siempre reflejan la situación biológica (p. ej., una concentración normal de prolactina en una mujer con galactorrea).

Regulación al alza y a la baja de los receptores

La modulación positiva o negativa de los receptores por hormonas homólogas se conoce como regulación al alza y a la baja. Se sabe poco acerca del mecanismo de regulación al alza; no obstante, hormonas tales como prolactina y GnRH pueden aumentar las concentraciones de sus propios receptores en la membrana celular.

En teoría, la desactivación del complejo hormona-receptor podría lograrse por la disociación del complejo o la pérdida de receptores de la célula, ya sea por desprendimiento (externamente) o por interiorización de los receptores en la célula. El proceso de *interiorización* es el mecanismo biológico principal por el que las hormonas polipeptídicas regulan a la baja sus propios receptores y, por tanto, limitan su actividad hormonal. Como norma general, una concentración en exceso de una hormona trópica, como LH o GnRH, estimulará el proceso de interiorización, lo que ocasiona una desaparición de los receptores de la membrana celular y una disminución de la respuesta biológica. Ahora sabemos que el principal motivo de la secreción episódica (pulsátil) de hormonas consiste en evitar la regulación a la baja y en mantener, si no regular al alza, sus receptores. La frecuencia de pulsos es un factor clave, por consiguiente, a la hora de regular el número de receptores.

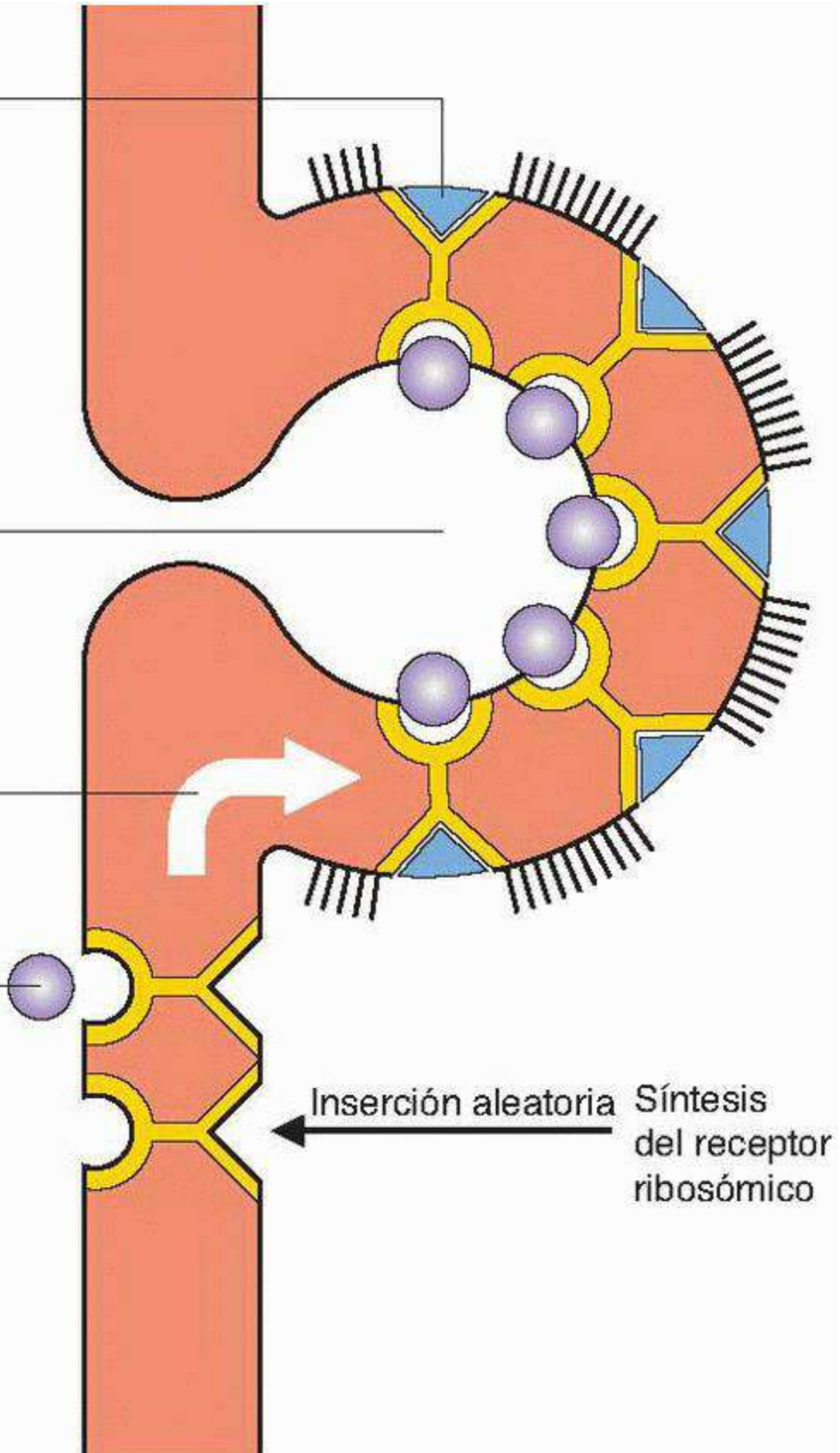
Clatrina

Fosita recubierta

Migración lateral

Hormona proteica

Inserción aleatoria Síntesis del receptor ribosómico



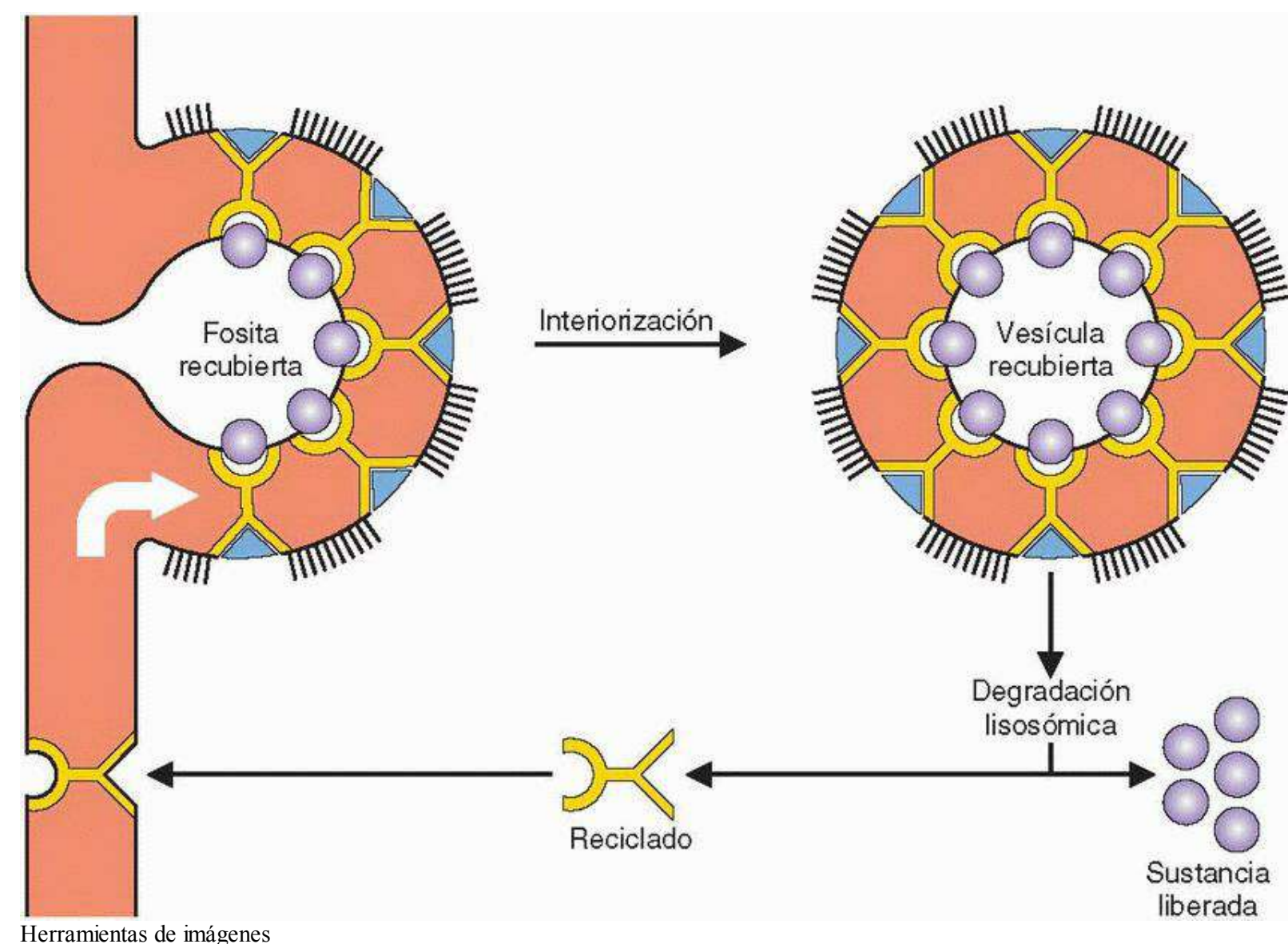
Herramientas de imágenes

Se piensa que los receptores se insertan al azar en la membrana celular tras su síntesis intracelular. Puede considerarse que el receptor tiene tres segmentos importantes: un lugar de unión externo que es específico de una hormona polipeptídica, la región transmembrana y un lugar interno que desempeña una función en el proceso de interiorización. Cuando el receptor se fija a una hormona polipeptídica y existen concentraciones elevadas de la hormona en la circulación, el complejo hormona-receptor se desplaza a través de la membrana celular en un proceso denominado migración lateral. La migración lateral lleva el complejo a una región especializada de la membrana celular, la **fosita recubierta**. Cada célula de los tejidos diana contiene entre 500 y 1 500 fositas recubiertas. Por tanto, la migración lateral concentra los complejos hormona-receptor en la fosita recubierta (**agrupamiento**), lo que permite una mayor interiorización del complejo a través del mecanismo especial de endocitosis mediada por el receptor²²⁶. La evolución temporal de este proceso (minutos en lugar de segundos) es demasiado lenta para explicar las respuestas inmediatas inducidas por las hormonas, si bien otros fenómenos celulares

pueden estar mediados por este mecanismo que «burla» al mensajero intracelular, el AMP cíclico.

La fosita recubierta es una vesícula lipídica que cuelga de una cesta de proteínas específicas, denominadas *clatrin*s (del latín *clathra*, que significa «celosía»). La unidad es un entramado de hexágonos y pentágonos, por lo que se parece a un balón de fútbol. El borde interno de la fosita posee un borde en cepillo, de ahí el nombre de fosita recubierta. El entramado proteico de clatrina sirve para localizar los complejos hormona-receptor mediante la fijación al lugar de unión interno del receptor.

Cuando está ocupada plenamente, la fosita recubierta se invagina, se desprende y penetra en la célula en forma de una vesícula recubierta también conocida como receptosoma. La vesícula recubierta llega a los lisosomas, en los que la estructura es objeto de degradación, con liberación de la sustancia (p. ej., una hormona polipeptídica) y el receptor. El receptor puede reciclarse; es decir, puede reinsertarse en la membrana celular y utilizarse de nuevo. Por otro lado, el receptor y la hormona pueden metabolizarse, lo que disminuye la actividad biológica de la hormona. Las hormonas interiorizadas también pueden participar en la respuesta biológica al influir en orgánulos nulos celulares tales como el aparato de Golgi, el retículo endoplásmico e incluso el núcleo. Por ejemplo, las membranas nucleares procedentes de ovarios humanos se unen a GCh y LH, lo que va seguido de una respuesta enzimática que interviene en la transferencia de ARNm del núcleo al citoplasma²²⁷.



Un proceso semejante, denominado *potocitosis*, utiliza invaginaciones de la membrana ricas en colesterol conocidas como *cavéolas* (bastante menores en número y de estructura más pequeña que las fositas recubiertas de clatrina) para la interiorización de moléculas pequeñas e iones²²⁸. Éste es otro método de señalización intracelular en respuesta a hormonas, y en las cavéolas se han detectado muchas proteínas implicadas en la señalización celular, entre ellas, proteínas G, cinasas y receptores de factores de crecimiento. La caveolina es el principal componente estructural proteico de las cavéolas. El óxido nítrico, el mediador más importante de los fenómenos vasculares, reside en las cavéolas y está regulado por la fosforilación de tirosina y la interacción con la caveolina^{229,230}. Las cavéolas

también facilitan la endocitosis y exocitosis de sustancias, mediante el reciclado de la caveolina entre la superficie celular y la red de Golgi²³¹.

Además de la regulación a la baja de los receptores de hormonas polipeptídicas, el proceso de interiorización puede utilizarse en otros fenómenos metabólicos celulares, entre ellos la transferencia a la célula de sustancias vitales como hierro o vitaminas. De hecho, éste es el mecanismo básico para transportar las moléculas grandes al interior de la célula a través de la pared celular.

Los receptores de la membrana celular pueden distribuirse en ella al azar y transmitir información para modificar el comportamiento celular²³². En estos receptores, la interiorización es un método de regulación a la baja mediante la degradación en los lisosomas. Debido a esta degradación, el reciclado no suele ser una característica de esta clase de receptores. Las hormonas que emplean esta categoría de receptores comprenden FSH, LH, GCh, GnRH, TSH, TRH e insulina. En el caso de estas hormonas, la fosita recubierta puede considerarse una trampa para inmovilizar los complejos hormona-receptor. No obstante, el destino de la hormona puede variar de un tejido a otro. En algunos tejidos diana, la GCh se interioriza y el complejo GCh-receptor se transfiere intacto desde la vesícula recubierta a los lisosomas para su disociación y degradación. En otros tejidos, sobre todo en la placenta, se cree que el complejo GCh-receptor se recicla de nuevo a la superficie celular como un medio de transportar GCh a través de la placenta hacia las circulaciones materna y fetal²³³.

Cuando los receptores de la membrana celular, localizados en las fositas recubiertas, se fijan a los ligandos desencadenan su interiorización, lo que aporta factores necesarios a la célula, la eliminación de sustancias nocivas procedentes del líquido biológico que baña la célula o la transferencia de sustancias a través de la célula (transendocitosis). Estos receptores no son objeto de degradación y pueden reciclarse. Algunos ejemplos de esta categoría son las lipoproteínas de baja densidad (LDL), que suministran colesterol a las células productoras de esteroides, la cobalamina y la transferrina, que aportan vitamina B₁₂ y hierro, respectivamente, y la transferencia de inmunoglobulinas a través de la placenta para proporcionar inmunidad fetal.

Una visión más próxima de las LDL y su receptor resulta informativa por tratarse del prototipo de este sistema. La partícula de lipoproteína de baja densidad es una esfera. En su centro contiene unas 1 500 moléculas de colesterol que se fijan en forma de ésteres a ácidos grasos. Este núcleo está limitado por una membrana que es una bicapa lipídica. En la superficie de esta membrana se proyectan proteínas fijadoras de proteínas (apoproteínas) y son estas proteínas las que debe reconocer el receptor.

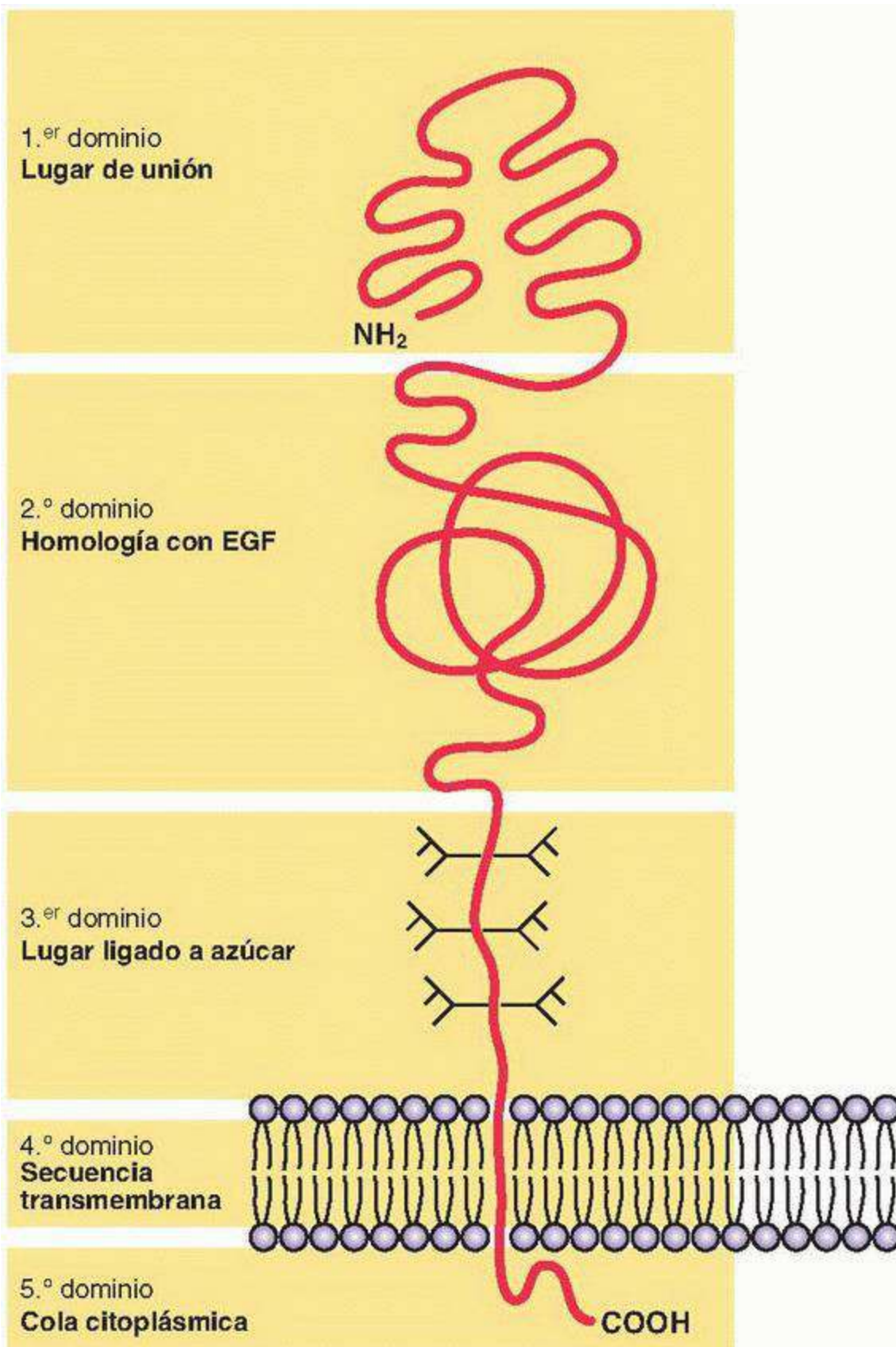
Hay que recordar que ésta es una historia importante, dado que todas las células que producen esteroides deben emplear el colesterol como bloque de construcción básico. Estas células no pueden sintetizar suficiente colesterol y, por consiguiente, deben introducir colesterol en la célula desde el torrente circulatorio. Las LDL constituyen el principal mensajero que distribuye el colesterol. Sin embargo, las pruebas experimentales indican que el colesterol HDL, así como el LDL, puede aportar colesterol a las células productoras de esteroides²³⁴. De hecho, las células de la granulosa del ovario humano utilizan el colesterol HDL en un sistema que difiere de la vía del colesterol LDL: las lipoproteínas no se interiorizan, sino que, en su lugar, se extraen los ésteres de colesterol de las lipoproteínas en la superficie celular y se transfieren a continuación al interior de la célula²³⁵.

Diferentes receptores y proteínas de la superficie celular contienen partes estructurales semejantes²³⁶. Por ejemplo, el receptor de LDL contiene una región homóloga al precursor del factor de crecimiento epidérmico y otra región homóloga a un componente del complemento. El receptor de LDL es una «proteína mosaico». Existen regiones de las proteínas derivadas de los exones de diferentes familias de genes. Éste es un ejemplo de una proteína que evolucionó en forma de una nueva combinación de unidades funcionales preexistentes de otras proteínas.

El receptor de LDL se sintetiza como un precursor de 860 aminoácidos. El precursor consta de 21 aminoácidos que constituyen una secuencia señal hidrófoba que se escinde antes de su inserción en la superficie celular. Se supone que esta secuencia señal dirige la proteína hacia el lugar al que debe ir en la célula. Esto deja una proteína de 839 aminoácidos con cinco dominios identificables.

1. Región amino terminal de 292 aminoácidos, compuesta de una secuencia de 40 aminoácidos repetida siete veces con una cierta variación. Este dominio es el lugar de unión de LDL y se localiza en la superficie externa de la membrana celular.
2. Alrededor de 400 aminoácidos con una homología del 35 % con el precursor del factor de crecimiento epidérmico.
3. Lugar ligado a azúcar.
4. Veintidós aminoácidos hidrófobos que atraviesan la membrana celular. La delección de la secuencia señal transmembrana (detectada en una mutación de aparición natural) origina un receptor de LDL que se secreta de la célula en lugar de insertarse en la membrana.
5. Cola citoplásmica de 50 aminoácidos que se localiza internamente y sirve para agrupar los receptores de LDL en las fositas

recubiertas.



Herramientas de imágenes

Cuando la fosita recubierta está ocupada plenamente por LDL, se introduce una vesícula recubierta en la célula en el proceso conocido como endocitosis. La vesícula se desplaza al sistema de Golgi y a continuación se dirige por un mecanismo desconocido (aunque parece intervenir un sistema de fositas recubiertas semejante en el Golgi) a los lisosomas, en los que la estructura es objeto de degradación, lo que libera ésteres de colesterol y el receptor. El receptor puede reciclarse o degradarse. La concentración intracelular de colesterol libre

influye en las actividades importantes siguientes: la enzima limitante de la síntesis de colesterol, la reesterificación del exceso de colesterol para su almacenamiento en forma de gotitas de lípidos y la síntesis de receptores de LDL. El colesterol derivado del proceso de transporte de LDL puede tener cualquiera de los destinos siguientes: utilización en las mitocondrias para la esteroidogénesis, reesterificación para almacenamiento, uso en estructuras de membrana o excreción²³⁷. En la excreción (liberación de colesterol libre a la circulación por medio del mecanismo de las HDL) intervienen las cavéolas de la superficie celular^{228,231}. Por lo tanto, la entrada se realiza a través de las fosisas recubiertas (endocitosis) y la salida desde el retículo endoplásmico hacia la membrana celular tiene lugar a través de las cavéolas (exocitosis).

La síntesis e inserción de nuevos receptores de LDL dependen de la LH en las gónadas y de la ACTH en las suprarrenales. Este proceso es relativamente rápido. Se ha calculado que el sistema de fosisas recubiertas renueva una cantidad de superficie celular equivalente a la cantidad total de membrana plasmática cada 30-90 min²³⁷. El receptor de LDL realiza un viaje de ida y vuelta cada 10 min durante su vida de 20 h y un total de varios centenares de viajes²³⁸. Los defectos genéticos en los receptores de LDL ocasionan una falta de interiorización e hiperlipidemia.

RESUMEN — Regulación a la baja

La regulación a la baja es una disminución de la respuesta en presencia de estimulación continua. Puede conllevar cualquiera de los mecanismos siguientes:

1. Desensibilización por autofosforilación del segmento citoplásmico del receptor.
2. Pérdida de receptores por interiorización, un mecanismo relativamente lento.
3. Desacoplamiento de las subunidades reguladora y catalítica de la enzima adenilato ciclasa.
4. Alteraciones en las proteínas reguladoras intracelulares esenciales.

Regulación de la adenilato ciclasa

La actividad biológica de las hormonas polipeptídicas o glucoproteicas (como FSH o LH) puede alterarse por reguladores autocrinos y paracrinos, la heterogeneidad de las moléculas, la regulación al alza y a la baja de los receptores y, por último, la modulación de la actividad de la enzima, la adenilato ciclasa.

Sistema de la proteína G

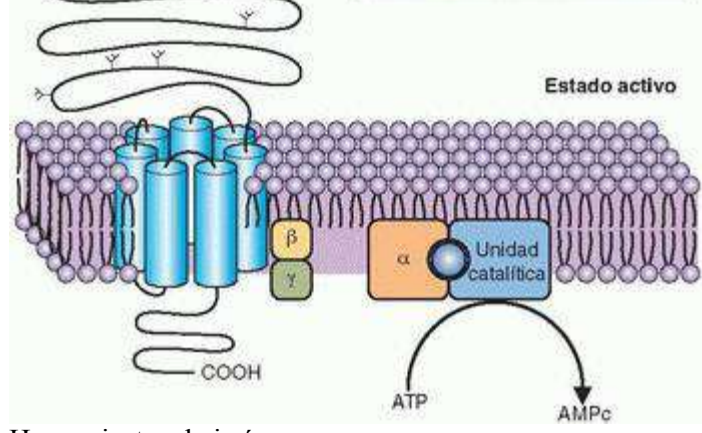
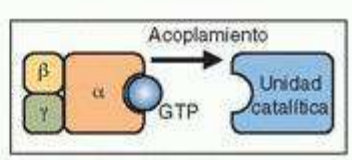
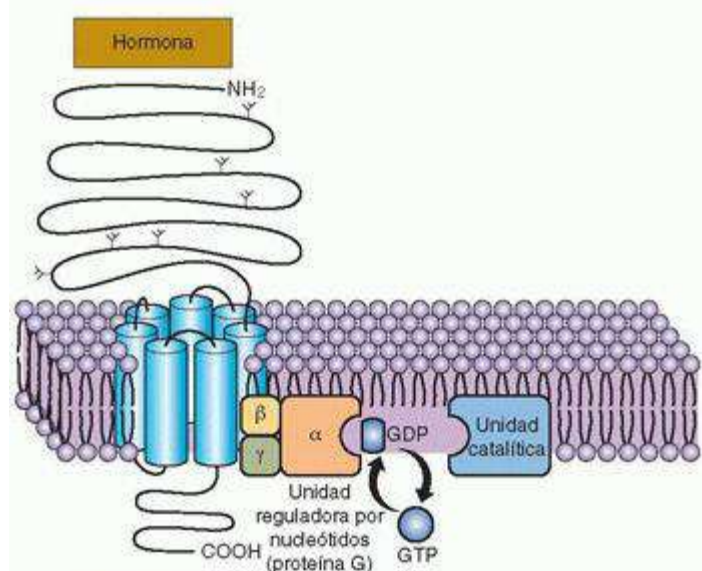
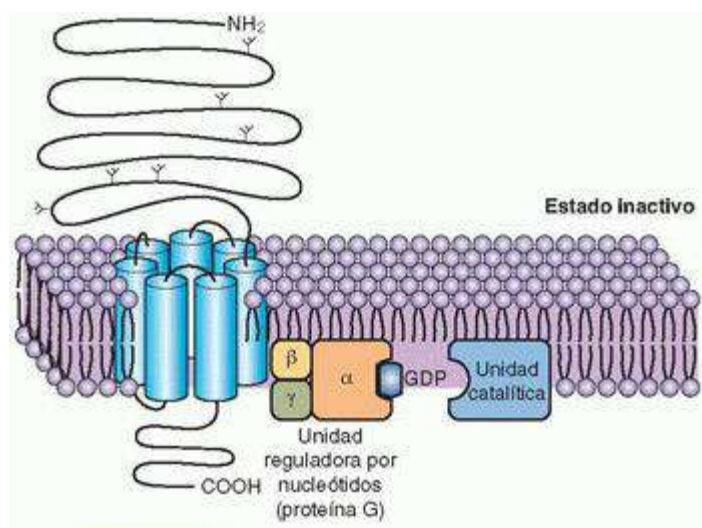
El Premio Nobel de Medicina y Fisiología de 1994 se concedió a Alfred G. Gilman y Martin Rodbell por el descubrimiento y la descripción de las proteínas G. La adenilato ciclasa está compuesta por tres unidades proteicas: el receptor, una unidad reguladora por nucleótidos guanílicos y una unidad catalítica²³⁹. La unidad reguladora es una proteína de acoplamiento, regulada por nucleótidos de guanina (específicamente por el 5'-trifosfato de guanosina, GTP) y, por consiguiente, se denomina proteína fijadora de GTP o proteína G para abreviar^{240,241}. La unidad catalítica es la enzima que convierte el ATP en AMP cíclico. El receptor y la unidad reguladora por nucleótidos están relacionados estructuralmente, pero se encuentran inactivos hasta que la hormona se une al receptor. Tras la unión, se activa el complejo de hormona, receptor y unidad reguladora, lo que da lugar a una captación de GTP por la unidad reguladora. La activación y captación de GTP dan lugar a una enzima activa que puede convertir el ATP en AMP cíclico. Este resultado puede considerarse la consecuencia del **acoplamiento** entre la unidad reguladora y la unidad catalítica, lo que forma una enzima completa intacta. Posteriormente, la actividad enzimática finaliza por la hidrólisis del GTP a 5'-difosfato de guanosina (GDP), que devuelve la enzima a su estado inactivo. La acción rápida y el control inmediato de la adenilato ciclasa se garantizan porque la proteína G es una GTPasa que se autoactiva tras la unión del GTP.

La proteína G se ha purificado. A partir de la secuencia de aminoácidos, se han producido clones de ADN complementario. Estos estudios han indicado que existe una familia de proteínas G que acoplan los receptores a sus ligandos activos, de manera que desempeñan funciones en la transducción de señales, el transporte intracelular y la exocitosis. Se cre que la capacidad del complejo hormona-receptor de actuar a través de un mensajero común (AMP cíclico) y ejercer acciones contrapuestas (estimulación e inhibición) obedece a la presencia de proteínas G reguladoras por nucleótidos estimuladoras e inhibidoras^{242,243}. Sin embargo, el sistema de la proteína G no se limita a la señal del AMP cíclico, sino que puede activar otras enzimas generadoras de mensajeros, así como canales iónicos.

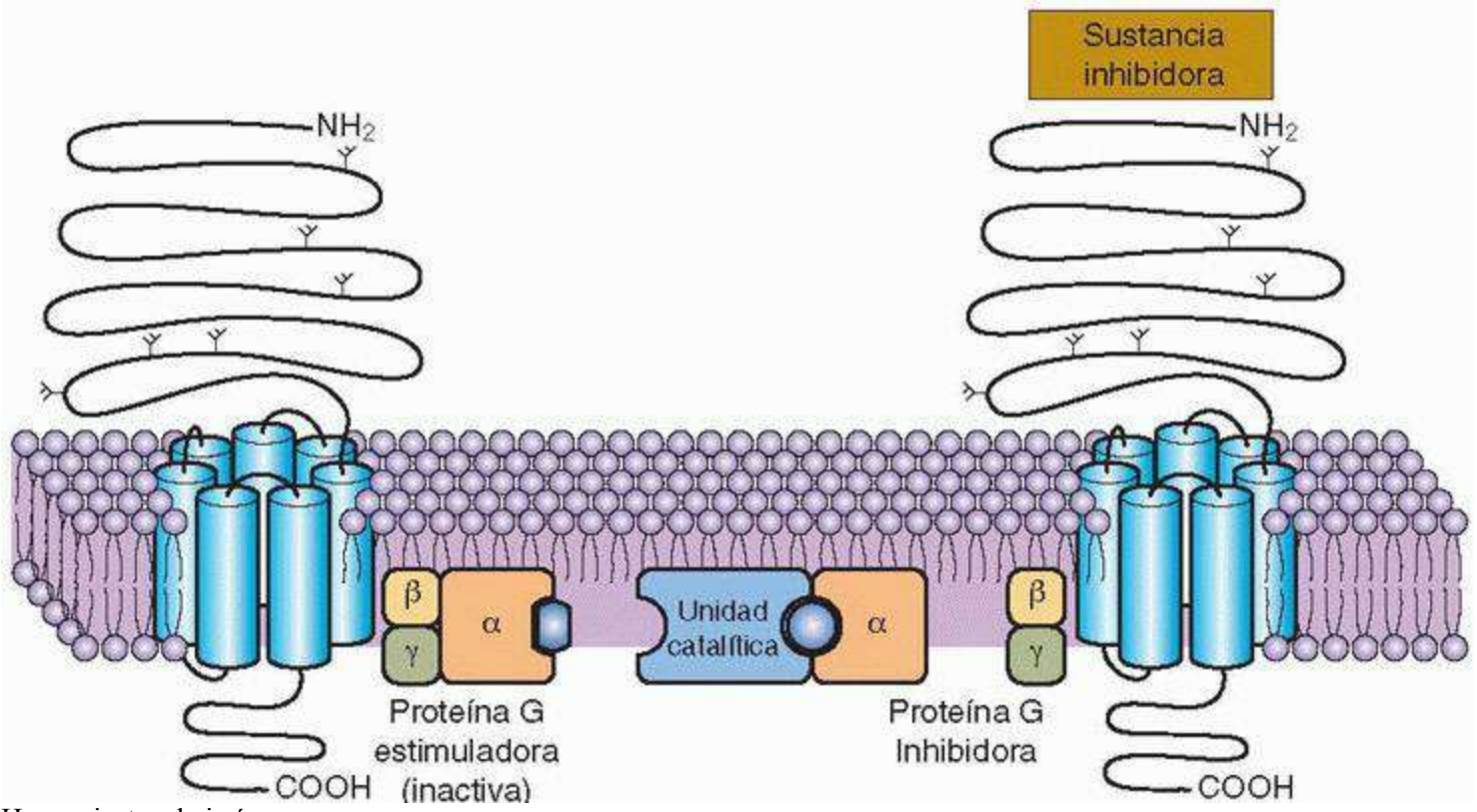
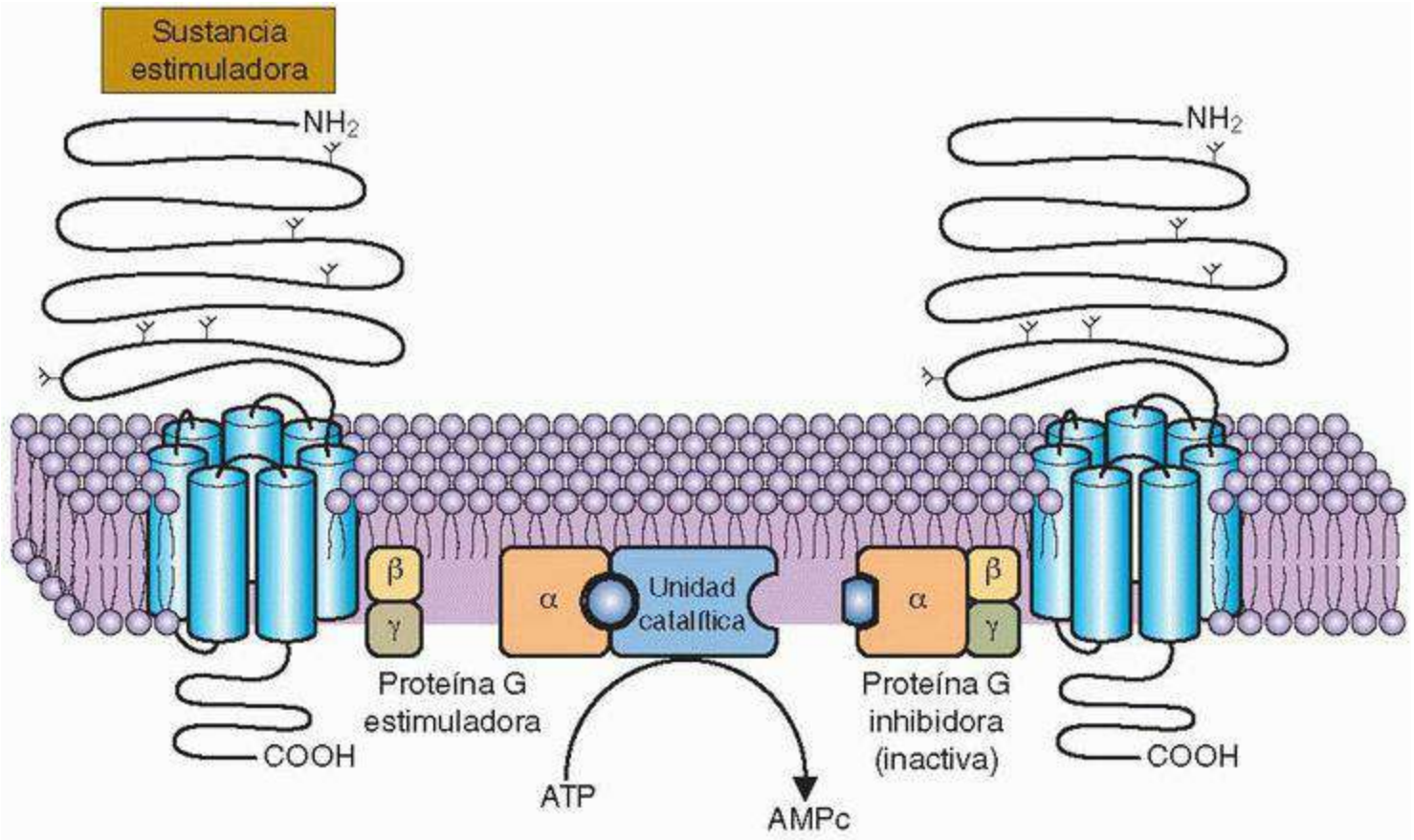
Las proteínas G constan de subunidades α , β y γ , y cada una es producto de muchos genes distintos²⁴⁴. No todas las subunidades β y γ son similares, y presentan selectividad por ligandos específicos. De hecho, existen varios centenares de receptores acoplados a proteínas

G, con una estructura común, pero con las diferencias suficientes para ser activados por distintos ligandos. Cada proteína G tiene una subunidad α distintiva, y existen 16 genes de la subunidad α en los mamíferos. En función de las semejanzas en los aminoácidos, se agrupan en cuatro subfamilias: G_s, α G_q, α G_i, α G_{12} . Las proteínas G_s y G_q intervienen en fenómenos estimuladores, como la secreción hormonal, en tanto que las G_i ejercen inhibición. Aún no se ha determinado la función del grupo G_{12} . Estas múltiples subunidades permiten una gran variabilidad en la función que expresan muchas combinaciones diferentes que producen cambios de conformación asociados a la transmisión del mensaje.

En estado inactivo, el GDP se encuentra fijado a la subunidad α . La interacción y la unión hormona-receptor cambia la conformación de la subunidad α . El GTP sustituye al GDP en la subunidad α , lo que libera las subunidades β y γ , y permite que la subunidad α del GTP se una a la unidad catalítica de la adenilato ciclasa, con lo que se forma la enzima activa. La subunidad α del GTP también puede activar otros mensajeros, como canales iónicos. La actividad GTPasa intrínseca hidroliza rápidamente el GTP- α a GDP- α , lo que provoca una reasociación con las subunidades β y γ , volviendo a formar el complejo de la proteína G para una nueva activación. La especificidad funcional se debe a la subunidad α , que difiere en cada proteína G, y, por consiguiente, existen muchas subunidades α diferentes codificadas por distintos genes.



Herramientas de imágenes



Herramientas de imágenes

Receptores de la proteína G

Los más de 200 receptores relacionados con las proteínas G derivan de una familia de supergenes, los 800 genes que se originaron posiblemente en un gen ancestral común²⁴⁵. El receptor de gonadotropinas contiene una región transmembrana con las características estructurales de un receptor acoplado a la proteína G y con un dominio extracelular de gran tamaño²⁴⁶. Los receptores que utilizan las proteínas G se insertan en las membranas y constan de una cadena polipeptídica larga que se pliega en siete hélices, de modo que los bucles de aminoácidos que conectan las hélices se extienden al citoplasma o al espacio extracelular. Los extremos amino y carboxílico se

extienden, respectivamente, hacia el exterior y el interior de la célula. El segmento extracelular de gran tamaño es el lugar de identificación y unión de gonadotropinas específicas. La unión cambia la conformación (que se asocia a fosforilación), lo que da lugar a una interacción con las proteínas G, que a su vez activan segundos mensajeros, ya sean enzimas o canales iónicos. Se trata de proteínas antiguas; por ejemplo, son utilizadas por las levaduras para detectar feromonas de apareamiento (quizá esto se debe a que esta proteína es la estructura básica para la vista y el olfato en los organismos superiores; la rodopsina es una proteína G localizada en los bastones sensibles a la luz de la retina). Por tanto, los receptores G pueden activarse por hormonas, neurotransmisores, factores de crecimiento, sustancias odoríferas y fotones de luz.

LH y GCh se unen a un receptor común, codificado por genes ubicados en el cromosoma 2p21. El receptor de LH/GCh se encuentra sumamente conservado en los mamíferos; el receptor humano es muy semejante al de la rata y los receptores bovinos²⁴⁷. Es probable que la expresión del receptor de LH/GCh esté regulada por muchos factores, entre ellos mecanismos endocrinos, paracrinos y autocrinos, aunque el requisito principal es la FSH. Además de la vía de la proteína G, la activación del receptor de LH/GCh estimula el sistema mensajero del calcio.

El receptor de FSH es muy semejante al de LH/GCh, aunque es estructuralmente distinto^{248,249}. De manera apropiada (en cuanto a especificidad), el segmento extracelular contiene la divergencia de secuencia más importante. El gen del receptor de FSH se localiza en el cromosoma 2p21-16, cerca del gen del receptor de LH/GCh. El receptor de FSH también está regulado por su ambiente hormonal, en especial por FSH y estradiol. Otros miembros de esta familia son los receptores de TSH, catecolaminas, vasopresina, angiotensina II y dopamina.

Mutaciones en el sistema de la proteína G

Algunas mutaciones poco frecuentes que alteran la estructura y la actividad de las proteínas G pueden provocar enfermedades^{241,244,250-253}. Las mutaciones con pérdida de función de una proteína G o un receptor determinado causan síndromes de carencia hormonal; por ejemplo, receptor de TSH e hipotiroidismo, receptor de LH y pseudohermafroditismo masculino y pseudohipoparatiroidismo debido a una mutación de $G_s\alpha$. La activación de la gonadoliberina (GnRH) en la pubertad está mediada por la kipeptina 1, un ligando que se une a su receptor de la proteína G en las neuronas GnRH; una mutación inactivadora en este receptor causa hipogonadismo y retraso o ausencia de pubertad. Se han identificado mutaciones en el receptor de la proteína G para GnRH que son responsables del hipogonadismo familiar. El síndrome de McCune-Albright (precocidad sexual, displasia fibrosa polioestótica, pigmentación cutánea de color café con leche y funcionamiento autónomo de diversas glándulas endocrinas) se debe a una actividad no regulada (ganancia de función) del sistema de la adenilato ciclasa por una mutación en el gen $G_s\alpha$. También se han identificado mutaciones en la proteína $G_s\alpha$ en tumores suprarrenales y ováricos, adenomas hipofisarios secretores de somatotropina y adenomas tiroideos. Es posible que las alteraciones del sistema de la proteína G expliquen en último término algunas anomalías de las funciones endocrinometabólicas, así como mutaciones oncógenas^{242,243,254}.

Además de las mutaciones, la alteración de la función del receptor de la proteína G puede deberse a polimorfismos, ligeros cambios genéticos que pueden asociarse a enfermedades o a una fisiología alterada. Se están identificando polimorfismos de nucleótidos aislados asociados a estos receptores, y se están estableciendo correlaciones con los riesgos y las evoluciones de algunas enfermedades²⁵⁵. Esta línea de investigación genética está destinada a revelar explicaciones para algunos casos de esterilidad o problemas de diferenciación sexual.

<i>Mutación</i>	<i>Trastorno</i>
Receptor de LH (activadora)	Pubertad precoz en niños
Receptor de LH (inactivadora)	Seudohermafroditismo masculino
Receptor de FSH (activadora)	Hiperestimulación ovárica
Receptor de FSH (inactivadora)	Insuficiencia ovárica prematura

Receptor TRH (inactivadora)	Hipotiroidismo
$G_s\alpha$ (estimuladora)	Síndrome de McCune-Albright
$G_i\alpha$ (inhibidora)	Hipotiroidismo
Rodopsina	Retinitis pigmentaria
Receptor de vasopresina (activadora)	Diabetes insípida

Acoplamiento y desacoplamiento, desensibilización y alteraciones en las proteínas reguladoras

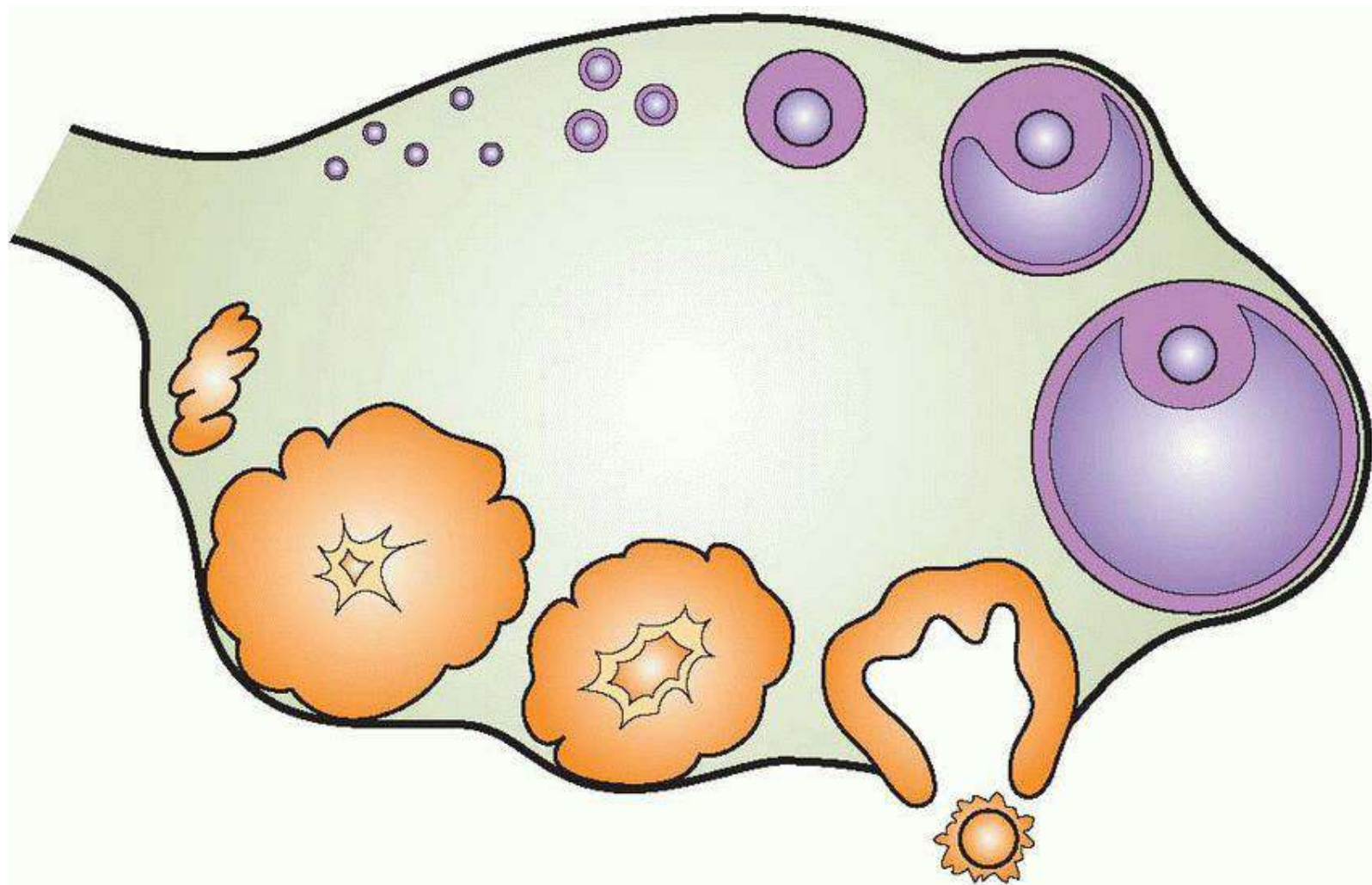
Otra forma de explicar las acciones estimuladoras e inhibitoras a nivel de la adenilato ciclasa se centra en el mecanismo de acoplamiento. La LH estimula la esteroidogénesis en el cuerpo lúteo y actúa a través del acoplamiento de unidades reguladoras estimuladoras a las unidades catalíticas de la adenilato ciclasa. La prostaglandina $F_{2\alpha}$ es luteolítica directamente, lo que inhibe la esteroidogénesis lútea a través de un mecanismo que surge tras la unión a receptores específicos. Esta acción luteolítica puede ejercerse a través de una unidad reguladora inhibidora que provoca un desacoplamiento con la unidad catalítica, lo que interfiere en la acción de las gonadotropinas.

Las concentraciones crecientes de hormonas trópicas, como gonadotropinas, se asocian directamente a desensibilización de la adenilato ciclasa independiente de la interiorización de receptores. La desensibilización es un cambio rápido y agudo sin pérdida de receptores a diferencia del proceso más lento de interiorización y desaparición auténtica de receptores. El proceso de desensibilización tras la exposición prolongada a un agonista supone la fosforilación del receptor (que desacopla el receptor de la proteína G). El receptor de LH/GCh, un miembro de la familia de proteínas G, experimenta desensibilización/desacoplamiento en respuesta a la LH o GCh en un proceso que conlleva la fosforilación de la cola citoplásmica de la región carboxílica terminal del receptor^{256,257}. El descenso de la secreción de gonadotropinas en presencia de una estimulación continua y prolongada por GnRH es una respuesta de desensibilización que puede aparecer y seguirse de recuperación en el margen de tiempo de un pulso secretor de GnRH endógena normal²⁵⁸.

La desensibilización también puede surgir después de alteraciones enzimáticas que afectan a las proteínas intracelulares claves que regulan la esteroidogénesis. La activación del sistema de la proteína cinasa activada por mitógenos (MAPK) aumenta las concentraciones de SF-1, lo que a su vez atenúa la expresión de StAR, que es esencial para el transporte de colesterol en las células gonadales productoras de esteroides²⁵⁹.

Todas las bibliografías están disponibles en: <http://www.lwwes.com/fritzandsperoff>

Volver al principio



Herramientas de imágenes

Las grandes figuras de los principios de la Medicina occidental fueron Hipócrates, Sorano y Galeno. Aunque Aristóteles (384-322 a.C.) hizo referencia a la castración como una práctica agrícola frecuente, fue Sorano quien proporcionó la primera descripción anatómica de los ovarios. Sorano de Éfeso (ciudad fundada por los griegos en la costa de lo que hoy es Turquía) vivió del 98 al 138 d.C., y con frecuencia se le cita como el ginecólogo más importante de la antigüedad¹. Estudió en Alejandría y ejerció en Roma. Su magnífica obra estuvo perdida durante siglos y no se publicó hasta 1838.

Galeno nació en el año 130 d.C. en Pérgamo, una ciudad griega al este de Turquía, estudió en Alejandría y se convirtió en un famoso médico y profesor de medicina también en Roma. Vivió 70 años y escribió unos 400 tratados, 83 de los cuales todavía perduran. Galeno conservó en sus propios escritos (en griego) las descripciones aristotélicas de la reproducción. Fue un verdadero erudito y hasta el siglo XVI se le consideró la autoridad suprema en anatomía y fisiología². Fue Galeno quien estableció las sangrías como el tratamiento apropiado para casi todos los trastornos. Aunque mirando hacia atrás es evidente que las conclusiones y enseñanzas de Galeno contenían numerosos errores, ¿cuántas otras personas han sido capaces de satisfacer las necesidades de alumnos y médicos durante cientos de años?

Después de Galeno, no hubo constancia de nuevos pensamientos ni avances durante más de 1 000 años, hasta que el oscuro peso del Medievo descendió sobre la civilización occidental. Durante los años medievales, era seguro copiar las obras de Galeno, pero literalmente peligroso contribuir con ideas originales. Los estudiosos medievales creían que era imposible superar los conocimientos de Galeno. La doctrina galénica no se puso en duda hasta que se introdujo la imprenta, suceso que permitió que las obras de Galeno estuvieran al alcance de todos los estudiosos.

Aunque Leonardo da Vinci (1452-1519) dibujó con precisión la anatomía del útero y los ovarios, los principales avances en los conocimientos anatómicos se remontan a la Universidad de Padua, la célebre universidad italiana en la que una sucesión de anatomistas

hicieron importantes contribuciones³. Fue Andreas Vesalio (1514-1564) quien, a partir de sus propias disecciones humanas y siendo todavía un veinteañero, se percató de que Galeno sólo había descrito animales. Fue nombrado Catedrático de Cirugía y Anatomía de la Universidad de Padua cuando tenía 23 años, y en 1543 publicó *De Humani Corporis Fabrica*, su respetado libro ilustrado sobre anatomía humana a los 29 años. Vesalio fue duramente atacado por la clase médica y un año después de la publicación de su libro abandonó Padua para convertirse en el médico de la corte española.

Vesalio fue el primer autor que describió los folículos ováricos y, probablemente, el cuerpo lúteo. Falopio (1523-1562), recordado por su descripción de las trompas de Falopio, fue alumno de Vesalio y, con posterioridad, un profesor de anatomía popular y de éxito en Padua. Fabricio (Girolamo Fabrici d'Aquapendente, 1533-1619), discípulo de Falopio, le sucedió en la cátedra de anatomía de Padua y realizó contribuciones esenciales a la embriología. Cuando estudiaba el órgano de las aves que contenía los huevos, Fabricio lo denominó «ovario». Durante este tiempo, se reconoció que los ovarios eran estructuras, pero su función siguió siendo un misterio.

William Harvey publicó el primer libro original en inglés sobre anatomía y fisiología de la reproducción en 1651, a los 69 años, 35 después de su descubrimiento de la circulación de la sangre. Recibió formación médica en la Universidad de Padua, donde aprendió a describir con exactitud sus propias observaciones, una práctica que cultivó y que culminó en sus escritos. Por desgracia, Harvey mantuvo y promocionó la idea aristotélica de que el óvulo era el producto de la concepción, el resultado de la interacción entre el semen y la sangre menstrual. El obispo Bishop Niels Stensen de Dinamarca corrigió esta noción en 1667, y en 1672, a la edad de 31 años, el médico holandés Regnier de Graaf publicó su obra maestra versada en los órganos reproductores femeninos, *De Mulierum Organis Generationi Inservientibus Tractatus Novus* (Nuevo tratado sobre los órganos reproductores femeninos), que establecía que el óvulo se originaba en el ovario.

Vesalio y Falopio ya habían descrito los folículos ováricos, pero la repercusión de su publicación le valió a De Graaf el reconocimiento a perpetuidad, pues el folículo ovárico pasó a denominarse folículo de De Graaf, pese a que este autor creía que todo el folículo era el óvulo. De Graaf fue el primer autor que describió con precisión el cuerpo lúteo, si bien fue Marcello Malpighi, cuyas obras se publicaron a título póstumo en 1697, quien inventó el término «cuerpo lúteo».

Con el descubrimiento de los espermatozoides mamíferos por Van Leeuwenhoek en 1677, se empezó a especular con que la fecundación era el resultado de la combinación de un espermatozoide y el folículo de De Graaf. Habían de transcurrir otros 150 años antes de que se apreciara que el ovocito residía dentro del folículo (descrito por Carl Ernst von Baer en 1827) y que existía una relación entre los ovarios y la menstruación. El proceso de la fecundación fue descrito por Newport en 1853-1854, y en 1876, mientras estudiaba los erizos de mar, Oscar Hertwig describió la penetración de un espermatozoide en un huevo y la reducción cromosómica durante la meiosis, lo que puso fin a la era de la anatomía descriptiva del ovario y marcó el comienzo de las exploraciones científicas en los campos de la fisiología y la endocrinología.

Ovario humano

Las responsabilidades fisiológicas del ovario son la liberación periódica de gametos (óvulos, ovocitos) y la producción de dos hormonas esteroideas: estradiol y progesterona. Ambas actividades se integran en un proceso repetitivo y continuo de maduración del folículo, ovulación y formación y regresión del cuerpo lúteo. Por lo tanto, el ovario no puede considerarse un órgano endocrino relativamente estático cuyo tamaño y función se expanden y contraen, dependiendo del vigor de las hormonas trópicas estimulantes. Más bien, la gónada femenina es un tejido heterogéneo en constante cambio cuyos ciclos no se miden en horas, sino en semanas.

El ovario consta de tres partes principales: la corteza (la parte externa), la médula (la porción central) y el hilio del ovario. El hilio es el punto de unión del ovario al mesoovario. Contiene nervios, vasos sanguíneos y células hiliares, que tienen el potencial de activarse en la esteroidogénesis o de formar tumores. Estas células son muy parecidas a las células de Leydig de los testículos, encargadas de producir testosterona. La parte más externa de la corteza se denomina túnica albugínea y su superficie está coronada por una sola capa de epitelio cúbico, que recibe el nombre de epitelio superficial del ovario o mesotelio ovárico (los carcinomas ováricos epiteliales representan el 90 % de los cánceres de ovario humanos). Los ovocitos, encerrados en complejos denominados folículos, se encuentran en la parte interior de la corteza, incrustados en el estroma. El estroma está formado por tejido conjuntivo y células intersticiales, que derivan de células del mesénquima y son capaces de responder a la hormona luteinizante (LH) o la gonadotropina coriónica humana (GCh) produciendo andrógenos. La zona central del ovario, la médula, procede principalmente de células mesonéfricas.

Volver al principio

Ovario fetal

Durante la vida fetal, el ovario humano atraviesa cuatro fases de desarrollo^{4,5}: 1) el estadio de gónada indiferenciada; 2) el estadio de diferenciación; 3) el período de multiplicación de las ovogonias y formación del ovocito y, por último, 4) la fase de formación del folículo.

Estadio de gónada indiferenciada

A las 5 semanas de gestación, aproximadamente, la pareja de gónadas son prominencias celómicas de estructura consolidada que recubren el mesonefros, formando las crestas gonadales. En este momento, es imposible distinguir por la morfología de la gónada si se trata de un testículo o de un ovario primordiales. La gónada se compone de células germinativas primitivas entremezcladas con células del epitelio celómico superficial y de un núcleo interno de tejido mesenquimatoso medular. Justo debajo de esta cresta se encuentra el conducto mesonéfrico. Este estadio indiferenciado dura alrededor de 7-10 días. El mesonefros y la cresta genital reciben en conjunto el nombre de cresta urogenital, lo que indica la estrecha asociación de los sistemas urinario y reproductor.

Todavía no se conoce con certeza el origen de las células somáticas gonadales. En los momentos más precoces en que la gónada puede reconocerse morfológicamente contiene, además de las células germinales, células somáticas derivadas de al menos tres tejidos diferentes: epitelio celómico, mesénquima y tejido mesonéfrico. En un modelo inicial, se creyó que la gónada se formaba por la invasión del «epitelio germinativo» en el mesénquima subyacente. El epitelio germinativo es simplemente la parte del epitelio celómico que da origen al tejido gonadal. Se pensó que las células invasoras forman los cordones sexuales primarios que contienen las células germinativas rodeadas de células somáticas (las células que formarán el tejido que albergará las células germinativas). Según un modelo más moderno, apoyado por datos experimentales, se cree que las células somáticas de la gónada proceden del mesonefros y no del epitelio celómico⁶⁻⁸. Incluso se ha propuesto en estudios ultraestructurales que tanto las células del epitelio celómico como las del mesonefros subyacente proporcionan las células somáticas destinadas a convertirse en células foliculares⁹.

La contribución de las células del mesonefros requiere la migración a la gónada. Este movimiento está regulado por el factor 9 de crecimiento fibroblástico en el hombre, y puede ser inhibido por un gen que codifica una proteína conocido como Sprouty2¹⁰. Por tanto, el cromosoma Y dirige el desarrollo sexual actuando sobre la expresión génica a través de proteínas de regulación y señalización específicas.

Las células germinativas primordiales se originan en el ectodermo primitivo, pero no es posible distinguir las células específicas de las que proceden¹¹. Las células germinativas se identifican por primera vez al final de la tercera semana después de la fecundación en el endodermo primitivo, en el extremo caudal y en la pared dorsal del saco vitelino adyacente y, poco después, también aparecen en el mesodermo espláncico del intestino primitivo posterior^{12,13}. La cresta gonadal es el único sitio en el que pueden sobrevivir las células germinativas. Debido al desplazamiento producido por el crecimiento del embrión y también al movimiento ameboide activo a lo largo del mesenterio dorsal del intestino primitivo posterior hacia las crestas genitales, las células germinativas «migran» desde el saco vitelino que rodea al intestino posterior a las gónadas entre la 4.^a y la 6.^a semana de gestación^{11,14}.

Se ignoran los factores que inician y guían la migración de las células germinativas, pero se sabe que intervienen péptidos quimiotácticos y de adhesión, como la fibronectina y la laminina. En los roedores, en la proliferación y migración de las células germinativas participan el factor de células precursoras (ligando kit) y la expresión de su receptor (c-Kit), un receptor transmembrana con actividad de tirosina cinasa codificado por el oncogén de c-Kit¹⁵. En gónadas obtenidas de personas con trastornos de intersexualidad que presentan un riesgo elevado de sufrir tumores testiculares, la expresión de la proteína kit se detectó a una edad gestacional posterior que en los controles normales, dato compatible tanto con la migración más tardía de las células germinativas como con un cambio en la expresión del oncogén¹⁶. El gen kit se localiza en el cromosoma 4 y no se han descubierto mutaciones en mujeres con insuficiencia ovárica prematura¹⁷.

Las células germinativas comienzan a proliferar durante su migración⁹. Estas células son los precursores directos de los espermatozoides y los óvulos, y hacia la 6.^a semana de gestación, al finalizar el estadio indiferenciado, las células germinativas primordiales se han multiplicado por mitosis hasta un total de 10 000. Hacia la 6.^a semana de gestación, la gónadas indiferenciadas contienen las células germinativas y otras células de apoyo derivadas del epitelio celómico y del mesénquima de la cresta gonadal.

La diferenciación masculina o femenina de la gónada está dirigida por los cromosomas sexuales. Pero la determinación del sexo masculino o femenino debe ser transmitida a las células de las gónadas indiferenciadas¹⁸. Esta comunicación es también de origen genético, interviniendo proteínas señalizadoras y sus receptores, programadas por el impacto fundamental que depende de que haya o no un cromosoma Y presente. Se inicia entonces un programa génico en el que intervienen cientos de genes en la gónada indiferenciada, en la cresta urogenital, que conduce a la diferenciación en un ovario o un testículo¹⁹.

Estadio de diferenciación

Si la gónada indiferenciada está destinada a convertirse en un testículo, la diferenciación se producirá en las 6-9 semanas de gestación. La falta de evolución testicular (formación de los cordones sexuales primarios medulares, los túbulos primitivos, e incorporación de

células germinativas) es una prueba implícita de la existencia de un ovario primitivo, aunque de momento inactivo. A diferencia de lo que sucede en los varones, la diferenciación de los genitales internos y externos femeninos precede a la maduración gonadal. Estos acontecimientos guardan relación con la dotación genética y con la receptividad territorial del mesénquima. Si uno de estos factores es deficiente o defectuoso, se producirán problemas durante el desarrollo. Como ya se ha señalado, las células germinativas primitivas no pueden sobrevivir fuera de la cresta gonadal. Si el tejido gonadal formado está incompleto o es imperfecto, las anomalías de los acontecimientos esteroideos y no esteroideos resultantes tendrán efectos morfológicos, reproductores y conductuales de gran alcance.

Los testículos

El factor que determina si la gónada indiferenciada será un testículo se denomina, apropiadamente, factor determinante testicular (TDF) y es el producto de un gen localizado en el cromosoma Y^{20,21}. El gen del factor determinante testicular se localiza en una región denominada *SRY*, la región determinante del sexo en el cromosoma Y²². La proteína del gen *SRY* contiene un dominio de unión al ADN que activa la transcripción génica que desvía el desarrollo de las células somáticas gonadales desde la vía de las células foliculares a las células de Sertoli²³. Se han documentado casos fenotípicos de esterilidad masculina con un cariotipo 46,XX, en los que la diferenciación masculina se debe a una translocación de un fragmento del cromosoma Y que contiene *SRY* a un autosoma o un cromosoma X.

El desarrollo normal de los testículos no sólo requiere la presencia del gen *SRY*, sino también su interacción con genes autosómicos^{24,25}. Los genes similares a *SRY* reciben el nombre de genes *SOX* (la similitud se observa con la región de la secuencia *SRY* que contiene la secuencia de unión al ADN)²³. La expresión de *SRY* precede a la expresión de *SOX*; en realidad, *SRY* junto con el factor esteroideogénico 1, SF-1, y *Fgf9*, un miembro de la familia de factores de crecimiento fibroblástico, regula por incremento el gen *SOX9*²¹. De ese modo, el gen *SRY* junto con sus proteínas asociadas se dirigen a genes específicos masculinos que son esenciales para el desarrollo testicular. Este proceso se analiza más detalladamente en el capítulo 9. En los ratones, las consecuencias, desde el punto de vista del desarrollo, de activar o desactivar mutaciones en *Sox9* se asemejan a las de otras mutaciones similares en *Sry*, lo que permite deducir no sólo que *Sox9* es necesario para la diferenciación testicular, sino también que la activación de *Sox9* por *Sry* podría ser todo lo que hace falta para activar otros genes importantes para dicho desarrollo, tales como *Fgf9* (factor 9 de crecimiento fibroblástico), y para inhibir otros genes que inducen el desarrollo de los ovarios, como *Wnt4* (un miembro de la familia de genes *wingless*, «sin alas»), *Rspo1* (R-spondin 1), *Dax1* (inversión del sexo sensible a la dosis, región crítica de hipoplasia suprarrenal, en el cromosoma X, gen 1) y *Foxl2* (*forkhead box L2*)²⁶.

Tanto para la diferenciación de los testículos como para la de los ovarios se necesitan genes que actúen de forma dominante, entre ellos *SRY* que induce el desarrollo testicular mediante regulación por incremento de *SOX9*, y otros genes, principalmente *WNT4* y *RSPO1*, agrupándose para estimular el desarrollo de los ovarios mediante la represión de *SOX9*. Este concepto considera que el destino de la gónada bipotencial depende del equilibrio entre las fuerzas opuestas y el gen *SRY* como factor clave. En las gónadas XY, *SRY* induce el gen *SOX9* e inclina la diferenciación hacia el desarrollo testicular, mientras que en las gónadas XX que carecen de *SRY*, se combinan otros genes para inhibir el gen *SOX9* y estimular el desarrollo de los ovarios²⁷.

La expresión del gen *SRY* está limitada a la cresta genital durante la vida fetal, pero el gen también es activo en las células germinativas adultas y quizá participe en la espermatogénesis²⁰. Según la creencia tradicional, en la diferenciación testicular el control y la diferenciación génicos son **activos**, mientras que el desarrollo del ovario es **pasivo** y se produce «por defecto». Sin embargo, las pruebas recientes desafían ese concepto, al revelar que para el desarrollo se necesitan las acciones de genes como *WNT4*, *RSPO1* y *DAX1*, que se agrupan para reprimir la expresión de los genes en la trayectoria de los testículos (p. ej., *SOX9*), y otros genes que promueven el desarrollo de los ovarios^{28,29}. El término «pasivo» no es una descripción precisa porque incluso antes de que la gónada se diferencie y forme el ovario, se produce una gran actividad génica asociada al genotipo femenino en la cresta urogenital¹⁹.

Cuando está presente el cromosoma Y, que contiene *SRY*, las gónadas se desarrollarán en testículos. El fenotipo masculino depende de los productos (hormona antimülleriana y testosterona) de los testículos fetales, mientras que el fenotipo femenino es el resultado de la ausencia de estos productos de las gónadas fetales³⁰. La hormona antimülleriana (AMH), que inhibe la formación de los conductos de Müller, se secreta cuando se diferencian las células de Sertoli, a partir de las 7 semanas.

La expresión de la AMH sólo resulta afectada por mutaciones del gen *AMH*, localizado en el cromosoma 19p13.3³¹. La regresión de los conductos de Müller depende de la presencia de un número suficiente de células de Sertoli y de la regulación del receptor AMH³². Las mutaciones en el gen receptor *AMH* causan la presencia de útero, trompas de Falopio y parte superior de la vagina en los hombres 46,XY que presentan virilidad externa normal.

Tras la involución del sistema de Müller, se sigue secretando AMH, pero no ejerce ninguna función conocida. Sin embargo, se han obtenido pruebas en ratones que indican su intervención en la transformación precoz de las células germinativas durante la

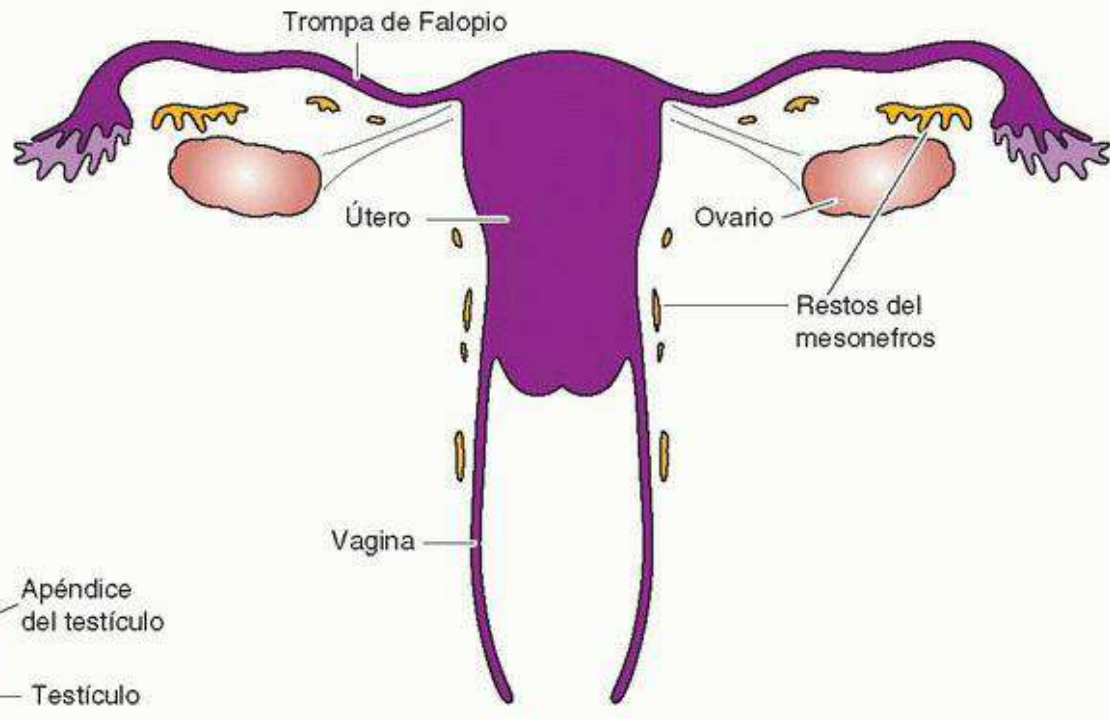
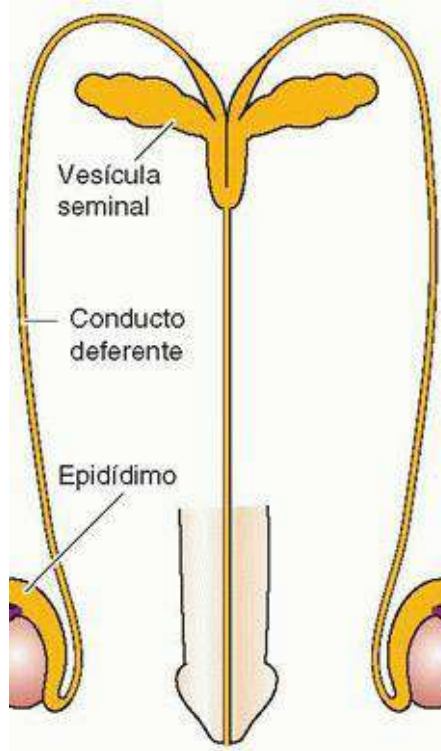
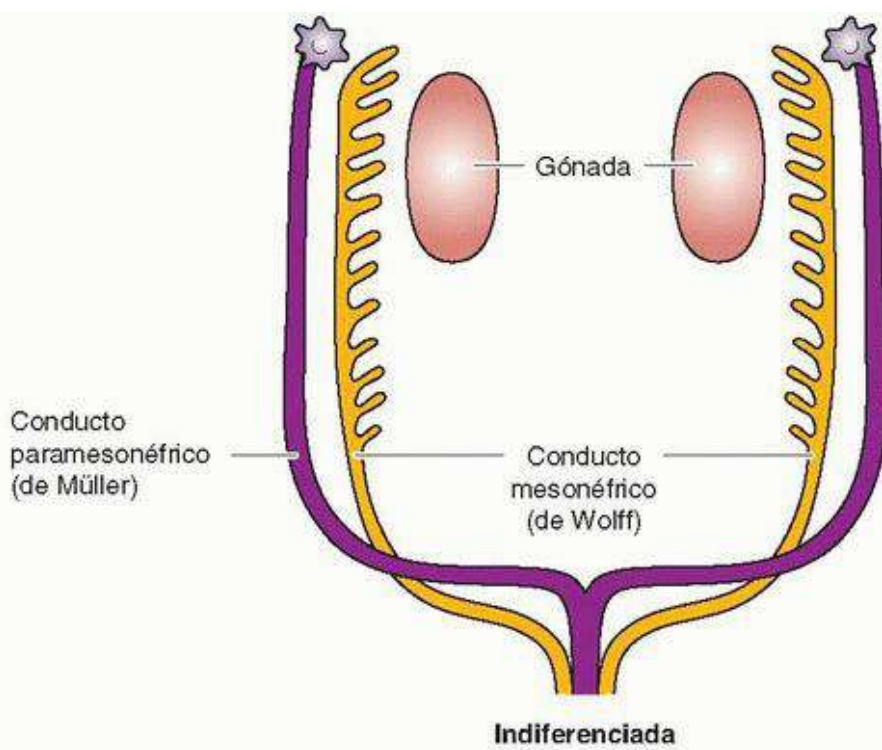
espermatogénesis³³. El ovario contiene cantidades ínfimas de ARNm de la AMH al principio de la vida, y pese a que no intervienen en el desarrollo femenino, su producción más tarde por las células de la granulosa da lugar a acciones autocrinas y paracrinas en la maduración de los ovocitos y el desarrollo folicular³⁴. Las concentraciones séricas de AMH en las mujeres adultas se correlacionan con la cantidad de folículos ováricos presentes y predicen la respuesta a la estimulación con tratamientos que inducen la ovulación³⁵.

El testículo comienza a diferenciarse en las 6-7 semanas de gestación con la aparición de células de Sertoli que se agregan formando los cordones testiculares. Las células germinativas primordiales están insertadas en los cordones testiculares que formarán las células de Sertoli y los espermatogonios. Las células de Sertoli maduras albergan la producción de ABP (proteína fijadora de andrógenos, importante para mantener un entorno rico en andrógenos, necesario para la espermatogénesis) y de inhibina.

Las células de Leydig se diferencian (a partir de la 8.^a semana) de las células mesenquimatosas del componente intersticial que rodea los cordones testiculares. Por tanto, la secreción de AMH precede a la esteroidogénesis en las células de Leydig. Poco después de la aparición de las células de Leydig, comienza la secreción de testosterona. La secreción androgénica aumenta conforme se multiplican las células de Leydig hasta que se alcanza el máximo a las 15-18 semanas. Comienza entonces su regresión, y en el momento del parto sólo quedan unas pocas.

El ciclo de las células de Leydig fetales es paralelo al aumento y el descenso de la concentración de gonadotropina coriónica humana (GCh) fetal durante el embarazo. Esta relación y la presencia de receptores de GCh en los testículos fetales indican que ésta interviene en la regulación⁴. El patrón de la GCh en el feto es paralelo al observado en la madre: alcanza su máximo en la 10.^a semana aproximadamente y disminuye hasta el mínimo en la 20.^a semana de gestación, si bien la concentración es de sólo el 5% de la materna. La estimulación de la gonadotropina coriónica humana produce hipertrofia de las células de Leydig, y los valores máximos de testosterona fetal se observan en las semanas 15-18³⁶. No obstante, en modelos murinos que carecen de receptores LH se produce la diferenciación masculina normal, y los datos moleculares indican que las células de Leydig fetales (aunque no las adultas) responden a la corticotropina (ACTH) así como a la GCh³⁷. La función principal desempeñada por la ACTH está respaldada por el caso de un varón con una mutación inactivadora del gen del receptor GCh/LH que desarrolló genitales femeninos, pero que presentaba conducto deferente y epidídimo³⁸.

La síntesis de testosterona en los testículos fetales humanos comienza en la 8.^a semana de gestación, alcanza su máximo entre la 15.^a y la 18.^a semana, y después empieza a disminuir. La función testicular en el feto se correlaciona con los patrones hormonales fetales. Aunque la producción inicial de testosterona y la diferenciación sexual se producen en respuesta a las concentraciones fetales de ACTH y GCh, las gonadotropinas hipofisarias fetales mantienen la síntesis adicional de testosterona y la diferenciación masculina. El descenso de la testosterona al final de la gestación probablemente refleje la disminución de las gonadotropinas. Las células de Leydig fetales, por un mecanismo que no se conoce, evitan la regulación a la baja y responden a valores elevados de GCh y LH por un aumento de la esteroidogénesis y la multiplicación celular. Esta generación de células es sustituida por otra adulta cuya función empieza en la pubertad y que responde a las concentraciones elevadas de GCh y LH regulándose a la baja y reduciendo la esteroidogénesis. Por lo tanto, las células de Leydig están formadas por dos poblaciones distintas, una activa durante la vida fetal y otra activa durante la vida adulta.



Herramientas de imágenes

Los espermatozonios fetales, derivados de las células germinativas primordiales, se encuentran en los cordones testiculares, rodeados de las células de Sertoli. Las células germinativas masculinas, a diferencia de las femeninas, no empiezan la división meiótica antes de la pubertad.

La diferenciación del sistema de Wolff comienza cuando se incrementa la producción testicular de testosterona. Los experimentos clásicos de Jost indican que este efecto de la testosterona obedece a la acción local, lo que explica por qué los genitales internos masculinos de los hermafroditas verdaderos se encuentran sólo a los lados de los testículos³⁰. No todos los tejidos sensibles a los andrógenos precisan la conversión previa de testosterona en dihidrotestosterona (DHT). En el proceso de la diferenciación masculina, el desarrollo de las estructuras del conducto de Wolff (epidídimo, conducto deferente y vesícula seminal) depende de la testosterona como

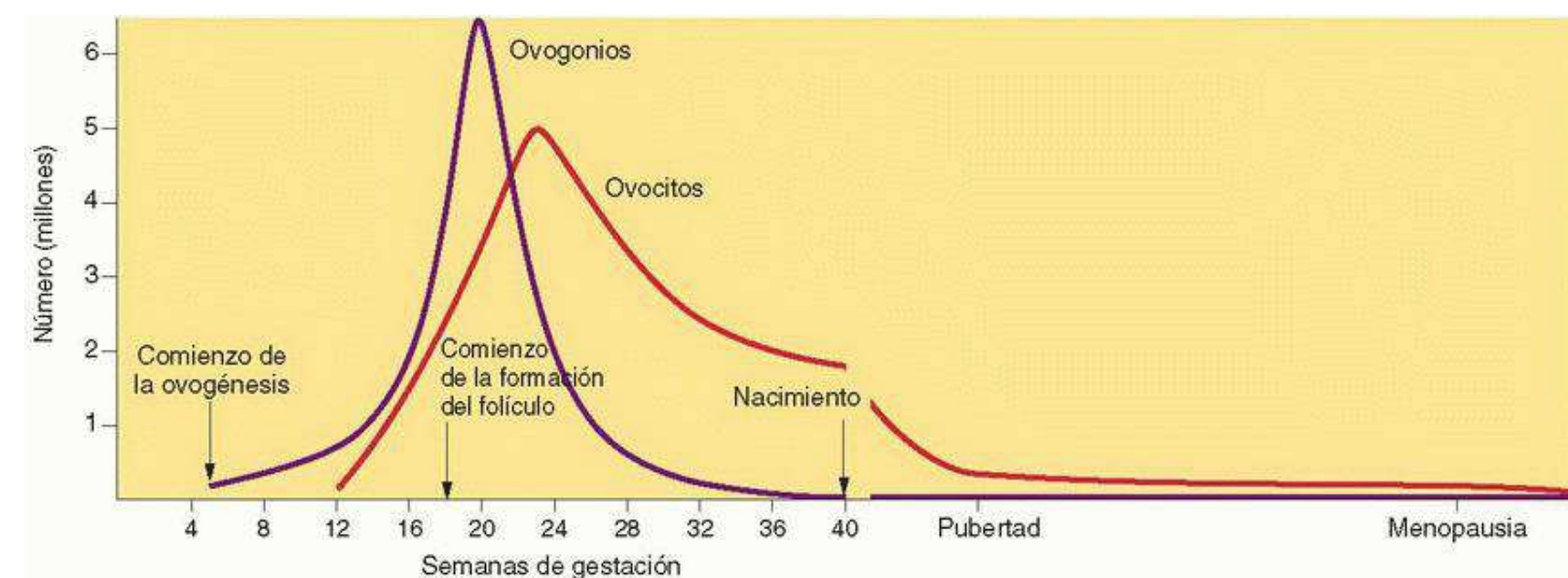
mediador intracelular, mientras que el desarrollo del seno urogenital y del tubérculo urogenital en los genitales externos masculinos, la uretra y la próstata requiere la conversión de testosterona en DHT³⁹. En las mujeres, la pérdida del sistema de Wolff obedece a la falta de producción local de testosterona.

Estadio de multiplicación de las ovogonias y formación del ovocito

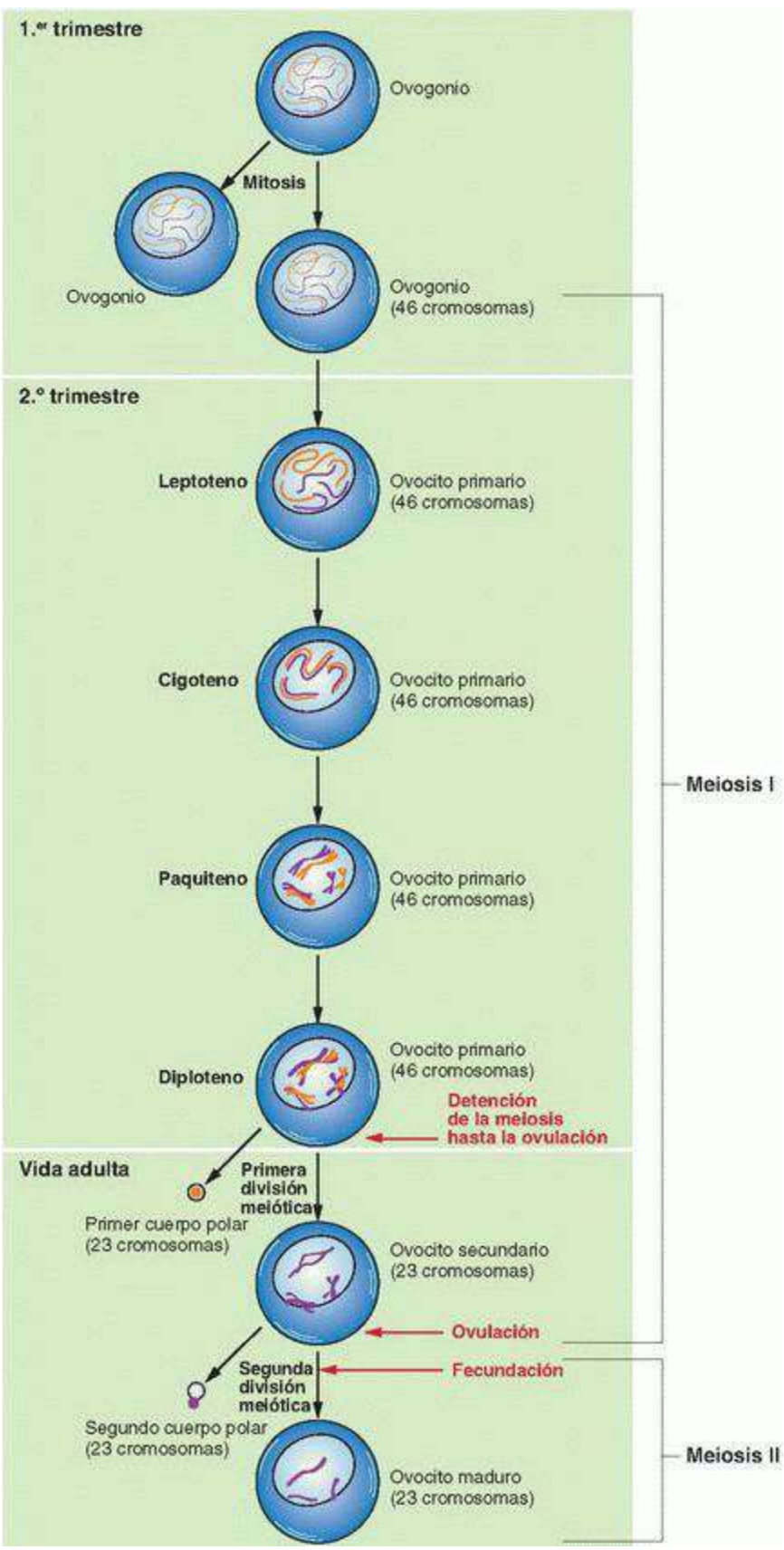
Así como el desarrollo testicular requiere la expresión de *SRY* y *SOX9*, las vías de señalización molecular específica son necesarias para la diferenciación ovárica y la supervivencia del ovocito. Los genes más importantes en el ovario en desarrollo son *WNT4* y *RSPO1*. Ambos activan la vía de señalización de la β -catenina en células somáticas, lo que provoca la pérdida de la adhesión célula a célula entre las células germinativas femeninas, que se necesita para su entrada en la meiosis⁴⁰. *WNT4* y *RSPO1* también se combinan para suprimir la expresión de *SOX9* en las células somáticas. Así pues, la diferenciación de los ovarios depende de cierta señalización molecular genética esencial que está activa en ausencia de *SRY*. Las pruebas sugieren que el gen *RSPO1* puede también actuar directamente para inhibir la diferenciación masculina, incluso en ausencia de *SRY*⁴¹. El destino final de la gónada depende de cuál sea la vía de señalización molecular dominante⁴².

A las 6-8 semanas, los primeros signos de diferenciación ovárica se reflejan en la rápida multiplicación mitótica de las células germinativas, que alcanzan los 6-7 millones de ovogonios entre la 16.^a y la 20.^a semana^{12,43}. Éste es el contenido máximo de ovogonios de la gónada. A partir de este momento, el número de células germinativas disminuirá de forma irreparable hasta que, unos 50 años más tarde, se agoten finalmente las reservas de ovocitos.

Las células germinativas se multiplican por mitosis y dan lugar, durante la semana 9, a los ovogonios. Éstos se transforman en ovocitos cuando entran en la primera división meiótica y se detienen en la profase. Este proceso comienza hacia las semanas 11-12, quizá en respuesta a uno o varios factores producidos por el hilio ovárico⁴⁴, que pueden actuar directamente sobre las células germinativas o indirectamente mediante acciones sobre las células somáticas. Algunos estudios realizados en ratones sugieren que el ácido retinoico derivado del mesonefros puede actuar como factor inductor de la meiosis funcional en las células germinativas femeninas⁴⁵. Durante el resto del embarazo continúa la meiosis hasta el estadio diploteno y se completa en el nacimiento. La detención de la meiosis al final de la primera fase probablemente se mantenga por la inhibición de sustancias producidas por células de la granulosa. Se forma un solo óvulo a partir de las dos divisiones meióticas del ovocito, una justo antes de la ovulación y la segunda (que forma el óvulo haploide) cuando penetra el espermatozoide. El material genético sobrante se elimina en forma de cuerpo polar en cada división meiótica. Las gonadotropinas y diversos factores de crecimiento (pero no los esteroides sexuales) pueden inducir la reanudación de la meiosis *in vitro*, pero sólo en los ovocitos encerrados en células del cúmulo ovífero-granulosa. El líquido folicular contiene una familia de esteroides, secretada supuestamente por las células del cúmulo en respuesta a las gonadotropinas, que activa la meiosis y la maduración del ovocito^{46,47}. La folitropina (FSH) induce la reanudación de la meiosis, una reacción que exige la presencia de la red de uniones comunicantes que permite la comunicación entre las células del cúmulo y el ovocito. En todos estos procesos se pierden células germinativas: durante la mitosis de las células germinativas, durante las diversas fases de la meiosis y, por último, tras la formación del folículo.



Tomado de Baker¹².
Herramientas de imágenes



Herramientas de imágenes

La pérdida masiva de ovocitos durante la segunda mitad de la gestación es la consecuencia de varios mecanismos. Además del crecimiento y la atresia foliculares, un número considerable de ovocitos sufre una regresión durante la meiosis, y los ovogonios que no son envueltos por células de la granulosa degeneran. Este proceso está influido por los genes que inhiben activamente la muerte de las células germinativas⁴⁸. Asimismo, las células germinativas (de la zona cortical) migran a la superficie de la gónada y se incorporan al epitelio superficial o son eliminadas en la cavidad peritoneal^{49,50}. Por el contrario, cuando todos los ovocitos están incluidos en folículos (poco después del nacimiento), sólo se perderán mediante el proceso de crecimiento y atresia foliculares.

Las anomalías cromosómicas pueden acelerar la pérdida de células germinativas. Las mujeres con síndrome de Turner (45,X) presentan una migración y una mitosis normales de las células germinativas, pero los ovogonios no sufren meiosis, y la rápida pérdida de ovocitos deja la gónada sin folículos al principio de la vida y con un aspecto de banda fibrosa. La velocidad de la pérdida varía, y el 10 -20 % de las mujeres tiene menstruación espontánea, aunque los embarazos han sido raros en estos casos^{51,52}. No obstante, la presencia de función menstrual y de reproducción en una paciente con el fenotipo de Turner puede deberse a un mosaicismo no detectado, como una línea 46,XX además de 45,X.

Estadio de formación del folículo

A las 18-20 semanas, la corteza rica en células es perforada gradualmente por canales vasculares originados en las zonas medulares profundas, lo que marca el comienzo de la formación folicular⁵³. Conforme las proyecciones vasculares digitiformes entran en la corteza, ésta adopta el aspecto de los cordones sexuales secundarios. A medida que los vasos sanguíneos invaden la corteza y penetran en ella, dividen la masa de células corticales previamente sólida en segmentos cada vez más pequeños. Los vasos sanguíneos arrastran consigo células perivasculares originadas en el mesonefros o en el epitelio celómico. Hay quien opina que el epitelio celómico es el origen de todas las células somáticas ováricas; otros se inclinan por un origen mesenquimatoso o dual^{5,11}. Estas células dan lugar a las células pregranulosas que rodean los ovocitos, que han finalizado la primera fase de la meiosis. La unidad resultante es el **folículo primordial, un ovocito detenido en la profase de la meiosis, envuelto por una sola capa de células de pregranulosa fusiformes y rodeado de una membrana basal**. Con el tiempo, todos los ovocitos terminan recubiertos de este modo. En los intersticios entre los folículos se observan restos del mesénquima no utilizado en la formación del folículo primordial que forman el estroma ovárico primitivo. Este proceso de desarrollo del folículo primordial continúa hasta que todos los ovocitos del estadio diploteno se encuentran en folículos, lo que

sucede poco después del nacimiento.

Una vez que el ovocito está rodeado del rosetón de células de la pregranulosa, todo el folículo puede experimentar grados variables de maduración antes de su detención y atresia. La formación de un **folículo primario** está marcada por la transformación de la capa pregranulosa en una capa cúbica de células de la granulosa. Este cambio se asocia a la proliferación. En los seres humanos, se calcula que unas 13 células pregranulosas rodean al ovocito y, con la transformación en un folículo primario, el número aumenta a unas 76 células granulosas⁵⁴. Un estudio posterior, y quizás más preciso, llegó a la conclusión de que el folículo primario contiene aproximadamente 105 células granulosas, que se asocian a un aumento del diámetro promedio de 40 μm a 54 μm ⁵⁵.

La diferenciación posterior en un **folículo preantral** se caracteriza por la proliferación más completa de la granulosa. Puede observarse la formación de cuerpos de Call-Exner (fusión para formar un antro) y en ocasiones un sistema secundario de capas de teca que se diferencia de las células mesenquimatosas adyacentes. Los folículos preantrales se pueden detectar en el sexto mes de gestación y los **folículos antrales** (el folículo de De Graaf, caracterizado por un espacio lleno de líquido) aparecen al final del embarazo, pero no en grandes cantidades. Tan sólo durante el último trimestre de gestación se encuentran células de la teca alrededor de los folículos⁴³.

Incluso en la vida fetal se produce el ciclo de formación de folículos, maduración variable y atresia. Si bien estas fases son precisamente las típicas de la vida reproductora adulta, no se alcanza una madurez completa, como la expresada en la ovulación. La producción de estrógenos no comienza hasta el final de la gestación, cuando tiene lugar el desarrollo folicular, y ni siquiera entonces la esteroidogénesis es significativa. A diferencia de lo que sucede en los varones, el desarrollo de un fenotipo normal no requiere la producción de esteroides gonadales. La formación de las trompas de Falopio, el útero y el tercio superior de la vagina a partir del conducto de Müller es totalmente independiente del ovario.

En el momento del nacimiento y durante el primer año de vida, el ovario puede contener folículos quísticos de tamaño variable, estimulados sin duda por el aumento vertiginoso de gonadotropinas reactivas que acompaña a la privación de la autorregulación negativa de los esteroides fetoplacentarios sufrida por el hipotálamo y la hipófisis neonatales⁵⁶. También se detectan ocasionalmente quistes ováricos en el feto mediante ecografía.

La adenohipófisis comienza a desarrollarse entre la 4.^a y la 5.^a semana de vida fetal. La eminencia medial es evidente hacia la 9.^a semana de gestación y la circulación portal hipotálamo-hipofisaria es funcional en la 12.^a semana. La concentración hipofisaria de folitropina (FSH) alcanza el valor máximo a las 20-23 semanas y la circulante, a las 28 semanas⁵⁷. Los valores son más altos en los fetos femeninos hasta las 6 últimas semanas de la gestación. Los ovarios de fetos anencefálicos, que no secretan gonadoliberina (GnRH) ni gonadotropina, carecen de folículos antrales y son más pequeños a término, pero experimentan meiosis y desarrollo de folículos primordiales, que evidentemente no dependen de las gonadotropinas⁴. El ovario desarrolla receptores de las gonadotropinas en la segunda mitad de la gestación. Así pues, la pérdida de ovocitos durante la vida fetal no puede explicarse meramente por el descenso de gonadotropinas. Sin embargo, el crecimiento y desarrollo foliculares observados en la segunda mitad del embarazo dependen de las gonadotropinas⁵⁸. La hipofisectomía de un feto de simio se sigue de un aumento de la pérdida de ovocitos a causa de la atresia⁵⁹.

Volver al principio

Ovario neonatal

El contenido total de células germinativas de la corteza disminuye a 1-2 millones al nacer debido a la reducción prenatal de ovocitos⁶⁰⁻⁶². Esta enorme reducción del número de células germinativas (próxima a 4-5 millones) se produce en un breve período de sólo 20 semanas. No volverá a verse ninguna disminución de tal velocidad. Debido a la donación inicial fija de células germinativas, las recién nacidas comienzan la vida, todavía lejos del potencial reproductivo, habiendo perdido el 80% de sus ovocitos.

El ovario mide aproximadamente 1 cm de diámetro y pesa unos 250-350 mg al nacer, si bien los folículos quísticos, de proporciones considerables, aumentan las dimensiones totales. Curiosamente, la gónada del lado derecho es más grande y más pesada, y tiene un mayor contenido de proteínas y ADN en ambos sexos⁶³. Se ha logrado compartimentar la gónada en la corteza y en una pequeña médula residual. En la corteza, casi todos los ovocitos están integrados en unidades de folículos primordiales. Cada ovario contiene una cantidad total similar de folículos⁶⁴. En algunas unidades se advierten grados variables de maduración, como en el estado fetal.

La concentración de gonadotropinas fetales varía entre los sexos. Los valores hipofisarios y circulantes de FSH y las cifras hipofisarias de LH son mayores en los fetos femeninos. La concentración masculina más baja sin duda obedece a la producción testicular de testosterona e inhibina. Durante la lactancia, el aumento posnatal de FSH es más acusado y más sostenido en las niñas, mientras que los

valores de LH no son tan altos. La concentración de FSH es mayor que la alcanzada durante un ciclo menstrual adulto normal y suele disminuir al cumplir el primer año de edad, pero a veces lo hace más tarde⁶⁵. Las cifras de LH están dentro de los límites inferiores de la edad adulta. Esta actividad temprana se acompaña de valores de inhibina similares al bajo intervalo observado durante la fase folicular del ciclo menstrual. La respuesta folicular al estadio antral es relativamente frecuente en los primeros 6 meses de vida debido a esta concentración elevada de gonadotropinas. La causa más frecuente de las masas abdominales en los fetos y los recién nacidos son los quistes ováricos, una consecuencia de la estimulación de gonadotropinas⁶⁶.

La interferencia en el aumento posnatal de gonadotropinas apreciado en los monos se asocia a alteraciones de la función hipotálamo-hipofisaria normal en la pubertad⁶⁷. De hecho, en los monos macho, la administración de un análogo de la GnRH en el período neonatal tiene efectos adversos en las funciones inmunitaria y conductual posteriores, así como en la reproducción normal⁶⁷. Después del aumento posnatal, la concentración de gonadotropinas disminuye hasta un mínimo al principio de la infancia (a los 6 meses en los niños y a la edad de 1-2 años en las niñas) y después aumenta ligeramente entre los 4 y los 10 años.

Volver al principio

Ovario en la infancia

La infancia se caracteriza por concentraciones reducidas de gonadotropinas en la hipófisis y la sangre, escasa respuesta hipofisaria a la GnRH y máxima supresión hipotalámica. Sin embargo, el ovario no permanece inactivo durante la niñez. Los folículos empiezan a crecer de forma continua y con frecuencia alcanzan el estadio antral. La ecografía puede mostrar a menudo quistes foliculares ováricos durante la infancia, cuyo tamaño oscila de entre 2 y 15 mm⁶⁸. Estos pequeños quistes ováricos uniloculares carecen de importancia clínica⁶⁹. El proceso de atresia, con la contribución creciente de restos foliculares al compartimento del estroma, se asocia a un crecimiento progresivo de los ovarios durante la infancia, que aumentan unas 10 veces de peso⁷⁰. Por supuesto, la falta de soporte de las gonadotropinas impide que el desarrollo y la función sean completos. No existen pruebas de que la función ovárica sea necesaria antes de la pubertad, pero los ovocitos se mantienen activos durante este tiempo, sintetizando ARN mensajeros y proteínas. Además, la ovariectomía en monas prepuberales indica que la inhibición prepuberal de GnRH y gonadotropinas depende en parte de la presencia de ovarios, lo que sugiere una cierta actividad funcional del ovario en la infancia⁷¹.

Neonatal

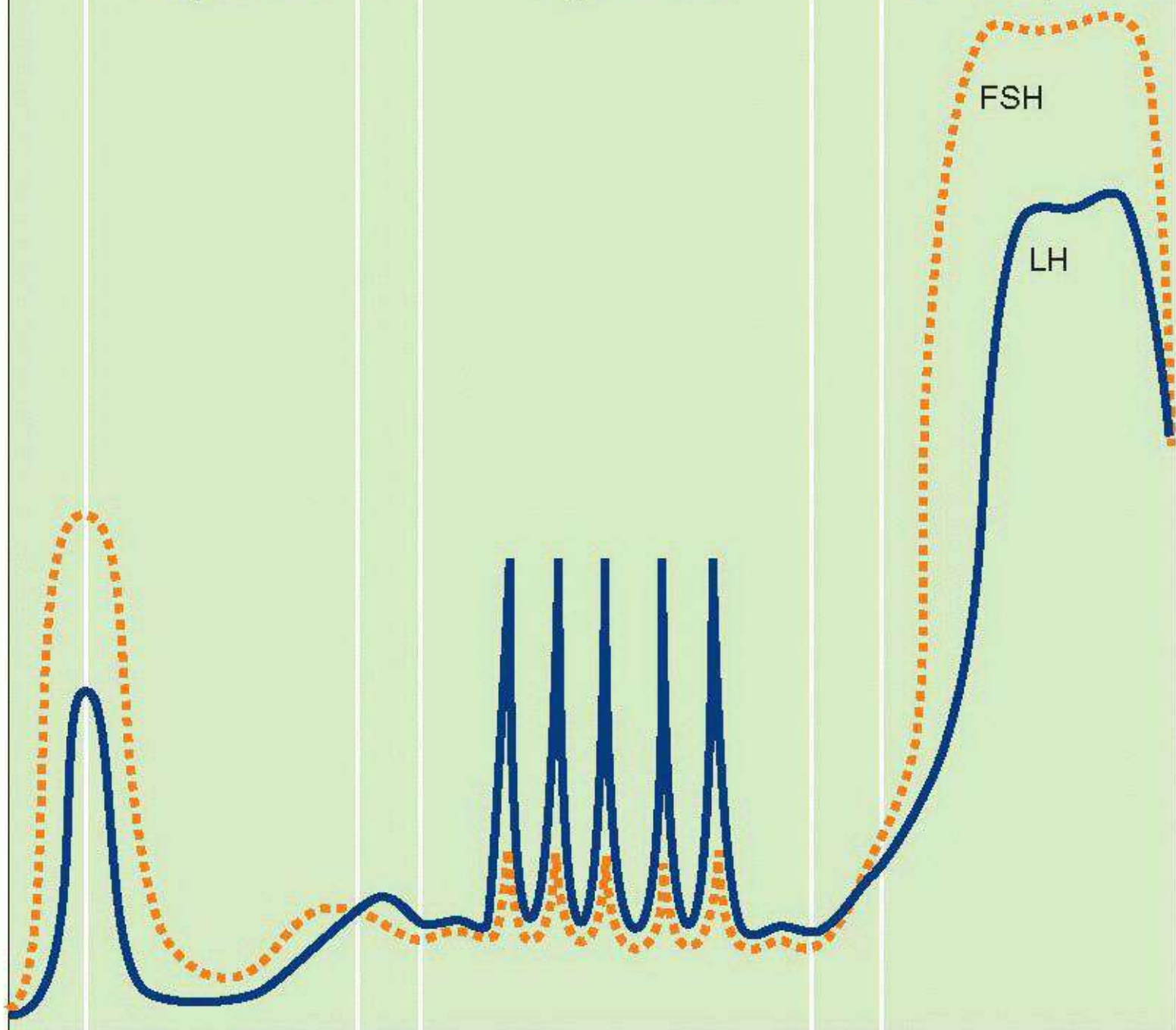
Pubertad

Menopausia

Prepuberal

Reproductor

Posmenopáusico



FSH

LH

Herramientas de imágenes

Volver al principio

Ovario adulto

Al principio de la pubertad, la masa de células germinativas se ha reducido hasta 300 000-500 000 unidades^{12,72}. Durante los siguientes 35-40 años de vida reproductora, se seleccionarán 400 a 500 para la ovulación y, con el tiempo, los folículos primarios irán disminuyendo hasta llegar a la menopausia, cuando sólo quedarán desde unos cientos hasta mil^{73,74,75}. A lo largo de la vida, se produce un aumento gradual de la pérdida folicular, que provoca una reducción progresiva de la cantidad de folículos. En los últimos 10-15 años antes de la menopausia, la pérdida folicular se relaciona con un aumento sutil pero real de la FSH y con un descenso de la inhibina B y del factor de crecimiento insulinoide I (IGF-I)⁷⁶⁻⁸⁰. A medida que la mujer envejece, se producen menos folículos por ciclo, y al principio los ciclos son más cortos, debido a que el crecimiento folicular comienza antes durante el final de la fase lútea, como consecuencia del mayor aumento de FSH entre los ciclos, y luego son más prolongados, a medida que la anovulación se vuelve más habitual⁸¹⁻⁸⁵. Estos cambios, incluido

el incremento de FSH (probablemente a causa de la disminución de la inhibina B), pueden reflejar en parte la disminución de la calidad y la capacidad de los folículos que envejecen. A partir de los 35-40 años, aproximadamente, las mujeres tienen ovocitos y folículos más pequeños, tal vez de menor calidad⁵⁵. No obstante, se cree que el aumento de la FSH provocado por un descenso de la inhibina B es la consecuencia del número cada vez menor de folículos activos en cada grupo⁸⁶.

La aceleración de la pérdida folicular durante los últimos años de la edad fecunda se ha cuestionado mediante un análisis matemático de los ovarios humanos normales⁸⁷. Este modelo indica una aceleración constante en la pérdida de folículos desde el nacimiento hasta la menopausia. El aumento de FSH y la disminución de la inhibina B entre los 35 y los 40 años pueden reflejar la calidad inferior de los folículos restantes, y la participación de menos folículos en cada ciclo menstrual.

Puede que sea necesario revisar este concepto clásico de que el ovario de los mamíferos no puede producir nuevos ovocitos (y folículos) después de la vida fetal. Algunos estudios experimentales, no exentos de polémica, identificaron células precursoras (madre) en la sangre y la médula ósea que, tras ser trasplantadas a un receptor químicamente o genéticamente estéril, pudieron generar ovocitos en los folículos⁸⁸. Esto plantea la fascinante posibilidad de un nuevo enfoque para el tratamiento de mujeres y hombres estériles o con enfermedades que afectan a la función reproductora⁸⁹. Las posibles células madre se han aislado a partir del endotelio superficial del ovario, obtenido en mujeres posmenopáusicas y mujeres con insuficiencia ovárica prematura⁹⁰. ¿Es posible que la reanudación espontánea de la función ovárica que en ocasiones presentan algunas mujeres con insuficiencia ovárica prematura se deba a una ovogénesis posnatal generada por células madre? Se trata de un trabajo en curso que incluye nuevos estudios que respaldan los datos convencionales de que cada hembra mamífera nace con una cantidad finita de ovocitos, formados durante la vida fetal⁹¹.

La pérdida de ovocitos (y de folículos) por la atresia es una respuesta a los cambios experimentados en muchos factores. Es indudable que la estimulación y la privación de gonadotropinas son importantes, pero también están implicados los esteroides ováricos y los factores autocrinos y paracrinos. La consecuencia de estos cambios desfavorables, o atresia, es un proceso denominado *apoptosis*, o muerte celular programada. Este proceso está anunciado por alteraciones de los ARNm necesarios para las proteínas celulares que mantienen la integridad de los folículos⁹². De hecho, el proceso es la consecuencia de una expresión ordenada de productos génicos clave que favorecen o reprimen los acontecimientos apoptóticos.

Los ovarios humanos y los de primates no humanos están inervados por neuronas simpáticas y sensitivas⁹³. Esta red neuronal inerva la vasculatura del ovario, el tejido intersticial y los folículos en desarrollo. Las neuronas están conectadas mediante sinapsis al núcleo paraventricular del hipotálamo⁹⁴. Las células neuronales producen catecolaminas y factor del crecimiento nervioso. Se ignora la función exacta de este sistema nervioso ovárico exclusivo. Sin embargo, en los ovarios no primates existen fibras nerviosas (aunque no forman una red organizada). El péptido intestinal vasoactivo derivado de estas fibras nerviosas inhibe la atresia folicular (apoptosis) en un mecanismo que también afecta al IGF-I⁹⁵. Se ha sugerido que la inervación simpática del ovario continúa desarrollándose durante la pubertad, y que los neurotransmisores intervienen en el proceso en el que los folículos adquieren los receptores de FSH y responden a la FSH^{96,97}.

Durante los años reproductores se desarrolla el ciclo típico de maduración del folículo, incluidas la ovulación y la formación del cuerpo lúteo. Es el resultado de la secuencia compleja, pero bien definida, de interacciones hipotálamo-hipófiso-gonadales en las que se integran las hormonas esteroideas de los folículos y el cuerpo lúteo, las gonadotropinas hipofisarias y los factores autocrinos y paracrinos para producir la ovulación. Estos importantes acontecimientos se abordan con detalle en los capítulos 5 y 6. Por el momento, nos centraremos únicamente en una descripción de los hechos que tienen lugar conforme la gónada se acerca inexorablemente al agotamiento final y completo de su provisión de células germinativas. El rasgo principal de este período reproductor de la vida del ovario es la expresión madurativa completa de algunas unidades foliculares en la ovulación y la formación del cuerpo lúteo y el acompañamiento de una producción esteroidea variable de estradiol y progesterona. Por cada folículo que ovule, casi otros 1 000 continuarán con períodos de crecimiento frustrado de duración variable.

Crecimiento folicular

En el ovario adulto se repiten los estadios de desarrollo folicular observados incluso en el período prenatal, pero en un grado más completo. Inicialmente, el ovocito aumenta de tamaño y las células de la granulosa proliferan de forma notoria. Se forma una esfera sólida de células que recubre al ovocito. En este momento, se advierte la teca interna en los estadios iniciales de formación. Comienza a formarse la zona pelúcida.

El tiempo que dura la progresión desde un folículo primario hasta la ovulación es de aproximadamente 85 días^{98,99}. La mayor parte de este tiempo se dedica a un desarrollo que es independiente de las gonadotropinas, hasta alcanzar una disposición que permitirá que continúe el crecimiento en respuesta a la estimulación de la FSH. Si se producen incrementos de gonadotropinas, como puede observarse

al comienzo de un ciclo menstrual, se advierte un estadio posterior de maduración folicular dependiente de la FSH. El número de folículos que maduran depende de la cantidad de FSH disponible para la gónada y de la sensibilidad de los folículos a las gonadotropinas. La mayor expresión de receptor de la FSH corresponde a las células de la granulosa, pero también puede detectarse un grado significativo en el epitelio de la superficie ovárica y de la trompa de Falopio, donde la función es incierta, pero es posible que participe en tumores derivados del epitelio¹⁰⁰.

Al principio, el antro tiene el aspecto de una unión de numerosas cavidades intragranulosas denominadas cuerpos de Call-Exner, descritos por Emma Call y Siegmund Exner en 1875 en Viena. Emma Call fue una de las primeras mujeres médico de Estados Unidos¹⁰¹. Tras licenciarse en Medicina por la Universidad de Michigan en 1873, se marchó a Viena, donde estudio un curso de posgrado impartido por Exner. Regresó a Boston y ejerció la tocología durante más de 40 años. Emma Call fue la primera mujer admitida en la Massachusetts Medical Society (en 1884). Su descripción de los cuerpos de Call-Exner fue su única publicación.

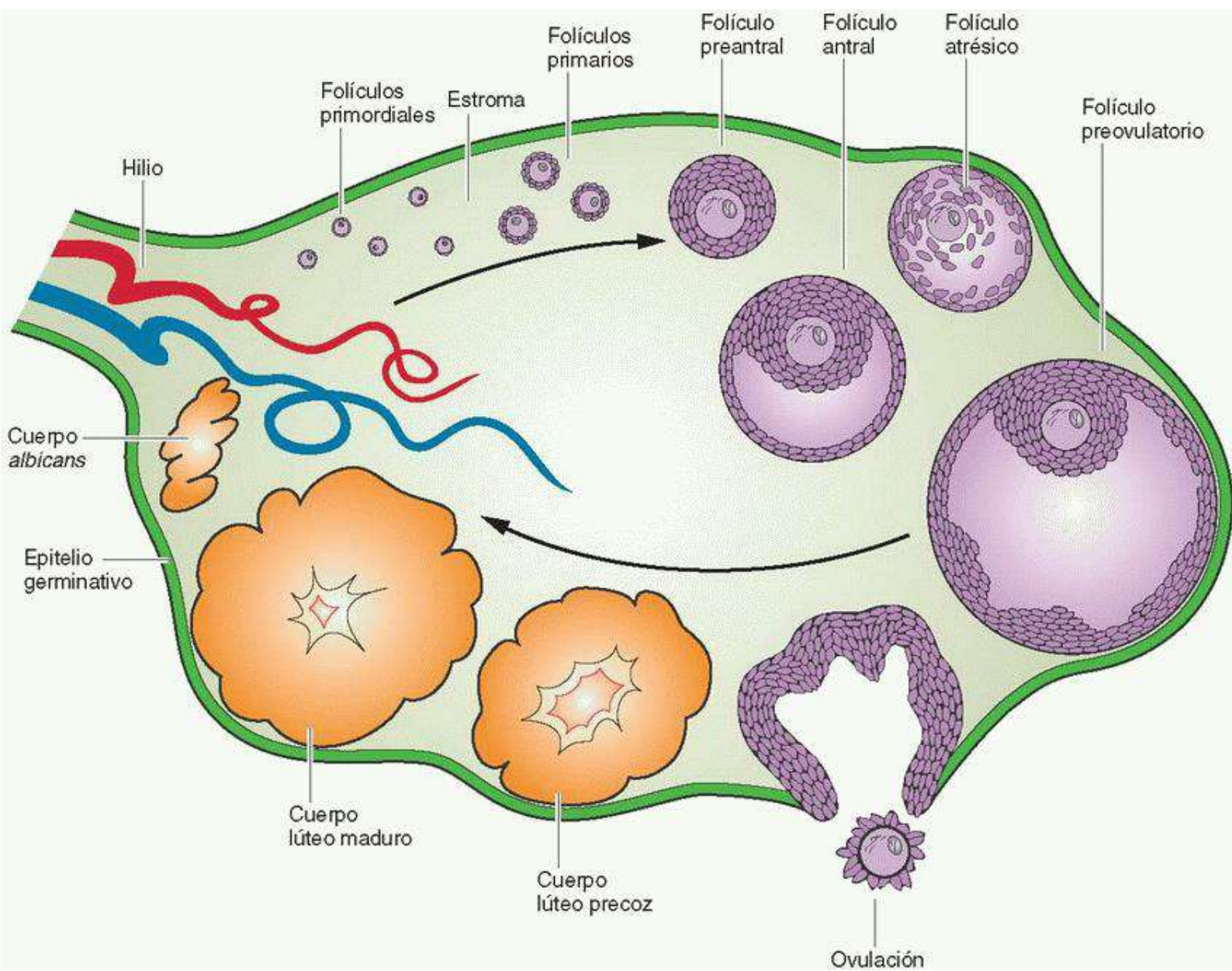
No está claro si los cuerpos de Call-Exner representan licuefacción o la secreción de células de la granulosa. En primer lugar, la cavidad se llena de un coágulo de desecho celular. Pronto empieza a acumularse un líquido que es básicamente un trasudado de sangre filtrada a través de la granulosa avascular desde los vasos de la teca. Con la formación del antro, la teca interna se desarrolla de forma más completa, expresada por un aumento de la masa celular, una mayor vascularidad y la formación de vacuolas citoplásmicas ricas en lípidos dentro de las células de la teca. Conforme el folículo se expande, el estroma que lo rodea se comprime y recibe el nombre de teca externa.

Las células de la granulosa que rodean al ovocito son avasculares y están separadas del estroma que las envuelve por una membrana basal. Las células de la granulosa están privadas de riego vascular hasta que concluye la ovulación y dependen de uniones comunicantes especializadas que conectan las células y se comunican con el ovocito para el intercambio metabólico y el transporte de moléculas de señalización. Es esta estructura la que permite la represión y la estimulación para que la meiosis se produzca en el momento correcto. Las células de la granulosa difieren en su función y su actividad; por ejemplo, las concentraciones más elevadas del receptor LH se observan en las células más próximas a la membrana basal y las más bajas corresponden a las que rodean al ovocito¹⁰².

En cualquier momento de este desarrollo, los folículos individuales se detienen y finalmente retroceden en el proceso apoptótico denominado atresia. Al principio, el componente de la granulosa empieza a deteriorarse. Los componentes de la cavidad antral se reabsorben y la cavidad se colapsa y se obstruye. El ovocito se degenera *in situ*. Por último, se observa una veta cicatrizada con forma de lazo rodeada de teca. Al final, esta masa de teca pierde sus lípidos y es imposible de diferenciar de la masa de estroma en crecimiento. Así pues, el proceso de la apoptosis es extenso en la granulosa, pero la teca apenas resulta afectada y se incorpora al tejido intersticial. Antes de la regresión, los folículos quísticos pueden quedar retenidos en la corteza durante períodos variables de tiempo.

Ovulación

Si la estimulación de las gonadotropinas es suficiente, una de las diversas unidades foliculares impulsada a grados variables de madurez progresará hasta la ovulación. Desde el punto de vista morfológico, estos acontecimientos comprenden la dilatación del antro por incrementos del líquido antral y la compresión de la granulosa contra la membrana restrictiva que separa la granulosa avascular y la teca interna vascularizada y luteinizada. Además, el incremento de líquido antral comprime gradualmente el cúmulo ovífero, el montículo de granulosa que envuelve al ovocito. Los mecanismos del adelgazamiento de la teca sobre la superficie del folículo ahora distendido y prominente, la creación de una zona avascular que debilita la cápsula del ovario y la distensión aguda final del antro con la rotura y la extrusión del ovocito en su cúmulo son múltiples y complejos (se abordan en el cap. 6). La evaluación repetida de las presiones intrafoliculares no ha señalado ningún factor delicado en este acontecimiento crucial.



Herramientas de imágenes

Como se ha demostrado en diversos experimentos con animales, la expulsión física del ovocito depende de un aumento vertiginoso de la síntesis de prostaglandinas en el folículo antes de la ovulación. La inhibición de esta síntesis de prostaglandinas produce un cuerpo lúteo con un ovocito atrapado. Se cree que tanto las prostaglandinas como el considerable incremento de gonadotropinas a la mitad del ciclo elevan la concentración y la actividad de proteasas locales, como la conversión del plasminógeno en plasmina. Como resultado del debilitamiento tisular generalizado (pérdida de la integridad de las uniones intercelulares comunicantes y rotura de las fibras elásticas), se produce una rápida acumulación de líquido antral seguida de la rotura de la cubierta tisular debilitada que rodea al folículo.

Cuerpo lúteo

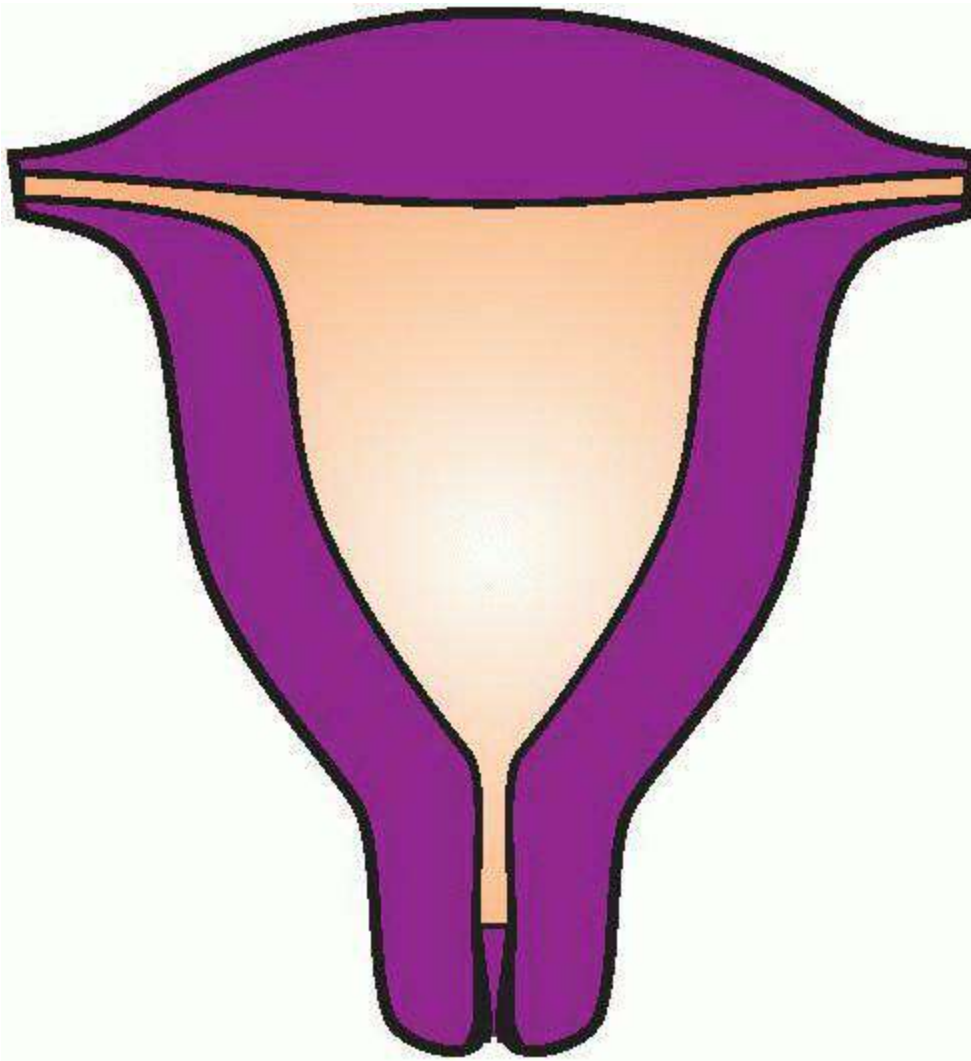
Poco después de la ovulación, se producen notables alteraciones de la organización celular en el folículo alterado que no son meramente reparadas. Cuando se recuperan la integridad y la continuidad del tejido, las células de la granulosa sufren una acusada hipertrofia, llenando gradualmente la cavidad quística, a veces hemorrágica, del cuerpo lúteo precoz. Además, por primera vez, la granulosa se luteiniza notablemente por la incorporación de vacuolas ricas en lípidos al interior de su citoplasma. Ambas propiedades habían sido los rasgos exclusivos de la teca antes de la ovulación. Por su parte, la teca del cuerpo lúteo pierde prominencia y al final sólo se aprecian vestigios en los intersticios del festoneado típico del cuerpo lúteo maduro. Como resultado, se forma un nuevo cuerpo amarillo, dominado ahora por la granulosa hipertrófica, rica en lípidos y totalmente vascularizada. En los 14 días de su vida, dependiendo de las cantidades de LH (escasas pero importantes) disponibles en la fase lútea, esta unidad produce estradiol y progesterona. Salvo que sea rescatado por niveles crecientes de gonadotropina coriónica humana procedente de una implantación satisfactoria, el cuerpo lúteo envejece con rapidez. Su vascularidad y su contenido de lípidos desaparecen y a continuación tiene lugar la aparición de su cicatrización (cuerpo *albicans*).

Reguladores de la función

Los complejos acontecimientos que dan lugar a un óvulo para la fecundación y las estructuras ováricas que proporcionan secreción hormonal son los productos de prácticamente todos los mecanismos reguladores de la biología humana. Comprenden señales endocrinas clásicas, regulación autocrina y paracrina/intracrina, información neuronal y contribuciones del sistema inmunitario. Algunos tipos de leucocitos constituyen uno de los principales elementos del estroma ovárico (intersticio). Los macrófagos, presentes en cifras permanentes no cíclicas, pueden afectar a la función ovárica mediante la secreción de citocinas reguladoras¹⁰³. Durante el ciclo ovárico adulto, existe una infiltración de leucocitos en un patrón caracterizado por un número cada vez mayor de mastocitos que culmina en la desgranulación y liberación de histamina que se asocia a hiperemia en la ovulación¹⁰⁴. El cuerpo lúteo atrae eosinófilos y linfocitos T, que señalan y activan a los monocitos y macrófagos que participan en la luteólisis. Sin embargo, este mecanismo inmunitario no debe considerarse únicamente una respuesta de curación y resolución, sino también un importante sistema de regulación (que implica la secreción de citocinas y factores del crecimiento) de la función ovárica¹⁰³.

Todas las referencias están disponibles en: <http://www.lwwes.com/fritzandsperoff>

Volver al principio



Herramientas de imágenes

La anatomía del útero se ha ido aprendiendo lentamente^{1,2}. Ya en los papiros que datan del año 2500 a.C. los antiguos egipcios distinguían entre la vagina y el útero. Como la fallecida debía ser embalsamada, estaba prohibido hacer disecciones pero se exploraba el prolapso porque era necesario introducir el útero en su lugar correcto antes de la momificación. Después de los papiros egipcios, los documentos más antiguos son los escritos hindúes, en los que las disecciones sí permitieron conocer mejor la descripción del útero, las trompas y la vagina. Probablemente, en estos documentos se encuentra la primera descripción de las trompas de Falopio.

En los escritos griegos hay poca información sobre la anatomía femenina, si bien Herófilo (siglo IV a.C.), el gran anatomista de Alejandría y creador de la disección académica, registró las distintas posiciones del útero. Sorano de Éfeso (98-138 d.C.) describió el útero con todo detalle (quizás, la primera descripción de la historia), evidentemente a partir de disecciones de varios cadáveres. Reconoció que el útero no es esencial para la vida, advirtió la presencia de leiomiomas y trató el prolapso con pesarios.

Herófilo y Sorano no conocían con exactitud la función de las trompas de Falopio, que sí adivinaron Galeno, Rufus y Aecio. Galeno difundió la práctica de la sangría para prácticamente cualquier trastorno, ya que, según su opinión, la naturaleza prevenía la enfermedad al eliminar el exceso de sangre. Galeno mantenía que las mujeres estaban más sanas porque eliminaban la sangre superflua en la menstruación³. Los escritos de Galeno (130-200 d.C.) representaron el saber de la medicina durante más de 1 000 años, hasta el final de los siglos de oscuridad medieval. Según la descripción que hizo Galeno del útero y las trompas, él sólo había visto el útero cornificado de los animales.

En el siglo XVI, Berengario, Vesalio, Eustaquio y Falopio hicieron contribuciones significativas al estudio anatómico de los genitales femeninos. Berengario (Giacomo Berengario da Carpi) fue el primer anatomista que trabajó con un artista y publicó en 1514 un texto de anatomía en el que se representaban los sujetos diseccionados como si estuvieran todavía vivos.

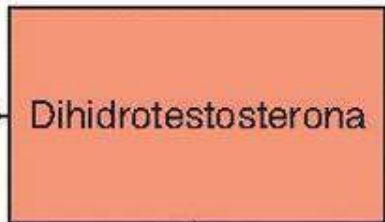
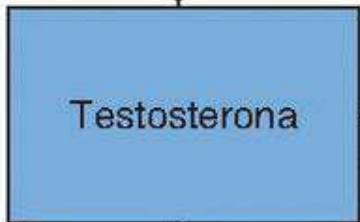
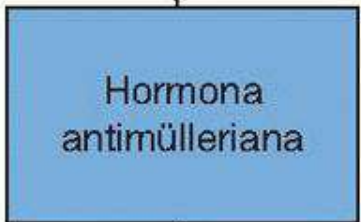
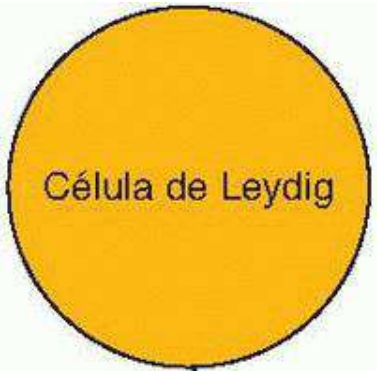
Gabriele Fallopio (o Fallopius) publicó su trabajo, *Observationes Anatomicae*, en Venecia en 1561, un año antes de su muerte por pleuresía a los 40 años. Esta obra contenía las primeras descripciones del clítoris y el himen, así como las primeras descripciones exactas de los ovarios y las trompas. Dio nombre a la vagina y a la placenta, y denominó trompas a las tubas del útero (las trompetas del útero), que pronto fueron conocidas en todo el mundo como trompas de Falopio. Sin embargo, fue su profesor y mentor en la Universidad de Padua, Andreas Vesalio, el primero que describió con exactitud la presencia de la cavidad endometrial.

Desarrollo del sistema de Müller

Los conductos de Wolf (mesonéfricos) y Müller (paramesonéfricos) son tejidos primordiales independientes que coexisten temporalmente en todos los embriones durante el periodo de desarrollo bisexual (hasta las 8 semanas). Después, normalmente persiste sólo uno de ellos, que da lugar a los conductos y glándulas especiales, mientras que el otro desaparece durante el tercer mes de desarrollo fetal, dejando vestigios no funcionantes.

El control hormonal de la diferenciación somática sexual en los mamíferos quedó establecido tras los experimentos, ya clásicos, de Alfred Jost⁴, en los cuales se definió la función activa de los factores determinantes del sexo masculino, frente a la naturaleza inherente de la diferenciación femenina, como la característica que regía la diferenciación sexual. Este principio se aplica no sólo a los conductos internos, sino también a las gónadas, los genitales externos e incluso el encéfalo. Los factores esenciales que determinan qué estructuras deben estabilizarse o regresar son las secreciones de los testículos: la AMH (hormona antimülleriana, también conocida como sustancia inhibidora del conducto de Müller o factor inhibidor del conducto de Müller) y la testosterona.

La AMH es un miembro de la familia del factor de crecimiento transformador β , unos factores de diferenciación glucoproteicos que comprenden la inhibina y la activina. El gen de la AMH se ha localizado en el cromosoma 19. La AMH se sintetiza en las células de Sertoli poco después de la diferenciación testicular y es responsable de la regresión homolateral de los conductos de Müller a las 8 semanas. A pesar de su presencia en el suero hasta la pubertad, la falta de regresión del útero y las trompas es la única expresión constante de las mutaciones del gen de la AMH. En ausencia de AMH, se desarrollan en el feto las trompas de Falopio, el útero y la parte superior de la vagina a partir de los conductos paramesonéfricos (conductos de Müller). Para su desarrollo, se requiere la aparición previa de los conductos mesonéfricos y, por tal motivo, las alteraciones del desarrollo de las trompas, el útero y la parte superior de la vagina se asocian a alteraciones del aparato renal.

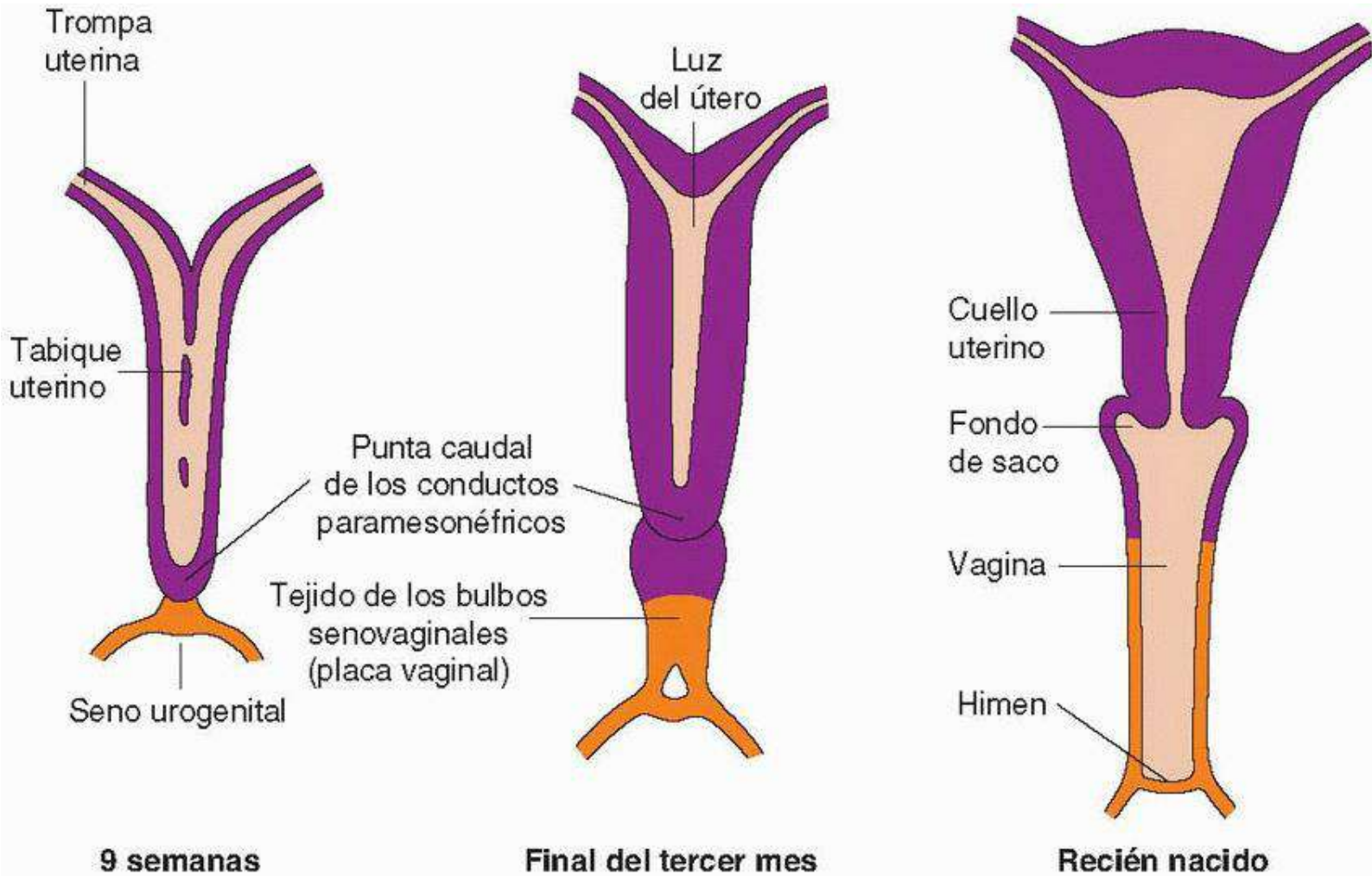


Inhibe el desarrollo del conducto de Müller

Mantiene el desarrollo del conducto de Wolff

Viriliza el seno urogenital y los genitales externos

Herramientas de imágenes



9 semanas

Final del tercer mes

Recién nacido

Tomado de Sadler⁶.
Herramientas de imágenes

Los genitales internos poseen una tendencia intrínseca a la feminización. Si no hay un cromosoma Y y unos testículos funcionantes, la falta de AMH permite la retención del sistema de Müller y el desarrollo de las trompas de Falopio, el útero y la parte superior de la vagina. El sistema de Wolff regresa en ausencia de testosterona, mientras que el conducto de Müller se desarrolla en presencia de un ovario normal o en ausencia de cualquier gónada. Este proceso se analiza más detalladamente en el capítulo 9.

Los conductos paramesonéfricos entran en contacto en la línea media para formar una estructura en forma de Y, el esbozo primordial del uterino, las trompas y el tercio superior de la vagina⁵. Las trompas de Falopio, el útero y la parte superior de la vagina se crean por la fusión de los conductos de Müller hacia la 10.^a semana de gestación. La canalización que crea la cavidad uterina, el conducto cervical y la vagina se completa en la semana 22 de gestación. Bajo el epitelio se encuentra el tejido mesenquimatoso que dará origen al estroma uterino y a las células del músculo liso. En la semana 20 de gestación la mucosa uterina está totalmente diferenciada en el endometrio.

El endometrio, que deriva de la mucosa de los conductos de Müller fusionados, es esencial para la reproducción y puede ser uno de los tejidos más complejos del cuerpo humano, siempre cambiante en respuesta a los patrones cíclicos de estrógenos y progesterona en el ciclo menstrual ovárico y a la interrelación compleja que existe entre sus propios factores autocrinos y paracrinos.

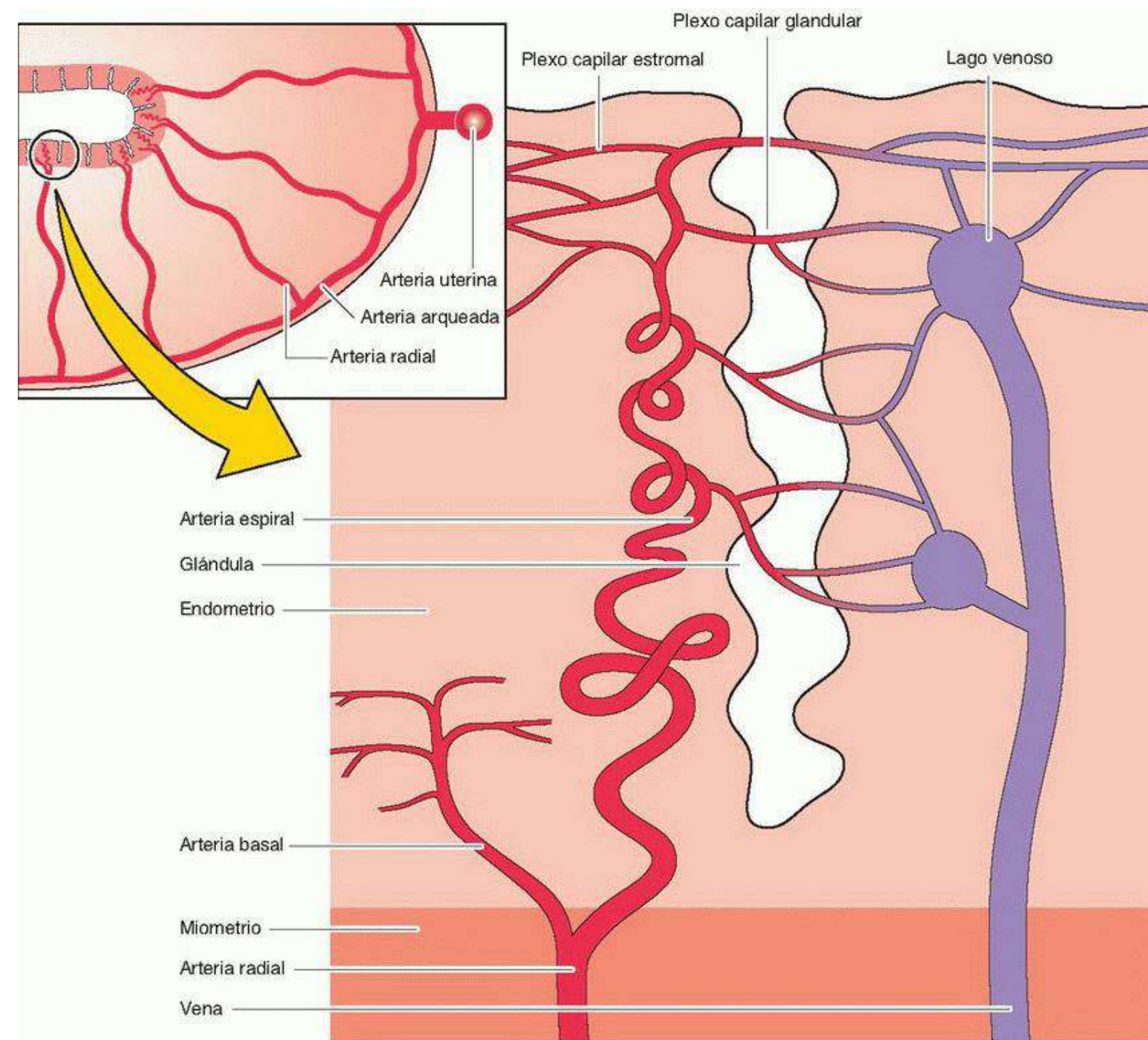
Volver al principio

Cambios histológicos del endometrio durante el ciclo ovulatorio

La secuencia de cambios endometriales relacionados con el ciclo ovulatorio ha sido estudiada detenidamente por Noyes en la mujer y por Bartlmez y Markee en primates subhumanos⁷⁻¹¹. A partir de estos datos, se ha descrito la fisiología menstrual basada en cambios anatómicos y funcionales específicos de los componentes glandulares, vasculares y estromales del endometrio¹²⁻¹⁴. Estos cambios se comentarán divididos en cinco fases: 1) el endometrio menstrual; 2) la fase proliferativa; 3) la fase secretora; 4) la preparación para la

implantación y, por último, 5) la fase de desprendimiento del endometrio. Aunque estas distinciones no son totalmente arbitrarias, debe recordarse que todo el proceso es un ciclo evolutivo integrado de crecimiento y regresión endometrial que se repite unas 400 veces durante la vida adulta de una mujer.

Morfológicamente, el endometrio se puede dividir en los dos tercios superiores, que forman una capa «funcional», y el tercio inferior, que forma la capa «basal». La finalidad de la capa funcional es prepararse para la implantación del blastocisto, por lo que es el lugar de proliferación, secreción y degeneración. El objetivo de la capa basal es proporcionar el endometrio regenerador después de la pérdida de la capa funcional durante la menstruación¹⁵.



Herramientas de imágenes

Vascularización uterina

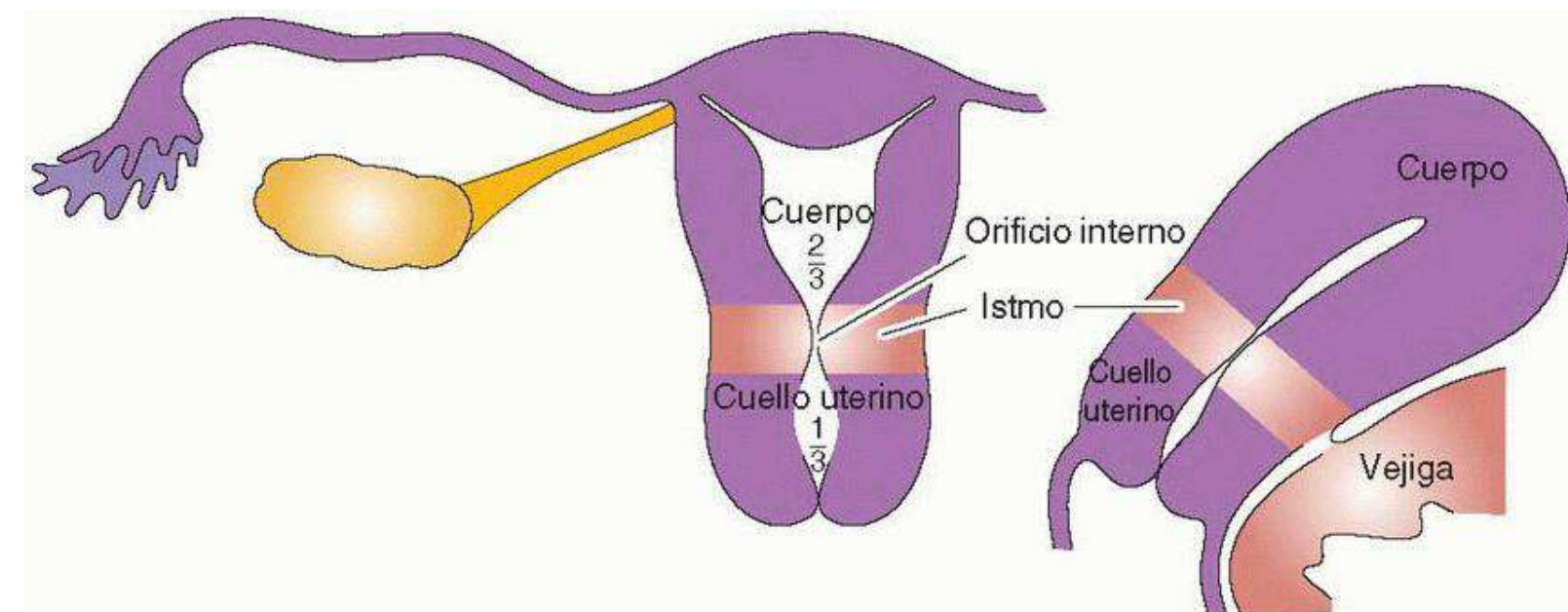
Las dos arterias uterinas que nutren el útero son ramas de las arterias ilíacas internas. En la parte inferior del útero, la arteria uterina se separa en la arteria vaginal y en una rama ascendente que se divide en las arterias arqueadas. Las arterias arqueadas discurren

paralelamente a la cavidad uterina y se anastomosan entre sí, formando un anillo vascular que rodea la cavidad. Las pequeñas ramas centrífugas (las arterias radiales) abandonan los vasos arqueados perpendicularmente a la cavidad endometrial para nutrir el miometrio. Cuando estas arterias entran en el endometrio, emiten pequeñas ramas (las arterias basales) lateralmente para nutrir la capa basal. Estas arterias basales no muestran una respuesta a los cambios hormonales. Las arterias radiales continúan en dirección de la superficie endometrial y adoptan ahora un aspecto en sacacorchos (denominándose arterias espirales) para nutrir la capa funcional del endometrio. Este segmento de la arteria espiral (una arteria terminal) es muy sensible a los cambios hormonales. Una razón para que la capa funcional sea más vulnerable a la isquemia vascular es que no hay anastomosis entre las arterias espirales. Las glándulas endometriales y el tejido del estroma están nutridos por capilares que surgen de las arterias espirales en todos los niveles del endometrio. Los capilares vierten en el plexo venoso y, finalmente, terminan en las venas arqueadas del miometrio y uterinas. Esta estructura vascular singular es importante porque permite repetir la secuencia de crecimiento y descamación endometriales.

Endometrio menstrual

El endometrio menstrual es un tejido fino pero relativamente denso. Está formado por un componente basal estable y no funcional, y por una cantidad variable, pero pequeña, de estrato esponjoso residual. En la menstruación, este último tejido atraviesa varios estados funcionales con desorganización y rotura de glándulas, fragmentación de vasos y estroma con signos persistentes de necrosis, infiltrado leucocitario y diapedesis de eritrocitos hacia el intersticio. Se pueden detectar signos de reparación en todos los componentes tisulares aunque los restos de la menstruación dominen en el aspecto global de este tejido. La regeneración endometrial se origina en las células precursoras (madre) del estroma y el epitelio¹⁶. Las células madre del epitelio endometrial se encuentran en la base de las glándulas endometriales, y las del estroma, alrededor de los vasos de la capa basal.

El endometrio menstrual es un estado de transición entre las fases proliferativas y las fases exfoliativas del ciclo, más intensas. Su densidad implica que el acortamiento de la altura no se debe únicamente a la descamación. El colapso de esta matriz de soporte contribuye también significativamente a su carácter superficial. La tinción reticular del endometrio del macaco de India confirma este estado «desinflado». No obstante, durante la menstruación se pierden hasta dos tercios del endometrio funcional. Cuanto más rápida es la pérdida del tejido, más breve es la duración del flujo. La menstruación retrasada o incompleta se asocia a un flujo más intenso y una pérdida de sangre mayor.



Herramientas de imágenes

La síntesis de ADN se produce en las zonas de la capa basal que se han denudado por completo hacia el día 2-3 del ciclo menstrual (el endometrio de la zona del istmo, la zona limítrofe entre el cuello y el cuerpo del útero, y el de los recesos de los cuernos, en los orificios de las trompas se mantienen intactos). La nueva superficie del epitelio procede de los flancos de los muñones de las glándulas de la capa basal que queda después de la descamación menstrual¹⁷. Después de la proliferación de las células de la capa basal y del epitelio superficial del endometrio en el istmo y en el orificio de la trompa se produce una reepitelización rápida. Los fibroblastos de la zona apoyan este proceso de reparación. La capa de fibroblastos del estroma crea una masa compacta sobre la cual puede «migrar» el epitelio exfoliado. Además, es probable que la capa del estroma contribuya con factores autocrinos y paracrinos importantes al crecimiento y la migración. Como las concentraciones hormonales están en su nadir durante esta fase de reparación, la respuesta puede

deberse a una lesión más que a un mecanismo hormonal, si bien la capa basal es rica en receptores estrogénicos. Esta «reparación» es rápida; hacia el día 4 del ciclo, más de los dos tercios de la cavidad están cubiertos del epitelio nuevo¹⁷. En los días 5-6, toda la cavidad se ha reepitelizado y comienza el crecimiento del estroma.

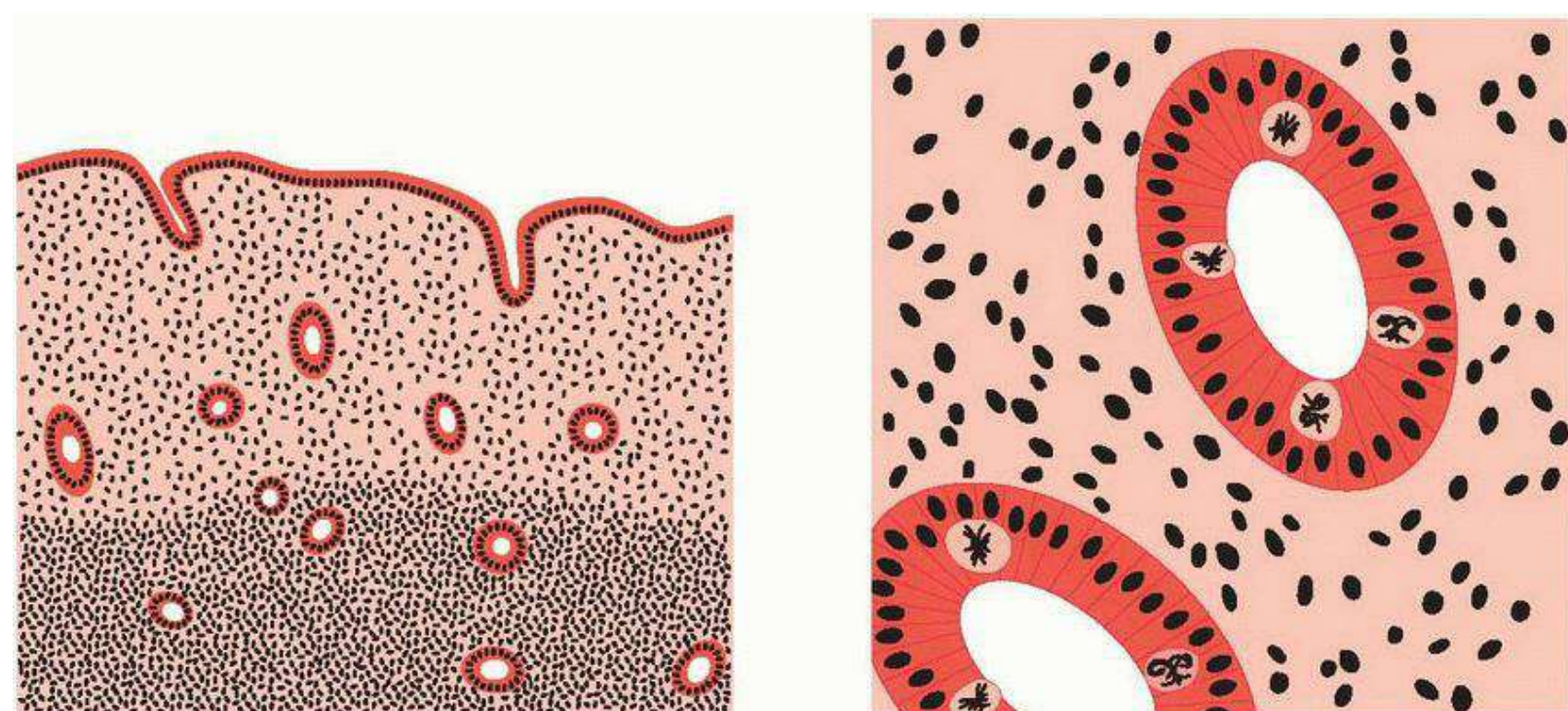
Fase proliferativa

La fase proliferativa se asocia al crecimiento del folículo ovárico y al aumento de la secreción de estrógenos. Indudablemente como consecuencia de esta acción esteroidea, se logra la reconstrucción y el crecimiento del endometrio. Las glándulas son las que más responden. Al principio, son estrechas y tubulares, recubiertas de células epiteliales cilíndricas bajas. Las mitosis van siendo más llamativas y se observa una pseudoestratificación. Como resultado de ello, el epitelio glandular se extiende periféricamente y une un segmento con su vecino inmediato. Se forma un recubrimiento epitelial continuo que mira hacia la cavidad endometrial. El componente del estroma evoluciona desde su situación menstrual celular densa durante un breve período de edema hasta un estado final de tipo sincitial laxo. Recorriendo el estroma se ven vasos espirales que se extienden (sin ramificar y sin enrollarse en la fase proliferativa precoz) hasta un punto inmediatamente por debajo de la membrana de unión al epitelio, donde se forma una red capilar laxa. Todos estos componentes del tejido (glándulas, células del estroma y células endoteliales) muestran una proliferación que alcanza su máximo en los días 8-10 del ciclo, lo que refleja el aumento de las concentraciones de estradiol circulante y una concentración máxima de receptores estrogénicos en el endometrio¹⁸. Esta proliferación está caracterizada por aumento de la cavidad mitótica e incremento del ADN nuclear y del ARN citoplásmico, aumentos que son más intensos en la capa funcional de los dos tercios superiores del útero, la zona habitual de implantación del blastocisto.

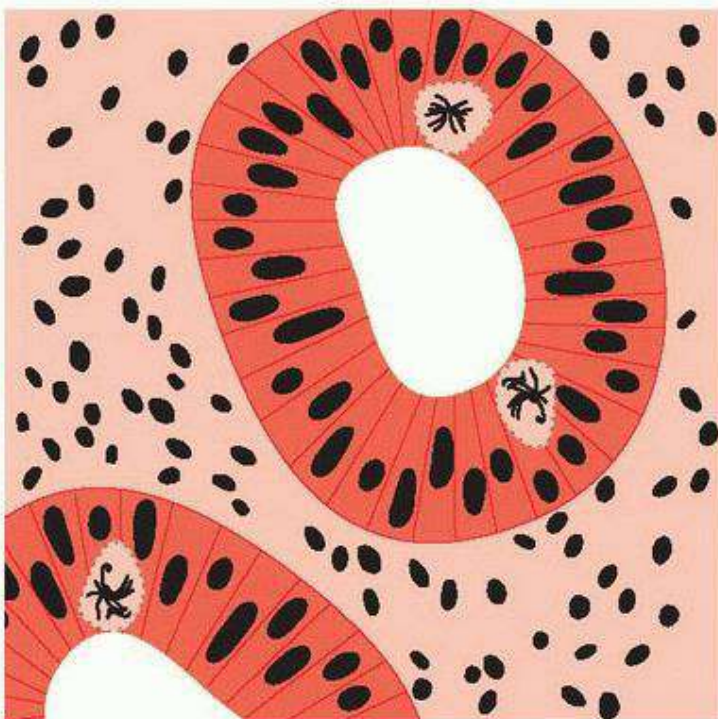
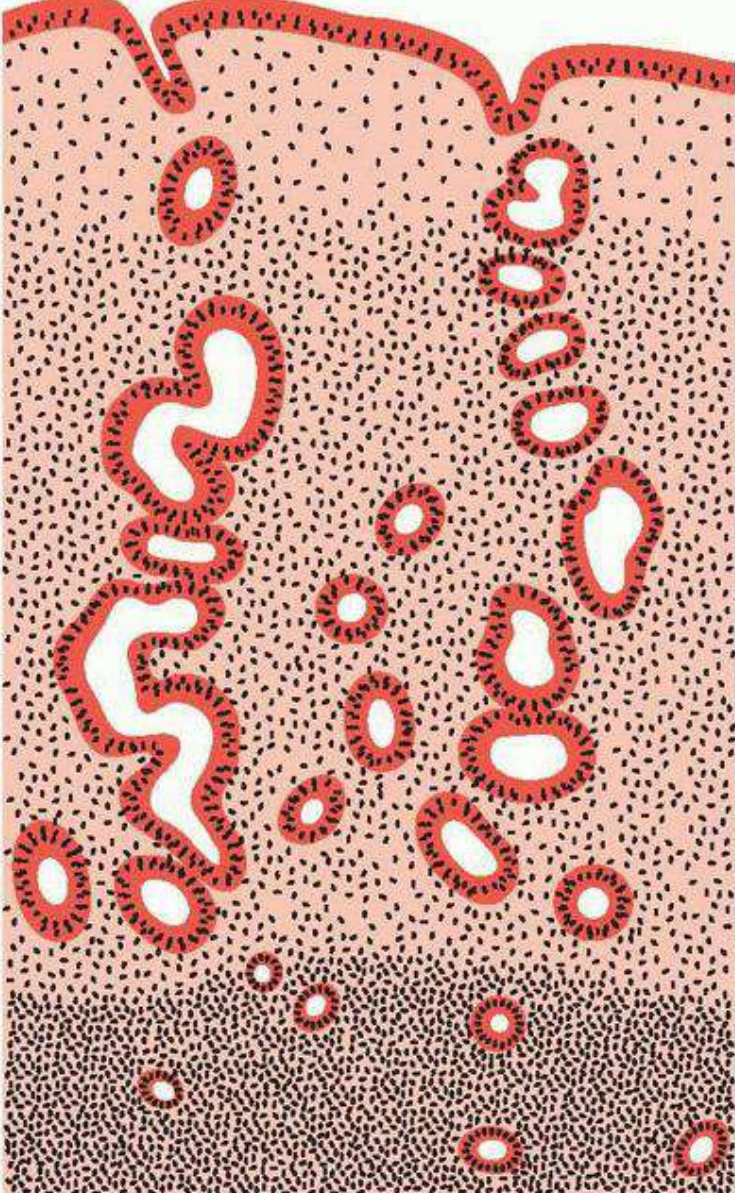
Durante la proliferación, el endometrio crece desde aproximadamente 0,5 mm hasta 3,5-5 mm de altura de una capa particular. La restauración de los componentes del tejido se logra mediante el crecimiento nuevo inducido por los estrógenos y también por la incorporación de iones, agua y aminoácidos. La sustancia fundamental del estroma se ha reexpandido desde su colapso menstrual; aunque se ha producido el crecimiento de un tejido verdadero, para lograr la altura del endometrio el «reinflado» del estroma es uno de los elementos principales.

Una característica importante de esta fase de dominio estrogénico en el crecimiento endometrial es el aumento de las células ciliadas y de las microvellosidades. La ciliogénesis comienza en los días 7-8 del ciclo¹⁷. Esta respuesta a los estrógenos es exagerada en el endometrio hiperplásico que aparece como consecuencia del hiperestrogenismo. La concentración de estas células ciliadas alrededor de los orificios de las glándulas y el patrón del batido ciliar influye en la movilización y distribución de las secreciones endometriales durante la fase secretora. Las microvellosidades de la superficie celular, que también responden al estradiol, son extensiones citoplásmicas y sirven para aumentar la superficie activa de las células.

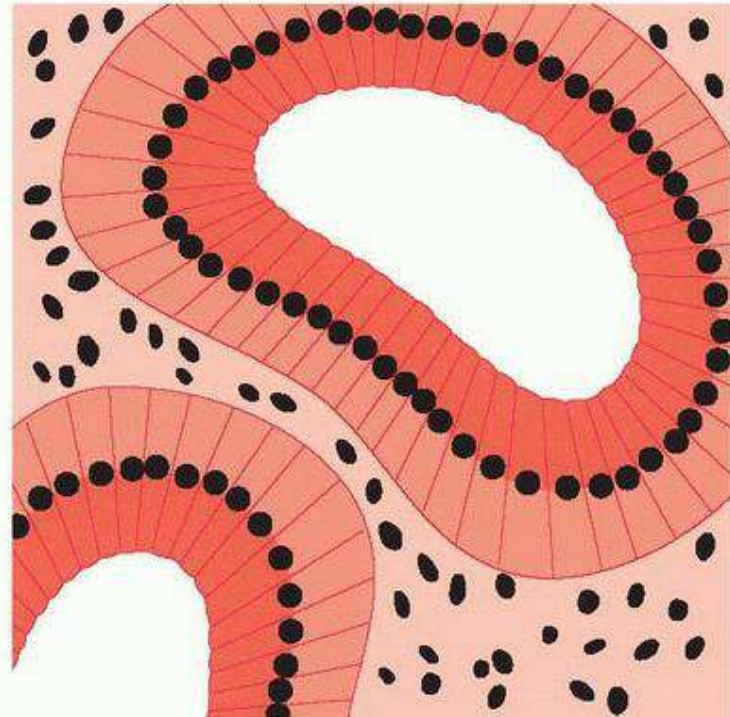
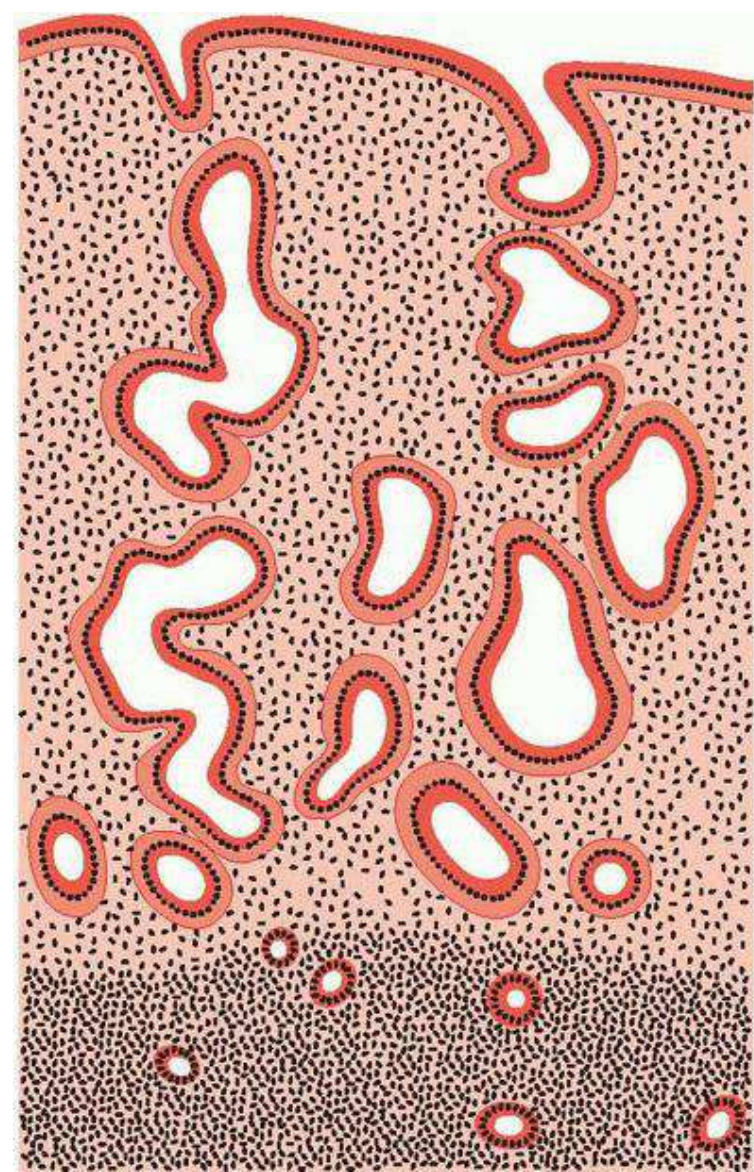
En todo momento, hay en el endometrio un gran número de células derivadas de la médula ósea, como linfocitos y macrófagos, distribuidos difusamente por el estroma.



Fase proliferativa precoz
Herramientas de imágenes



Fase proliferativa tardía
Herramientas de imágenes



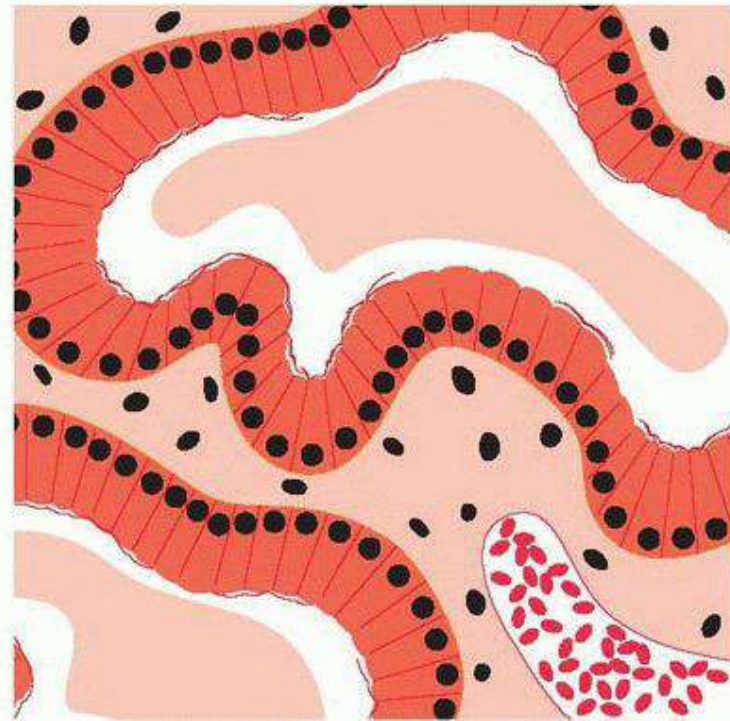
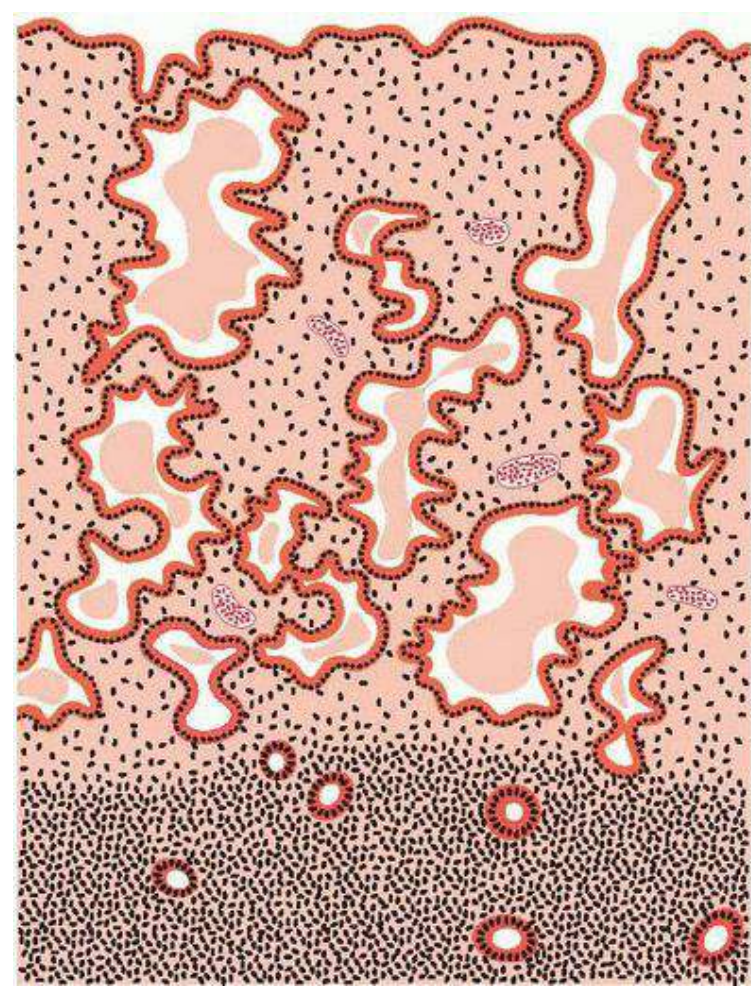
Fase secretora precoz
Herramientas de imágenes

Fase secretora

Después de la ovulación, el endometrio muestra una reacción combinada frente a la actividad de los estrógenos y la progesterona. Ahora llama más la atención la altura total del endometrio, que se mantiene fija en el nivel preovulatorio (5-6 mm) a pesar de que persiste la disponibilidad de estrógenos. La proliferación epitelial cesa 3 días después de la ovulación¹⁹. Esta limitación o inhibición parece estar inducida por la progesterona. La limitación del crecimiento se asocia al declive de las mitosis y la síntesis de ADN, que se deben significativamente a la interferencia de la progesterona en la expresión del receptor estrogénico y la estimulación por progesterona de la 17 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa y de la sulfotransferasa, que convierten el estradiol en sulfato de estrona (que se excreta con rapidez de la célula)^{20,21}. Además, los estrógenos estimulan muchos oncogenes que, probablemente, intervienen en el crecimiento inducido por los estrógenos. La progesterona antagoniza su acción inhibiendo la transcripción mediada por estrógenos del ARNm²².

Los componentes individuales del tejido siguen creciendo, pero al estar limitados a una estructura fija se induce una tortuosidad progresiva de las glándulas y se intensifica el enrollamiento de los vasos en espiral. Los acontecimientos secretores que se producen en las células glandulares, con progresión de vacuolas desde la zona intracelular a la intraluminal, se conocen bien y tienen lugar en un intervalo de 7 días después de la ovulación. Al finalizar estos acontecimientos, las glándulas parecen agotadas, las luces tortuosas están distendidas y las superficies celulares individuales se fragmentan con un aspecto en dientes de sierra. El estroma es cada vez más edematoso y los vasos espirales son prominentes y se enrollan densamente.

El primer signo histológico de que se ha producido la ovulación es la aparición de vacuolas intracitoplásmicas subnucleares de glucógeno en el epitelio glandular en los días 17-18 del ciclo.



Fase secretora tardía
Herramientas de imágenes

En las células glandulares aparecen mitocondrias gigantes y el «sistema del canal nucleolar». Este sistema tiene un aspecto singular debido a la progesterona, con pliegues de las membranas nucleares hacia el interior. Los componentes individuales del tejido siguen creciendo, pero al estar limitados a una estructura fija se provoca una tortuosidad progresiva de las glándulas y se intensifica el enrollamiento de los vasos en espiral. Poco después de estas alteraciones estructurales se produce la secreción activa de glucoproteínas y péptidos en la cavidad endometrial. La trasudación de plasma también contribuye a estas secreciones endometriales. De la circulación se obtienen inmunoglobulinas importantes que se liberan en la cavidad endometrial mediante proteínas de unión producidas por las células epiteliales. La concentración secretora máxima se alcanza 7 días después del pico de gonadotropinas que se produce en la mitad del ciclo, coincidiendo con el momento de la implantación del blastocisto.

Fase de implantación

Entre los días 7 y 13 después de la ovulación (días 21-27 del ciclo) se producen cambios significativos en el endometrio. Al inicio de este período, las glándulas secretoras tortuosas distendidas eran más prominentes, con escaso estroma interpuesto. Trece días después de la ovulación, el endometrio se ha diferenciado en tres zonas distintas. Algo menos de la cuarta parte de tejido corresponde a la capa basal no modificada, que se nutre por los vasos rectos y está rodeada por un estroma fusiforme indiferente. La porción media del endometrio (aproximadamente el 50% del total) es el **estrato esponjoso**, a modo de encaje, formado por un estroma edematoso laxo con vasos espirales sumamente enrollados pero ubicuos y cintas glandulares dilatadas y agotadas. Recubriendo la capa esponjosa se encuentra la capa superficial del endometrio (aproximadamente el 25 % de su altura), denominada **estrato compacto**. En este caso, la característica histológica destacada es la célula del estroma, que se ha convertido en una célula grande y polihédrica. En su expansión citoplásmica, una célula limita con otra formando una capa maciza y estructuralmente compacta. Los cuellos de las glándulas que atraviesan este segmento están comprimidos y son menos prominentes. Los capilares subepiteliales y los vasos espirales están ingurgitados.

En el momento de la implantación, en los días 21-22 del ciclo, la característica morfológica predominante es el edema del estroma endometrial. Este cambio puede ser secundario al incremento de la producción de prostaglandinas y factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) mediada por estrógenos y progesterona en el endometrio. Los receptores de los esteroides sexuales se encuentran en las paredes musculares de los vasos sanguíneos del endometrio y el sistema enzimático necesario para la síntesis de prostaglandinas se encuentra en las paredes musculares y en el endotelio de las arteriolas del endometrio. Las mitosis se ven primero en las células endoteliales en el día 22 del ciclo. La proliferación vascular provoca el enrollamiento de los vasos espirales, una respuesta a los

esteroides sexuales, a las prostaglandinas y a los factores autocrinos y paracrinos producidos en respuesta a los estrógenos y la progesterona.

Durante la fase secretora aparecen las denominadas células K (Körnchenzellen), que alcanzan su concentración máxima en el primer trimestre del embarazo. Se trata de granulocitos que tienen una función inmunoprotectora durante la implantación y la creación de la placenta. Se localizan en las zonas perivasculares y se cree que proceden de la sangre. Hacia el día 26-27, el estroma endometrial está infiltrado por leucocitos polimorfonucleares extravasados. La mayoría de los leucocitos son macrófagos y células citolíticas, supuestamente implicadas en el proceso del desprendimiento del endometrio y la menstruación. El aspecto y la función de estas células están regulados por la compleja matriz de péptidos y citocinas en el endometrio, en respuesta a la señalización hormonal.

Se está estableciendo el patrón de expresión génica en el endometrio durante el ciclo menstrual, centrándose en la ventana de implantación²³⁻²⁵. Como era de esperar, el análisis de micromatrices revela un patrón cambiante de la expresión génica que se correlaciona con cada etapa hormonal y morfológica del ciclo menstrual endometrial²⁶. Finalmente, esto ofrecerá un cuadro más amplio, con la firma génica de cada hecho en la regulación de la progesterona y los estrógenos en el endometrio. Se identificarán los factores de crecimiento reguladores, las citocinas y las hormonas peptídicas esenciales para la implantación.

Las células del estroma endometrial responden a las señales hormonales, sintetizan prostaglandinas y, cuando se transforman en células de la decidua, producen un gran número de sustancias, entre ellas la prolactina, la relaxina, la renina, factores de crecimiento insulinoideos (IGF) y proteínas fijadoras de factores de crecimiento insulinoideos (IGFBP). Se pensaba al principio que las células del estroma endometrial, los progenitores de las células de la decidua, derivaban de la médula ósea (de las células que invaden el endometrio), pero actualmente se considera que proceden de las células progenitoras primitivas del mesénquima uterino²⁷.

El proceso de decidualización comienza en la fase lútea, bajo la influencia de la progesterona, y está mediado por factores autocrinos y paracrinos. En los días 22-23 del ciclo se pueden identificar las células predeciduales, rodeando inicialmente los vasos sanguíneos y caracterizadas por aumento de tamaño del núcleo celular, incremento de la actividad mitótica y formación de una membrana basal. La decidua, que deriva de las células del estroma, se convierte en un tejido estructural y bioquímico importante para el embarazo. Las células de la decidua controlan la naturaleza invasiva del trofoblasto, y los productos de la decidua tienen funciones autocrinas y paracrinas en los tejidos fetales y maternos.

Lockwood y sus colaboradores asignan una función esencial a las células deciduales tanto en el proceso de la hemorragia endometrial (menstruación) como en el proceso de hemostasia endometrial (implantación y creación de la placenta)²⁸⁻³⁰. La implantación requiere que se produzca la hemostasia endometrial y es necesario que el útero materno aplique mecanismos de resistencia a la invasión. La inhibición de la hemorragia endometrial se puede atribuir, en un grado significativo, a cambios apropiados en factores esenciales como consecuencia de la decidualización, por ejemplo, concentraciones menores de activador del plasminógeno, menor expresión de las enzimas que degradan la matriz extracelular del estroma (como las metaloproteinasas) y aumento de las concentraciones del inhibidor 1 del activador del plasminógeno. Sin embargo, la desaparición del soporte de los estrógenos y la progesterona induce cambios en direcciones opuestas, lo que es compatible con el desprendimiento del endometrio.

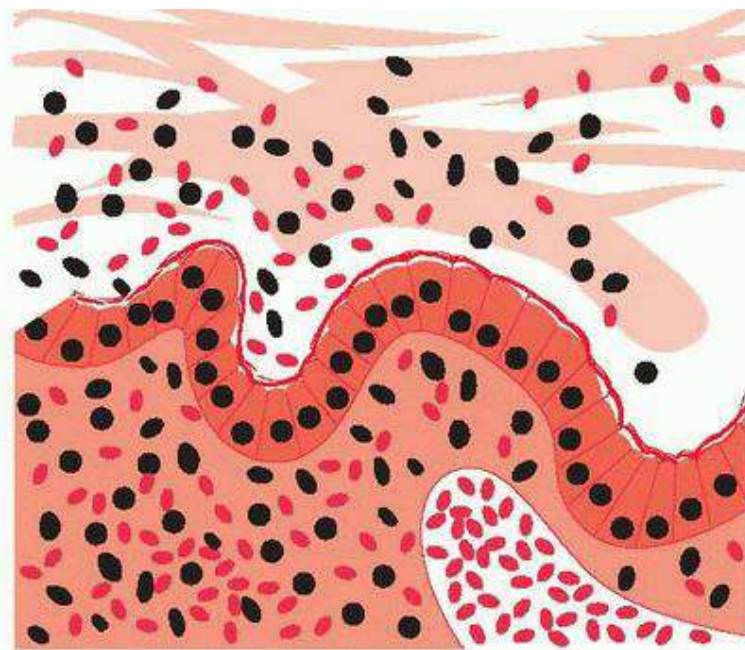
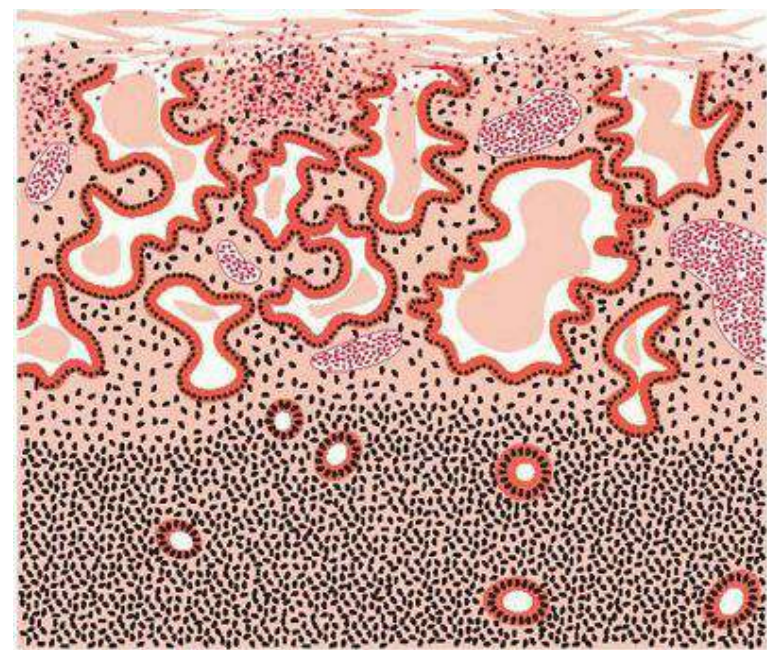
Fase de descamación endometrial

La transformación predecidual ha formado la capa «compacta» en la parte superior de la capa funcional hacia el día 25 (3 días antes de la menstruación). Si no se producen la fecundación y la implantación, y por lo tanto no existen cantidades suficientes de gonadotropina coriónica humana procedente del trofoblasto, se completa el ciclo de vida del cuerpo lúteo, que es limitada, y desaparecen las concentraciones de estrógenos y progesterona.

La desaparición de estas hormonas inicia importantes sucesos en el endometrio: reacciones vasomotoras, el proceso de apoptosis, pérdida tisular y, por último, la menstruación. El efecto inmediato más destacado de esta desaparición de las hormonas es una moderada disminución de la altura del tejido con respuestas vasomotoras importantes de las arteriolas espirales. El concepto clásico de la secuencia vascular se elaboró a partir de observaciones directas del endometrio del macaco de India trasplantado a la cámara anterior del ojo^{7,8}. Al disminuir la altura, disminuía el flujo sanguíneo dentro de los vasos espirales, se reducía el drenaje venoso y se producía vasodilatación. Después, las arteriolas espirales sufrían vasoconstricción y relajación rítmicas. Cada espasmo sucesivo era más prolongado y profundo hasta provocar, finalmente, la palidez del endometrio. Por lo tanto, se propuso que estas reacciones inducían la menstruación a causa de la estasis y la isquemia endometriales causadas por la vasoconstricción de las arteriolas espirales. Un nuevo modelo de menstruación, que se expone en el capítulo 15, destaca la autodigestión enzimática de la capa funcional del endometrio y su plexo capilar.

En la primera mitad de la fase secretora, la fosfatasa ácida y potentes enzimas líticas están confinadas en los lisosomas. Su liberación se inhibe cuando se produce la estabilización de las membranas lisosómicas por la progesterona. Cuando desaparecen las concentraciones de estrógenos y progesterona, las membranas lisosómicas no se mantienen y se liberan las enzimas hacia el citoplasma de las células

epiteliales, del estroma y endoteliales y, finalmente, hacia el espacio intercelular. Estas enzimas activas digieren sus límites celulares, provocando la liberación de prostaglandinas, la extravasación de eritrocitos, la necrosis tisular y la trombosis vascular. Este proceso es una **apoptosis** (muerte celular programada, caracterizada por un patrón morfológico específico que conlleva la disminución del volumen celular y la condensación de la cromatina, culminando en la fragmentación celular) mediada por citocinas³¹. Un paso importante en esta degradación es la disolución de la adhesión intercelular por proteínas fundamentales. Para la unión de las células epiteliales endometriales se utilizan proteínas transmembrana, las **cadherinas**, que enlazan las células entre sí y se unen intracelularmente a las cateninas que se unen a los filamentos de actina³².



Menstruación
Herramientas de imágenes

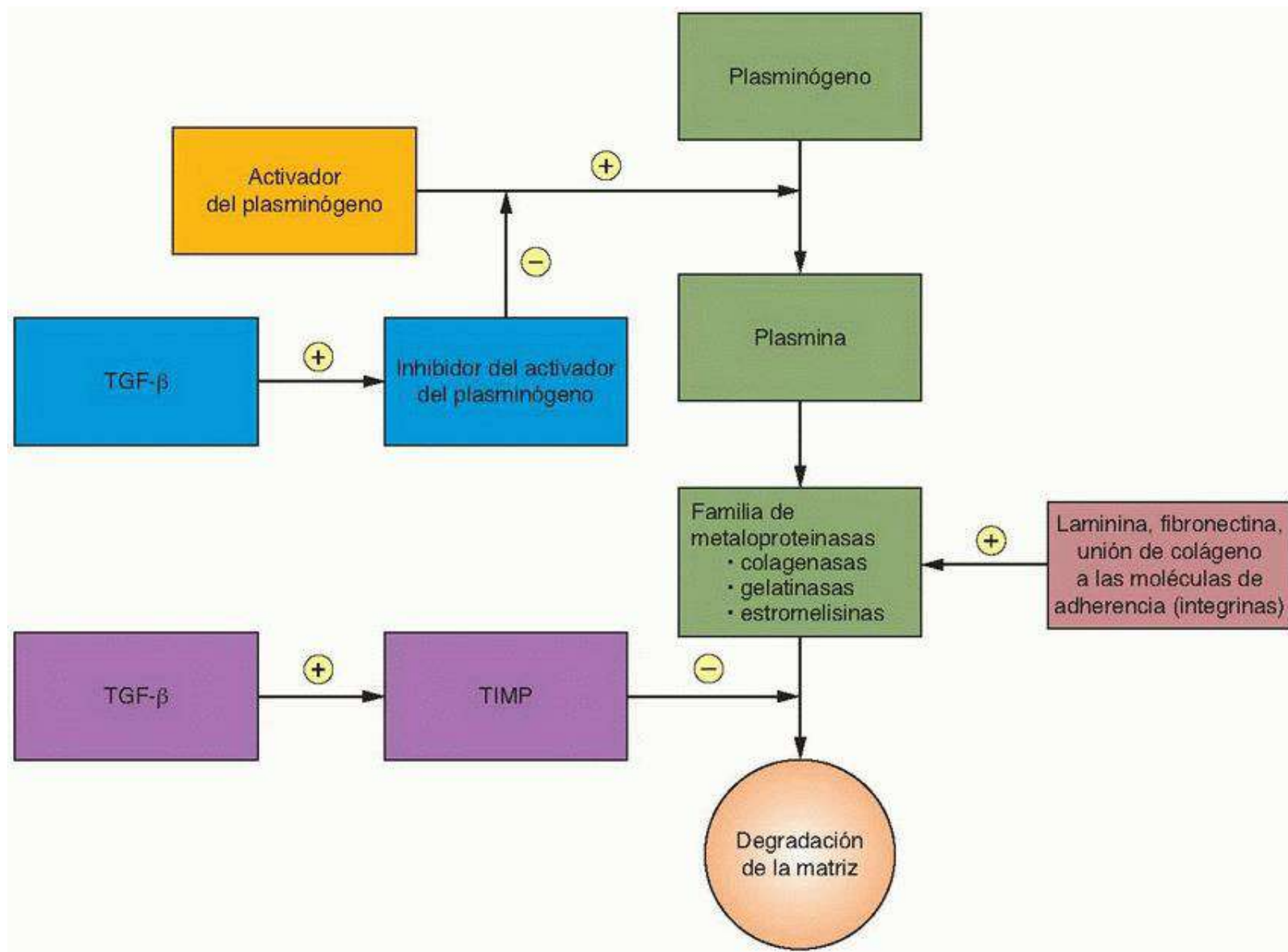
En el desprendimiento del tejido endometrial también participa una familia de enzimas, las metaloproteinasas de matriz, que degradan componentes (entre ellos, colágenos, gelatinas, fibronectina y laminina) de la matriz extracelular y de la membrana basal^{33,34}. Las metaloproteinasas comprenden colagenasas, que degradan los colágenos intersticiales y de la membrana basal, gelatinasas, que degradan aun más los colágenos, y estromelinasas, que degradan la fibronectina, la laminina y las glucoproteínas. La expresión de las metaloproteinasas en las células del estroma endometrial humano sigue un patrón que está relacionado con el ciclo menstrual, lo que indica que la respuesta a los esteroides sexuales forma parte del crecimiento y remodelado del endometrio, con un importante incremento de la fase secretora tardía y del endometrio menstrual precoz³⁵. La desaparición de la progesterona de las células endometriales aumenta la producción de VEGF e induce la secreción de metaloproteinasas de la matriz, probablemente a partir tanto de las células del estroma endometrial como de los leucocitos, y después se produce la degradación irreversible de las membranas celulares y la disolución de la matriz extracelular³⁶⁻³⁸. Hablando con propiedad, la expresión de esta enzima aumenta en el endometrio decidualizado de la fase secretora tardía, cuando disminuyen las concentraciones de progesterona. Cuando continúa la secreción de progesterona al inicio del embarazo, se mantiene la decidua y se inhibe la expresión de metaloproteinasas, en un mecanismo que está mediado por el factor de crecimiento transformador β (TGF- β)³⁹. En un ciclo sin gestación la expresión de las metaloproteinasas se suprime después de la menstruación, probablemente cuando aumentan las concentraciones de estrógenos.

La actividad de las metaloproteinasas está limitada por inhibidores tisulares específicos denominados TIMP⁴⁰, y para el éxito de la implantación es importante que se mantenga un equilibrio entre las metaloproteinasas y la actividad de los TIMP. Por lo tanto, la desaparición de la progesterona puede causar la degradación del endometrio por un mecanismo que es independiente de los acontecimientos vasculares (específicamente, de la isquemia), un mecanismo en el que intervienen citocinas³¹. Durante la hemorragia, tanto si es normal como anómala, se aprecian signos de la activación de genes específicos en el endometrio, uno de los cuales tiene las características estructurales de la familia del TGF- β ⁴¹.

Numerosos datos apoyan la participación importante de una citocina, el factor de necrosis tumoral α (TNF- α), en la menstruación³¹. Se trata de una proteína transmembrana cuyo receptor pertenece a la familia de factores de crecimiento nerviosos/TNF que induce señales de apoptosis. El cambio fundamental es un aumento de la secreción, ya que la secreción del TNF- α por las células endometriales alcanza su máximo en la menstruación, si bien no se producen cambios cíclicos en el contenido de receptores. El TNF- α inhibe la proliferación endometrial e induce apoptosis; esta citocina provoca la pérdida de las proteínas de adhesión (el complejo cadherina-catenina-actina) e

induce la disolución intercelular. Además de su acción sobre las células endometriales, el TNF- α también provoca daños en el endotelio vascular.

La desaparición de la progesterona también se asocia a un aumento de la concentración del receptor del factor de crecimiento del endotelio vascular en las células del estroma de las capas de endometrio destinadas a desprenderse⁴². Aunque el sistema del factor de crecimiento del endotelio vascular suele participar en la angiogénesis, en este caso estos factores intervienen en la preparación de la hemorragia menstrual, influyendo tal vez en la expresión de las metaloproteinasas de la matriz (MPM). Los genes del endometrio que carecen de elementos de respuesta clásicos a esteroides responden a los esteroides sexuales utilizando una familia de proteínas (la familia Sp) que media en la actividad esteroidea en la fase de transcripción (actuando de un modo similar a los receptores esteroideos). Estas proteínas, inducidas por la progesterona en las células del estroma (deciduales) y epiteliales, pueden activar el factor tisular, el inhibidor del activador del plasminógeno de tipo 1 (PAI-1), la proteína fijadora de IGF-I, la uteroglobina y la uteroferrina. El factor tisular participa en el mecanismo de coagulación que mantiene la hemostasia. La uteroglobina es una proteína pequeña que se expresa en las células epiteliales endometriales⁴³ y cuya función fisiológica es incierta. La uteroglobina se une con gran afinidad a los progestágenos y puede desempeñar un papel en la inmunodepresión. Los estrógenos estimulan la expresión del gen de uteroglobina y la progesterona potencia esta respuesta. El endometrio humano puede secretar β -endorfina, otro candidato más a participar en los acontecimientos inmunológicos del endometrio, y tanto los estrógenos como los glucocorticoides inhiben su liberación⁴⁴.



Herramientas de imágenes

Por último, hay una pérdida considerable como consecuencia de la diapédesis y, finalmente, se produce una hemorragia intersticial por la rotura de las arteriolas y capilares de la superficie. Los leucocitos migran a través de las paredes capilares y al principio permanecen adyacentes a los vasos, pero luego se extienden por todo el estroma. Añaden importantes citocinas, quimiocinas y enzimas reguladoras que participan en la degradación de la matriz extracelular. Durante los cambios vasomotres arteriulares, escapan eritrocitos hacia el

espacio intersticial. También aparecen tapones de trombina y plaquetas en los vasos superficiales. El contenido de prostaglandina ($\text{PGF}_{2\alpha}$ y PGE_2) en el endometrio secretor alcanza sus niveles más altos en el momento de la menstruación. Se cree que la vasoconstricción y las contracciones del miometrio asociadas a los acontecimientos menstruales están reguladas significativamente por las prostaglandinas de las células perivasculares y la endotelina 1, un potente vasoconstrictor, derivado de las células deciduales del estroma.

A medida que avanzan la isquemia y el debilitamiento, se va fragmentando la membrana de unión continua, y la sangre intercelular pasa hacia la cavidad endometrial. En las zonas intravasculares anteriores de la superficie descamada se forman nuevos tapones de trombina-plaquetas, lo que limita la pérdida de sangre. Si hay pocas plaquetas o si la formación del tapón hemostático no es la adecuada, la pérdida de sangre es mayor. La hemorragia menstrual depende de la activación de la coagulación y la fibrinólisis. La fibrinólisis es consecuencia, principalmente, de la acción de una enzima potente, la plasmina, que se forma a partir de su precursor inactivo, el plasminógeno. El factor tisular (FT) de las células del estroma endometrial y los activadores e inhibidores del plasminógeno participan en el equilibrio de este proceso. El FT estimula la coagulación, uniéndose inicialmente al factor VII. La expresión del FT y del PAI-1 acompaña a la decidualización, y las concentraciones de estos factores pueden determinar la magnitud de la hemorragia^{30,45}. En particular, el PAI-1 tiene una importante acción limitante sobre la fibrinólisis y la actividad proteolítica⁴⁶. La pérdida de sangre también está controlada por la constricción de las arterias espirales, mediada por las células perivasculares, es decir, los miofibroblastos que rodean las arterias espirales⁴⁷. Estas células responden a la desaparición de progesterona mediante la expresión de prostaglandinas, citocinas y MPM, lo que causa no sólo vasoconstricción y vasodilatación, sino también la modulación de la entrada de leucocitos (una importante fuente adicional de metaloproteinasas) en el endometrio. En los problemas relacionados con el sangrado menstrual también es probable que tengan importancia las alteraciones del crecimiento y función de las células perivasculares.

**Concentraciones altas
de progesterona**



**Crecimiento perivascular
y decidualización**



**Supresión de prostaglandinas,
citocinas y expresión de MPM**

**Desaparición
de la progesterona**



**Expresión del VEGF,
prostaglandinas y citocinas**



**Vasoconstricción,
vasodilatación, infiltración
de leucocitos y aumento
en las MPM**

Herramientas de imágenes

La progresiva degradación enzimática del endometrio altera el sistema vascular venoso y capilar bajo la superficie, causando hemorragia y paso de la sangre a la cavidad endometrial. Se produce una degradación isquémica adicional con necrosis celular y defectos en los vasos, que aumenta el sangrado menstrual. La degeneración se extiende hasta la capa funcional más profunda, donde la rotura de las arteriolas basales contribuye a la hemorragia. Existe un punto natural de escisión entre la capa basal y la esponjosa, y una vez roto, el estroma laxo, vascular y edematoso de la esponjosa se descama y se colapsa. El proceso se inicia en el fondo y se extiende inexorablemente por todo el útero. Al final, se forma el endometrio menstrual denso, superficial y desinflado típico. En las 13 h siguientes disminuye la altura del endometrio, de 4 a 1,25 mm¹³. El flujo menstrual se interrumpe como consecuencia de los efectos combinados de la vasoconstricción prolongada de las arterias radiales y de las arterias espirales en la capa basal, del colapso del tejido, la estasis vascular y la «curación» inducida por los estrógenos. Al contrario de lo que sucede con la hemorragia puerperal, las contracciones del miometrio no son importantes para el control del sangrado menstrual, mientras que la generación de trombina en el endometrio basal en

respuesta a la extravasación de sangre sí es esencial para la hemostasia. La trombina favorece la generación de fibrina, la activación de las plaquetas y de los factores de coagulación, y la angiogénesis.

El endometrio basal se mantiene durante la menstruación, y la reparación comienza a partir de esta capa. Este endometrio está protegido de las enzimas líticas del líquido menstrual mediante una capa de moco con hidratos de carbono que son secretados desde las células glandulares y estromales⁴⁸.

Menstruación normal

Aproximadamente el 50% de los restos menstruales se expulsan en las primeras 24 h de emisión del flujo menstrual. El líquido menstrual está formado por la capa funcional autolisada, un exudado inflamatorio, eritrocitos y enzimas proteolíticas (al menos una de las cuales, la plasmina, lisa los coágulos de fibrina a medida que se van formando). La gran actividad fibrinolítica acelera el vaciamiento del útero por la licuefacción del tejido y la fibrina. Si la velocidad de flujo es grande, la coagulación puede y debe producirse.

La mayoría de las mujeres (90%) tiene ciclos menstruales con un intervalo de 24 a 35 días (cap. 6)^{49,50}. Después de la menarquia, transcurren 5-7 años en los que va aumentando la regularidad a medida que los ciclos se acortan hasta alcanzar el patrón habitual de la edad reproductora. Al llegar a la quinta década de la vida, los ciclos comienzan a alargarse otra vez. La duración habitual del flujo es de 4-6 días, pero en muchas mujeres es de tan solo dos días o incluso de hasta 8 días. El volumen normal de la pérdida de sangre menstrual es de 30 ml y se considera irregular una pérdida mayor de 80 ml. Las características y definiciones de flujo menstrual normal y anómalo se exponen con detalle en el capítulo 15.

Volver al principio

Teoría teleológica de los acontecimientos endometriales y menstruales

La menstruación es un fenómeno muy reciente en la línea evolutiva. Existe en muy pocas especies, incluso entre los animales vivíparos. Rock y cols.⁵¹ plantearon, hace muchos años, una visión teleológica inmutable de los episodios menstruales, cuya premisa básica es que cada ciclo endometrial tiene, como único objetivo, proporcionar el soporte nutricional al primer embrión. Si no cumple este objetivo, se elimina de forma ordenada el tejido no utilizado, que se renueva rápidamente para esperar a otro ciclo que tenga más éxito.

El óvulo debe fecundarse en las 12-24 h siguientes a la ovulación. Durante los 4 días siguientes, se mantiene libre en el interior de la luz de la trompa, utilizando los líquidos y los cúmulos de células residuales para obtener la nutrición y la energía necesarias para la división celular inicial. Después de esta estancia, la bola sólida de células (mórula), que es el embrión, abandona la trompa y entra en la cavidad uterina, donde sigue libre 2-3 días pero manteniendo una existencia activa. Por fortuna, en este momento las secreciones de las glándulas endometriales han llenado ya la cavidad y mantienen al embrión bañado en nutrientes. Éste es el primero de una larga serie de sucesos cuidadosamente sincronizados que caracterizan la relación entre el producto de la concepción y el endometrio. Seis días después de la ovulación, el embrión (ahora, un blastocisto) está listo para su inserción e implantación. En este momento, se encuentra con un recubrimiento endometrial que tiene una profundidad, vascularización y riqueza nutricional suficientes para mantener los importantes fenómenos de la placentación precoz que se producen a continuación. Justo por debajo del recubrimiento epitelial se ha formado un rico plexo capilar que está disponible para la creación de la superficie de contacto trofoblasto-sangre materna. Más tarde, la zona compacta circundante, que va ocupando cada vez más el endometrio, aporta un soporte robusto que mantiene la estructura del endometrio a pesar de la penetración invasiva del trofoblasto en crecimiento.

Si no aparece gonadotropina coriónica humana, se producen los cambios vasomotores asociados a la desaparición de estrógenos y progesterona y aparecerá la menstruación, a pesar de que las reacciones tisulares hayan sido las adecuadas. No obstante, no se pierde todo el tejido y, en cualquier caso, siempre queda una capa basal residual que permite el nuevo crecimiento con estrógenos en un proceso relativamente rápido. En efecto, aunque persista la menstruación, se puede observar una regeneración precoz. En cuanto se produce la maduración de un folículo (tan sólo en 10 días), el endometrio está listo otra vez para realizar su función reproductora.

Volver al principio

El útero es un órgano endocrino

El útero es una estructura dinámica que no sólo responde y cambia de una forma sensible a las señales hormonales clásicas (los acontecimientos endocrinos del ciclo menstrual), sino que también está compuesto por tejidos complejos, con funciones autocrinas y paracrinas importantes que actúan en el útero y también en los tejidos contiguos de la unidad fetoplacentaria durante el embarazo. El componente más dinámico del útero es el endometrio.

Productos endometriales

El endometrio secreta muchas sustancias cuyas funciones (y relaciones) plantean un importante reto investigador⁵². Además de crear un medio nutritivo de soporte para el embrión inicial, el endometrio tiene una importante función en la inhibición de la respuesta inmunitaria en el útero gestante. Se desconocen los mecanismos que controlan la respuesta inmunitaria de las células deciduales, pero, indudablemente, hay una influencia hormonal importante.

En un tejido que experimenta una degeneración cíclica no sorprende la presencia de la familia de las citocinas, que participa en las respuestas inflamatorias e inmunitarias. Las interleucinas estimulan la producción de prostaglandinas y de otras citocinas⁵³. El factor 1 estimulador de colonias es una citocina que influye en la proliferación celular y en la presencia de macrófagos. Los linfocitos T activados producen interferón γ , que inhibe la proliferación del epitelio del endometrio. El factor inhibidor de la leucemia (LIF) se expresa en respuesta a varias citocinas y factores de crecimiento. Al igual que las interleucinas, el LIF es más abundante durante la fase secretora, dominada por la progesterona, y al inicio de la decidua, y participa en la implantación del embrión^{54,55}. En el endometrio se encuentra la expresión génica del factor de necrosis tumoral α (TNF- α), cuya actividad aumenta durante la fase proliferativa, disminuye al comienzo de la fase secretora y aumenta otra vez a mitad de la fase secretora⁵⁶. El TNF- α influye de varias formas en el crecimiento celular.

<i>Lípidos</i>	<i>Citocinas</i>	<i>Péptidos</i>
Prostaglandinas	Interleucina 1 α	Prolactina
Tromboxanos	Interleucina 1 β	Relaxina
Leucotrienos	Interleucina 6	Prorrenina y renina
	Interferón γ	Endorfina
	Factor estimulador de colonias 1	Endotelina 1
	Factor de necrosis tumoral α	Corticoliberina
	Factor inhibidor de la leucemia	Fibronectina
		Uteroglobina
		Lipocortina 1
		Proteína similar a la hormona paratiroidea
		Integrinas
		Receptor del factor de crecimiento epidémico
		EGF

EGF de unión a la heparina

TGF α

Familia del factor de crecimiento insulinoide

IGF-I

IGF-II

IGFBP 1-6

Familia del factor transformador de crecimiento β

Activinas

Inhibinas

Folistatina

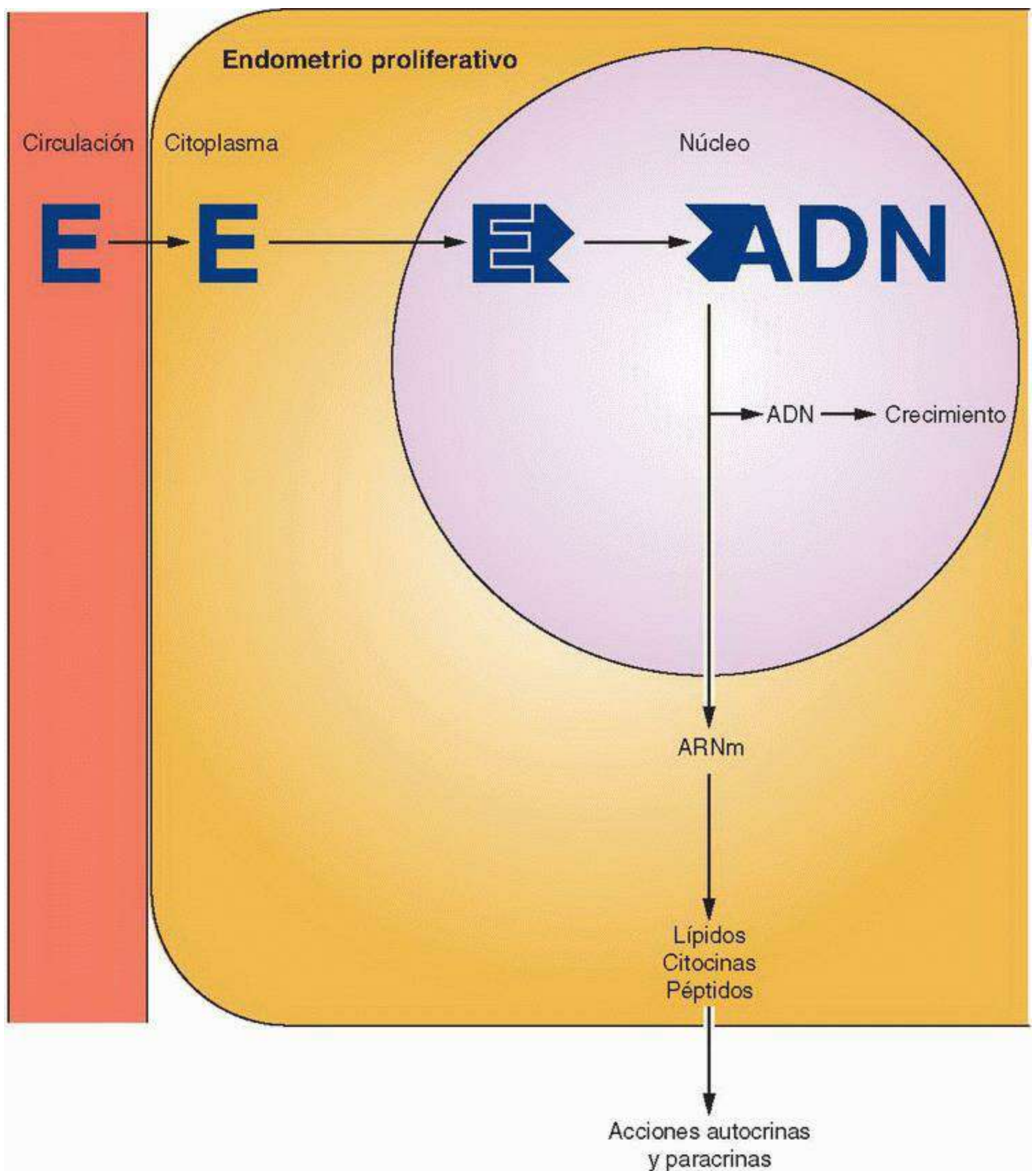
Factor de crecimiento derivado de las plaquetas

Factor de crecimiento fibroblástico

Factor de crecimiento del endotelio vascular

Gonadolibarina (GnRH)

Los factores de crecimiento son péptidos que se unen a receptores específicos de la membrana celular e inician vías de señalización intracelular. Como los factores de crecimiento son potentes mitógenos, no sorprende que la fase folicular del ciclo, que se asocia a actividad proliferativa en el endometrio, esté caracterizada por alteraciones muy importantes de los factores de crecimiento. Los estrógenos estimulan la expresión génica del factor de crecimiento epidérmico (EGF) (y de su receptor) y la producción del factor de crecimiento insulinoide (IGF). A su vez, el EGF provoca acciones de tipo estrogénico al interactuar con el mecanismo del receptor estrogénico⁵⁷. El EGF, un mitógeno potente, se encuentra en el estroma endometrial y en las células epiteliales durante la fase folicular del ciclo y en las células del estroma durante la fase lútea⁵⁸. El factor transformador de crecimiento α (TGF- α) y el EGF utilizan el mismo receptor y son mediadores importantes del crecimiento del endometrio mediado por estrógenos. Las concentraciones de TGF- α alcanzan su máximo a mitad del ciclo, al contrario que las del EGF, que son relativamente estables y no cíclicas⁵⁹⁻⁶¹. El factor de crecimiento derivado de las plaquetas es un mitógeno potente localizado en las células del estroma.



Los factores de crecimiento insulinoide promueven la mitosis y la diferenciación celulares. Se expresan en una pauta controlada por los estrógenos y la progesterona. El IGF-I predomina en la fase proliferativa y en los inicios del endometrio secretor, y el IGF-II aparece entre la parte media y el final de la fase secretora y persiste en la fase inicial de la decidua⁶². La expresión del IGF-I endometrial se correlaciona con las concentraciones circulantes de estrógenos durante el ciclo menstrual⁶³, lo que indica que su síntesis está regulada por estrógenos e interviene en el crecimiento del endometrio inducido por estas hormonas, mientras que el IGF-II participa en la diferenciación de la respuesta a la progesterona. En estudios realizados con monos, se ha observado que el IGF-I es el principal regulador del crecimiento del miometrio en respuesta a los estrógenos y también a la combinación de estrógenos y progesterona⁶⁴.

Como en cualquier otra parte del organismo, la actividad del IGF en el miometrio está regulada por proteínas fijadoras de IGF que responden a los esteroides sexuales de distinta forma; la IGFBP-2 actúa en paralelo a la respuesta del IGF-I, mientras que la IGFBP-3

disminuye en el músculo pero aumenta en el endotelio vascular en presencia de estrógenos⁶⁵. La IGFBP-4 y la IGFBP-5 responden a los estrógenos pero no se afectan por la adición de progesterona. Como se verá más adelante, la IGFBP-1 es un producto importante del endometrio decidualizado.

La gonadolibarina (GnRH) está presente en el endometrio, especialmente en el endometrio secretor y en la decidua⁶⁶. En las células de la decidua humana, la GnRH aumenta la expresión de las metaloproteinasas de la matriz, lo que indica su participación en la regulación de las enzimas que intervienen en la implantación⁶⁷. Al igual que todas estas moléculas, la GnRH participa en las vías de señalización asociadas a la proliferación y la degradación celular, interactuando con factores de adhesión como integrinas, enzimas y sustancias angiogénicas⁶⁸.

El músculo liso miometrial humano y las células del estroma endometrial expresan el ARNm de la proteína similar a la hormona paratiroidea, cuya función se desconoce⁶⁹. El factor transformador de crecimiento β (TGF- β) estimula la producción de esta proteína. La producción de TGF- β es mayor en la fase secretora y puede inhibir la proliferación celular al aumentar la síntesis de la IGFBP-3.

Las prostaglandinas se producen tanto en las células epiteliales como en las del estroma, y el contenido de prostaglandinas en el endometrio alcanza su máximo al final de la fase secretora del mismo. La prostaglandina predominante producida por el endometrio es la prostaglandina $F_{2\alpha}$, un estímulo potente para las contracciones del miometrio⁷⁰. La producción endometrial de prostaglandinas disminuye considerablemente después de la implantación, lo que indica la presencia de un mecanismo activo para la supresión⁷¹. La producción de prostaglandinas requiere el apoyo de los estrógenos, pero el aumento de la producción en el endometrio secretor indica potenciación por la progesterona, mientras que la desaparición brusca de esta última favorece un aumento adicional⁷⁰. Las células del estroma endometrial producen prostaciclina y tromboxano en respuesta a los estrógenos, una respuesta que puede bloquearse con progestágenos⁷². El miometrio genera principalmente prostaciclina, utilizando los precursores procedentes del endometrio. Sin embargo, en las células del miometrio humano hay receptores para todos los miembros de la familia de las prostaglandinas, y la contracción del miometrio es una consecuencia importante de la acción de la prostaglandina $F_{2\alpha}$ ⁷³.

El tromboxano se sintetiza en los tejidos uterinos. La expresión génica de la tromboxano sintasa y del receptor del tromboxano se puede identificar en las glándulas endometriales, las células del estroma, el músculo liso miometrial y los vasos sanguíneos uterinos⁷⁴. El tromboxano A_2 es un potente vasoconstrictor y estimulador de las células del músculo liso. Debido a su rápido metabolismo, su acción se limita a actividades autocrinas y paracrinas.

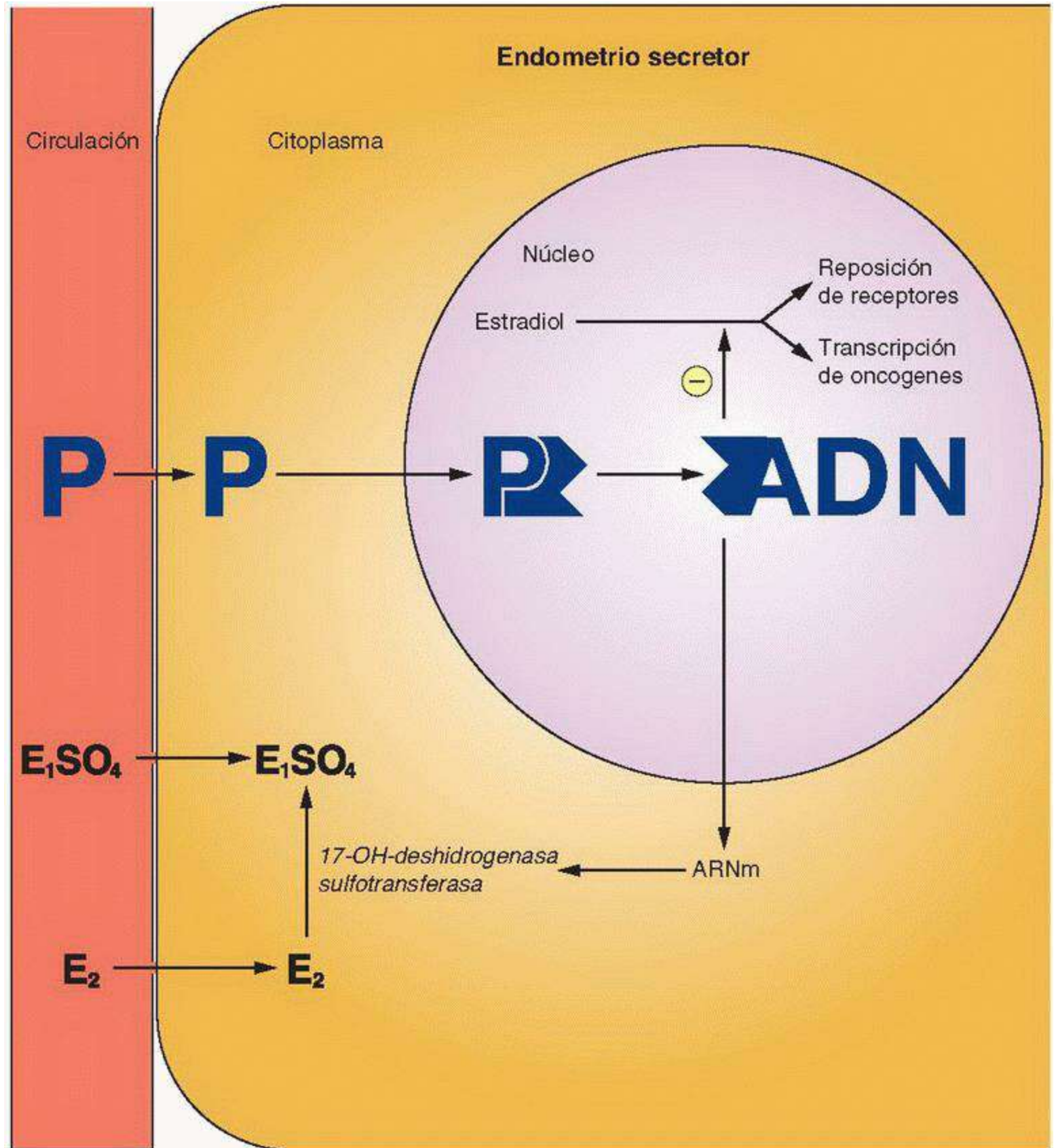
Las mujeres que tienen un sangrado menstrual excesivo presentan alteraciones en la producción normal de prostaglandinas. Por este motivo, se puede lograr una reducción eficaz de la pérdida menstrual si se utiliza alguno de los antiinflamatorios no esteroideos que inhiben la síntesis de prostaglandinas. Estos fármacos también son eficaces en el tratamiento de la dismenorrea mediada por prostaglandinas.

La fibronectina y la laminina son sustancias de la matriz extracelular secretadas por las células del estroma endometrial en respuesta a la progesterona⁷⁵. Estas proteínas son moléculas de adhesión importantes durante la implantación. Las integrinas son una familia de glucoproteínas que actúan como receptores de proteínas como colágeno, fibronectina y laminina. Las integrinas se expresan abundantemente en el endometrio y son importantes para las interacciones intercelulares y entre células y matriz⁷⁶. La expresión de las integrinas está regulada por citocinas y factores de crecimiento y no por estrógenos ni progesterona⁷⁷.

Las endotelinas son vasoconstrictores potentes producidos en las células del endotelio vascular. La actividad vasoconstrictora de la endotelina 1, presente en el endometrio, está equilibrada porque, a la vez, esta sustancia favorece la síntesis de los vasodilatadores óxido nítrico y prostaciclina. La endotelina 1 se sintetiza en las células del estroma endometrial y en el epitelio glandular bajo los estímulos de el TGF- β y de la interleucina 1α ⁷⁸. La endotelina 1 es al menos uno de los compuestos responsables de la vasoconstricción que termina con el sangrado menstrual. También estimula con potencia las contracciones del miometrio y puede contribuir a la dismenorrea. Por último, la endotelina 1 es un mitógeno y puede promover la reepitelización cicatricial del endometrio. Las células de la decidua humana también sintetizan y secretan endotelina 1, que desde allí se transporta hacia el líquido amniótico⁷⁹.

La angiogénesis, la formación de vasos sanguíneos nuevos, es un proceso esencial para el crecimiento y el desarrollo tisulares. La angiogénesis es necesaria para el crecimiento tumoral y, en los tejidos normales, habitualmente se mantiene controlada por factores reguladores. Sin embargo, los tejidos reproductores femeninos (específicamente, los folículos ováricos, el trofoblasto y el endometrio) deben sufrir procesos periódicos y rápidos de crecimiento y regresión. En estos tejidos, la angiogénesis forma parte de los fenómenos habituales. El endometrio es una fuente importante de factores angiogénicos durante el ciclo menstrual y el embarazo⁸⁰. Los factores de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), un conjunto de mitógenos específicos de las células endoteliales, se expresan

abundantemente en el endometrio humano y alcanzan su máximo coincidiendo con la angiogénesis máxima que se alcanza durante la fase secretora^{81,82}. La familia de VEGF contiene seis factores de crecimiento y utiliza tres receptores diferentes. Durante la fase proliferativa, los estrógenos estimulan la síntesis de VEGF. La expresión del VEGF también es estimulada por la hipoxia, en especial la asociada a la degradación endometrial, y tanto la aparición de nuevos vasos sanguíneos como la reepitelización del endometrio en la nueva fase proliferativa dependen de la respuesta de estos factores de crecimiento a los estrógenos^{83,84}.



La angiogénesis también está influida por otros muchos factores de crecimiento y otras sustancias como la fibronectina y las prostaglandinas. En particular, la familia de factores de crecimiento de los fibroblastos es sumamente mitógena en las células endoteliales y las células del estroma endometrial, mientras que las angiopoyetinas mantienen el endometrio al impedir la apoptosis y estabilizar los vasos sanguíneos. El endometrio también produce proteínas inhibitoras, y el crecimiento final de los vasos sanguíneos refleja el equilibrio entre los factores inhibidores y los estimuladores.

La expresión de los receptores estrogénicos alcanza su máximo en todos los tipos de células endometriales y miometriales al final de la fase proliferativa^{85,86}, si bien la concentración es mayor en el epitelio glandular. Al comienzo de la fase secretora disminuye la expresión de los receptores estrogénicos, para después aumentar entre la mitad y el final de dicha fase. Estos cambios reflejan los cambios cíclicos del estradiol (que aumenta la expresión de los receptores estrogénicos) y de la progesterona (que disminuye esta expresión). Aunque el receptor estrogénico β se encuentra en el endometrio humano, es menos destacado que el receptor estrogénico α y experimenta menos cambios durante el ciclo, excepto cuando se convierte en el receptor estrogénico predominante en la vascularización endometrial al final del período secretor⁸⁷. La estimulación de la proliferación por parte de los estrógenos está regulada principalmente, si no en su totalidad, por el receptor estrogénico α .

La expresión del receptor de progesterona en el epitelio glandular endometrial alcanza su máximo al final de la fase de proliferación y al principio de la fase secretora (reflejando la inducción del receptor de progesterona por los estrógenos) y después disminuye hasta niveles

casi indetectables hacia la mitad de la fase secretora. Las células del estroma endometrial sólo muestran pequeñas fluctuaciones de los receptores de progesterona durante el ciclo menstrual. Las células del estroma muestran una expresión importante de receptores de progesterona mientras se convierten en decidua, aunque no hay receptores de este tipo en las células epiteliales deciduales. Las células del músculo liso del útero muestran una importante expresión de receptores de progesterona durante todo el ciclo menstrual. Muchos de los sucesos en el crecimiento y el funcionamiento del útero están regulados por la interrelación entre estrógenos y progesterona. En general, la progesterona antagoniza la estimulación de la proliferación y el metabolismo que ejercen los estrógenos. Este antagonismo se puede explicar por los efectos de los progestágenos sobre los receptores estrogénicos (disminución de su concentración) y sobre las enzimas que provocan la excreción de estrógenos desde las células y por la inhibición que ejerce la progesterona sobre la transcripción de oncogenes mediada por los estrógenos.

El receptor androgénico se encuentra en el endometrio en todas las etapas del ciclo menstrual, en el endometrio posmenopáusico y en la decidua del embarazo⁸⁸. Sorprendentemente, su concentración se mantiene constante durante todo el ciclo. Los andrógenos inhiben los efectos proliferativos de los estrógenos sobre el endometrio. Algunas pruebas experimentales sugieren que esos efectos inhibidores, inducidos por agentes antiprogestacionales, están mediados por el receptor androgénico⁸⁹.

La complejidad del endometrio puede apreciarse observando los resultados de los estudios de micromatrices de ADN complementario. En un esfuerzo dirigido exclusivamente a la degeneración endometrial asociada a la menstruación, se identificaron 571 transcritos que intervenían en 131 vías bioquímicas, entre ellas la síntesis y el metabolismo de hormonas tiroideas⁹⁰. Los estudios sobre expresión génica están comenzado a perfilar los patrones asociados a hormonas y agentes farmacológicos específicos⁹¹.

La decidua

La decidua es el endometrio especializado del embarazo, a través del cual se produce el diálogo bioquímico entre la unidad fetoplacentaria y la madre. La imagen clásica de la decidua se adaptaba a su definición de una línea fina en los diagramas anatómicos, un componente estructural secundario e inactivo, pero actualmente se sabe que es un tejido energético y activo.

Las células de la decidua derivan de las células del estroma del endometrio, bajo los estímulos de la progesterona. Esta transformación está regulada por miembros de la familia del factor transformador de crecimiento β , entre ellos la activina A^{92,93}. En este proceso también participa la ghrelina, que actúa a través del receptor de la hormona de crecimiento⁹⁴.

Las células deciduales aparecen durante la fase secretora y continúan proliferando durante el inicio del embarazo, para revestir, finalmente, todo el útero, incluida la zona de implantación. Las células de la decidua se caracterizan por la acumulación de gotitas de glucógeno y lípidos y por la expresión nueva de una serie de sustancias, como prolactina, relaxina, renina, factores de crecimiento insulinoideos (IGF) y proteínas fijadoras de factor de crecimiento insulinoide (IGFBP). No parece que estas proteínas se secreten hacia la circulación, por lo que actúan como sustancias autocrinas y paracrinas^{95,96}.

Riddick fue el primero en detectar prolactina en la decidualización del endometrio al final de la fase lútea⁹⁷. La secuencia de aminoácidos y las propiedades químicas y biológicas de la prolactina procedente de la decidua son idénticas a las de la prolactina hipofisaria. La síntesis y la liberación de prolactina en la decidua están controladas por la placenta, las membranas fetales y los factores deciduales. Al contrario de lo que sucede con su acción en la hipófisis, la dopamina, la bromocriptina y la tiroliberina (TRH) no afectan a la síntesis y liberación de prolactina en la decidua. Se ha purificado en la placenta una proteína denominada factor liberador de prolactina decidual, y en la decidua se ha purificado otra proteína inhibidora que bloquea la actividad estimuladora del factor de liberación⁹⁶. El IGF-I, la relaxina y la insulina estimulan la síntesis y liberación de prolactina en la decidua, cada uno de ellos mediante su propio receptor. Las mismas células de la decidua producen tanto prolactina como relaxina. La prolactina tiene un efecto inhibitorio global sobre el proceso de decidualización, tal vez un mecanismo autocrino para limitar el alcance de dicha decidualización⁹⁸.

La lipocortina 1 es una proteína fijadora de calcio y fosfolípidos que se encuentra en la placenta y la decidua, inhibe la fosfolipasa A₂ y responde a los glucocorticoides. La lipocortina 1 inhibe la liberación decidual de prolactina pero con un mecanismo independiente de la acción de la fosfolipasa y también de los glucocorticoides. El sistema de prostaglandinas no participa en la producción decidual de prolactina y los corticoesteroides tampoco afectan a su liberación⁹⁹.

Hay buenos motivos para creer que la prolactina del líquido amniótico procede de la decidua. Según experimentos *in vitro*, la prolactina atraviesa las membranas fetales en dirección a la cavidad amniótica. Su concentración en el líquido amniótico se correlaciona con su contenido en la decidua y no con las concentraciones circulantes en la madre. La prolactina alcanza su máximo en el líquido amniótico en la primera mitad de la gestación (aproximadamente 4 000 ng/ml) cuando las concentraciones plasmáticas maternas son de 50 ng/ml, y las fetales, de 10 ng/ml. La prolactina circulante materna alcanza su máximo casi al final del embarazo. Por último, la prolactina del líquido

amniótico no se ve afectada por el tratamiento con bromocriptina (que reduce tanto las concentraciones fetales como las maternas hasta sus valores basales).

Se cree que la prolactina decidual regula el volumen de líquido amniótico y las concentraciones de electrólitos. Se puede demostrar que la prolactina regula el transporte de agua e iones en animales inferiores y que se une a las membranas amnióticas. Este mecanismo puede explicar los trastornos que se producen en la gestación humana en relación con las alteraciones del volumen de líquido amniótico, en especial el polihidramnios idiopático, que se asocia a una disminución del número de receptores de prolactina en las membranas. La prolactina participa en la regulación de la síntesis de agente tensioactivo (surfactante) en el feto y puede inhibir la contractilidad del músculo uterino. Además, inhibe la respuesta inmunitaria y contribuye a evitar el rechazo inmunitario del producto de la concepción. También puede actuar como factor de crecimiento autocrino y paracrino en el útero¹⁰⁰.

El factor de crecimiento de los fibroblastos, que procede de la decidua, estimula el crecimiento de los vasos sanguíneos al comienzo del embarazo. Otro factor, el factor de angiogénesis estimulador de las células endoteliales (un mitógeno no proteico), también deriva de la decidua y contribuye a su vascularización durante el primer trimestre del embarazo¹⁰¹. Se ha demostrado la expresión de corticoliberina (CRH) en la decidua humana, que puede ejercer varias acciones: activación de prostaglandinas, estimulación de las contracciones del miometrio y contribución a las respuestas de estrés tanto materno como fetal durante el embarazo y el parto¹⁰².

La prorrenina (el precursor inactivo de la renina) se produce en la decidua en respuesta al IGF-I, la insulina, la endotelina y la relaxina¹⁰³⁻¹⁰⁵. No se ha determinado la función uterina de la renina.

Las células del estroma endometrial producen proteínas fijadoras de factor de crecimiento insulinoide, IGFBP-1, 2, 3 y 4¹⁰⁶. En el líquido amniótico hay grandes cantidades de IGFBP-1. Parece que las IGFBP están reguladas por la insulina, los IGF y la relaxina¹⁰⁷. Esta última está relacionada estructuralmente con la insulina y los IGF, y estimula la producción de IGFBP-1 en las células del estroma endometrial¹⁰⁸. Se considera que la IGFBP-1 es un marcador de la decidualización.

Debido a que se une a IGF que promueven el crecimiento, la aparición de IGFBP-1 contribuye a la diferenciación más que a la proliferación de las células del estroma endometrial. La IGFBP-1 comienza a aparecer en el endometrio en la mitad de la fase lútea y alcanza su nivel de producción más importante en la decidua al final del primer trimestre del embarazo. Cuando se identificó por primera vez, la IGFBP-1 se conocía como proteína placentaria 12 y después como α -globulina asociada al embarazo. En el segundo trimestre de gestación hay concentraciones elevadas de IGFBP-1 en el líquido amniótico y en la circulación, pero descienden después significativamente durante el tercer trimestre.

La producción decidual de IGFBP-1 se correlaciona con los cambios morfológicos e histológicos inducidos por la progesterona, y está regulada por la progesterona, la relaxina, la insulina, IGF-I e IGF-II. De hecho, la IGFBP-1 es un mediador de la decidualización de las células del estroma endometrial inducida por la progesterona¹⁰⁹. La unión de los factores de crecimiento insulinoides a las IGFBP limitaría la posterior actividad mitógena en el endometrio durante la fase secretora y el embarazo. Además, la IGFBP-1 decidual puede limitar la invasión del trofoblasto.

La mujer mantiene una estimulación continua de la producción de la IGFBP-1 en el endometrio humano mientras conserve un dispositivo intrauterino que libere un progestágeno en la cavidad endometrial¹¹⁰. En las muestras de endometrio obtenidas en estas mujeres se observa una correlación entre la atrofia endometrial y la tinción intensa para la IGFBP-1, un sólido argumento a favor de la importancia de los factores de crecimiento insulinoides para el crecimiento endometrial y de la prevención del crecimiento endometrial cuando se proporciona IGFBP-1.

La hipófisis y la placenta secretan a la circulación la subunidad α glucoproteica, común a la folitropina (FSH), la lutropina (LH), la tirotrópina (TSH) y la GCh. No parece que la subunidad α tenga una función específica, pero existen receptores de gonadotropinas en el endometrio, y se ha demostrado que, *in vitro*, la subunidad α actúa sinérgicamente con la progesterona induciendo la decidualización *in vitro* de las células endometriales¹¹¹. Además, esta subunidad α estimula la secreción de prolactina en la decidua¹¹².

El TGF- β se produce en la capa coriónica, el trofoblasto veloso y la decidua¹¹³, y puede señalar su propia producción; por lo tanto, puede ser el mensajero desde los tejidos fetales hacia la decidua. También parece limitar la invasión trofoblástica¹¹⁴, quizás estimulando la producción del inhibidor del activador del plasminógeno y del factor que provoca la inhibición tisular de las metaloproteinasas¹¹⁵.

RESUMEN — El útero es un órgano endocrino

Es indiscutible que el útero es un órgano endocrino, pero la gran cantidad de sustancias activas relacionadas, con sus nombres

complicados, puede ser abrumadora y desconcertante. Es útil tener en cuenta una descripción fundamental y relativamente simple: el endometrio es necesario para la reproducción, y el ciclo complejo y sincrónico de acontecimientos es independiente del camino endocrino que marcan el estradiol y la progesterona, y está regulado y mediado por una gran cantidad de sustancias bioquímicas producidas localmente. Todas y cada una de estas sustancias señalizadoras utilizan una de las vías que se comentan en el capítulo 2 y contribuyen a la secuencia dinámica de fenómenos morfológicos y bioquímicos dedicados reiteradamente a la nutrición y soporte del embrión inicial.

Volver al principio

Alteraciones anatómicas del útero

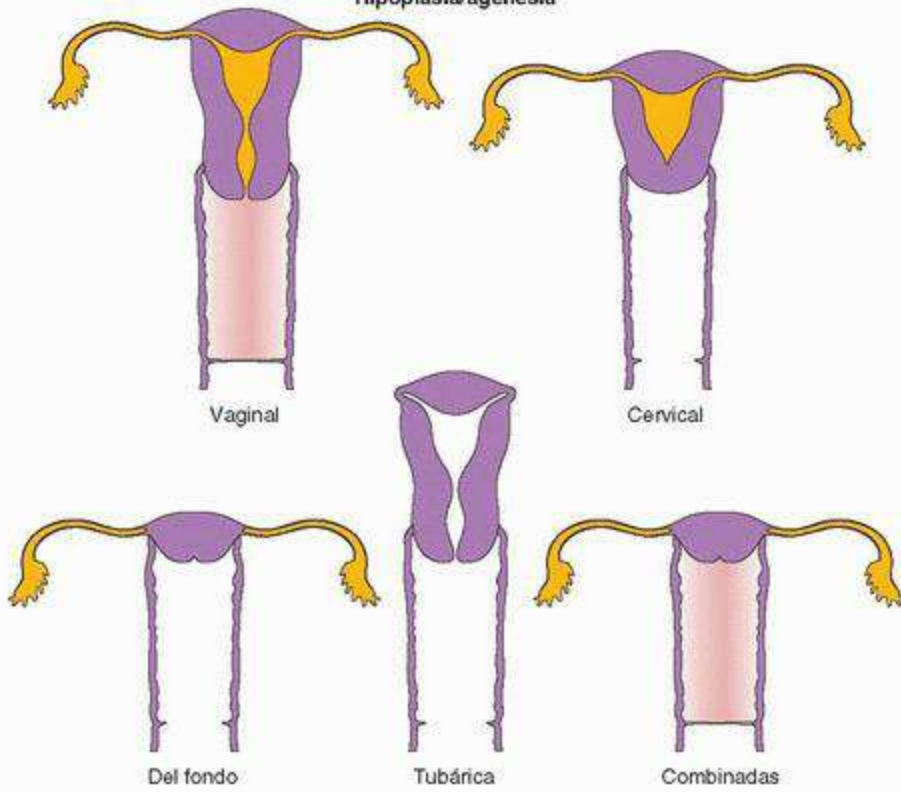
Las alteraciones congénitas de los conductos de Müller son relativamente frecuentes, se observan en el 7% al 10% de todas las mujeres y contribuyen a los problemas de esterilidad, pérdida recurrente de gestaciones y mala evolución del embarazo, que se producen en el 25%, aproximadamente, de las mujeres con alteraciones uterinas¹¹⁶⁻¹²¹; de hecho, las anomalías importantes son tres veces más frecuentes en mujeres con abortos recurrentes¹²². Los problemas observados durante el embarazo son el parto prematuro, las presentaciones de nalgas y las complicaciones que son causa de intervenciones y de mayor mortalidad perinatal. Con frecuencia está indicado el cerclaje cervical para la prevención del parto prematuro como consecuencia de estas anomalías. Además, tales anomalías pueden causar síntomas de dismenorrea y dispareunia, e incluso amenorrea. La endometriosis juvenil, especialmente en las adolescentes, debe hacer sospechar la existencia de malformaciones del aparato genital. Como el origen embriológico de los ovarios es independiente y distinto del de las estructuras de Müller, las pacientes que presentan anomalías müllerianas tienen unos ovarios de estructura y función normales. No impiden la concepción e implantación. Se recomienda su corrección quirúrgica en presencia de dolor, endometriosis causada por obstrucción y una mala evolución obstétrica.

Mujeres fecundas y no fecundas	3-4% ¹²³
Mujeres con abortos recurrentes	5-10% ¹²⁰
Mujeres con abortos tardíos y partos pretérmino > 25 % ¹²⁰	

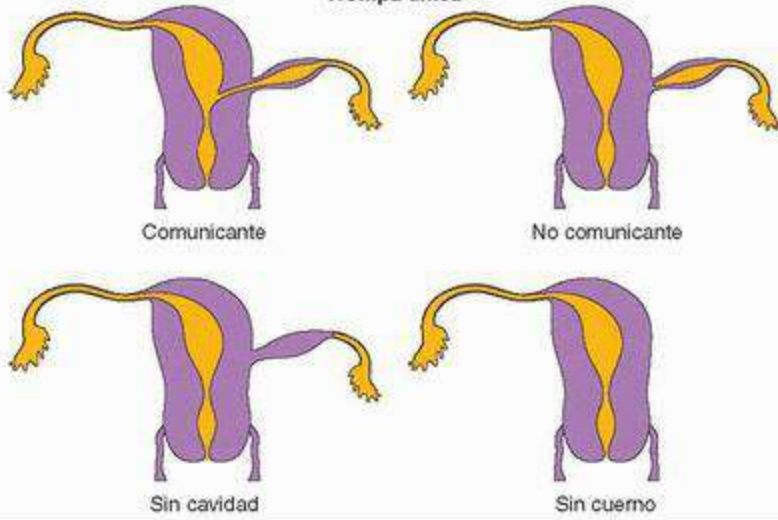
Las anomalías pueden originarse por el fracaso de la fusión de los conductos de Müller en la línea media para conectar con el seno urogenital o para crear la luz apropiada en la parte superior de la vagina y el útero por la reabsorción de las células centrales de la vagina y del tabique entre los conductos de Müller fusionados. Como la fusión comienza en la línea media y se extiende en dirección caudal y cefálica, las alteraciones aparecen en cualquiera de los extremos. La formación de la cavidad uterina empieza en el polo inferior y se extiende en dirección cefálica con la disolución del tejido de la línea media, por lo que la reabsorción incompleta del tejido permite la persistencia de la pared uterina en la línea media penetrando en la cavidad. La fisiopatología molecular de esas anomalías no se ha estudiado suficientemente, pero la asociación a otras anomalías somáticas y la publicación de algunos casos con una transmisión familiar indican una relación genética.

La obstrucción del tracto de salida vaginal puede ser mínima, con un tabique transversal, o completa por agenesia. El tabique es el resultado de un defecto de la conexión de los conductos de Müller fusionados con el seno urogenital o el fracaso de la canalización de la vagina. La localización del tabique es variable, aunque habitualmente se encuentra en el tercio superior o medio de la vagina. La agenesia de la vagina es el resultado del fracaso completo de la canalización; estas pacientes acuden con amenorrea o dolor por la acumulación de sangre menstrual. La corrección quirúrgica suele ser necesaria para aliviar la estenosis (y obstrucción) relativa del conducto vaginal. La ausencia de vagina se acompaña habitualmente de la ausencia de útero y trompas, el síndrome clásico de agenesia mülleriana de Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser (que se comenta en el cap. 11).

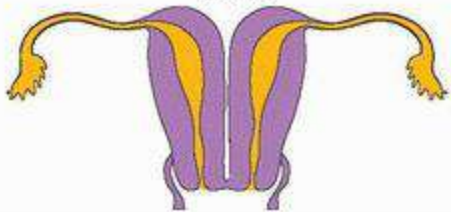
Hipoplasia/agenesia



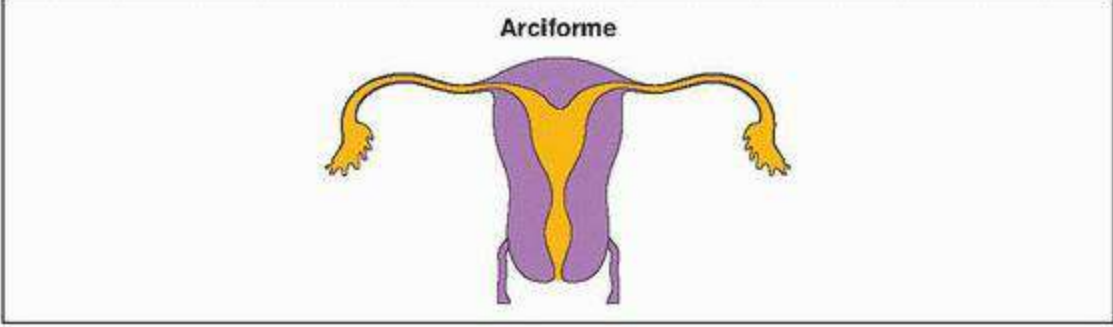
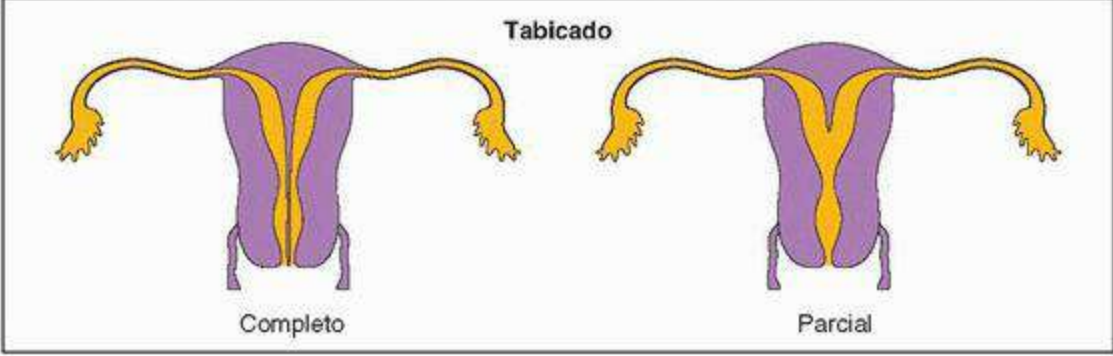
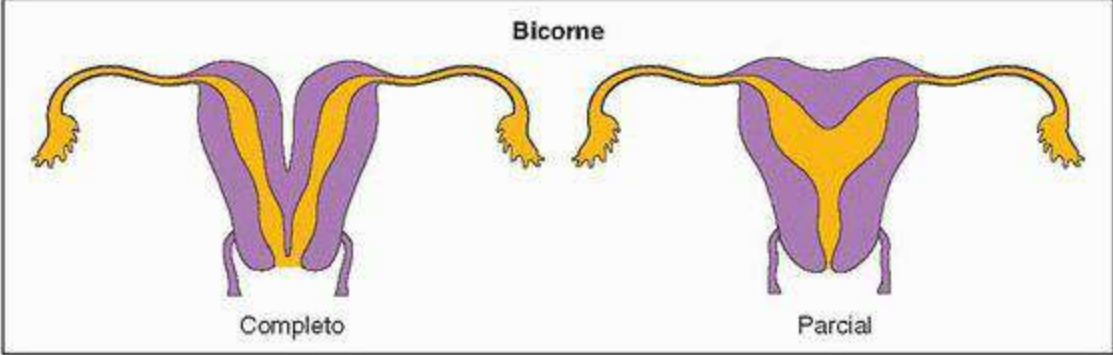
Trompa única



Didelfo



Clasificación de las anomalías del conducto de Müller¹²⁴
Herramientas de imágenes



Clasificación de las anomalías del conducto de Müller¹²⁴

Herramientas de imágenes

- _____
- Útero tabicado 35%
- _____
- Útero bicorne 26%
- _____
- Útero arciforme 18%

Útero unicorne 10%

Útero didelfo 8%

Las anomalías uterinas se pueden clasificar en las categorías siguientes¹²⁴, cada una de las cuales se puede asociar a obstrucciones que se manifiestan durante la adolescencia con amenorrea y dolor cíclico¹²⁵.

Útero didelfo (útero doble)

La falta de fusión de los dos conductos de Müller causa la duplicación del cuerpo y el cuello uterinos. Estas pacientes no suelen tener problemas con la menstruación y el coito, salvo cuando también existe un tabique vaginal longitudinal en la línea media. En ocasiones, está obstruido un lado y produce síntomas. Además, el útero doble se asocia a veces a la obstrucción de la mitad de la vagina (habitualmente, con agenesia renal homolateral); el diagnóstico precoz y la escisión del tabique vaginal que causa la obstrucción conservará la fecundidad. La gestación se asocia a un mayor riesgo de aborto, presentaciones anómalas y parto prematuro, aunque muchas pacientes no presentarán dificultades reproductoras^{123,126,127}. La unificación de las dos cavidades endometriales mediante metroplastia es el método indicado para las pacientes con malos desenlaces obstétricos repetitivos.

Útero unicorne

Una anomalía unilateral se debe evidentemente al fracaso del desarrollo de un conducto de Müller (probablemente, un conducto que no puede migrar a su localización correcta). La configuración uterina alterada se asocia a un aumento de endometriosis y de complicaciones obstétricas (aborto espontáneo precoz, embarazo ectópico, presentaciones anómalas, retraso del crecimiento intrauterino y parto pretérmino)^{126,128-131}. Puede haber un cuerno rudimentario y la implantación en esa localización va seguida de un riesgo muy elevado de pérdida del embarazo o embarazos tubáricos. Un cuerno rudimentario también puede provocar dolor crónico, y hay que considerar la extirpación quirúrgica. No obstante, la mayoría de los cuernos rudimentarios son asintomáticos porque no están comunicados y el endometrio no es funcional. Como pueden aparecer varios problemas, se recomienda la extracción profiláctica del cuerno rudimentario cuando se encuentra durante un procedimiento quirúrgico. Aproximadamente el 40 % de las pacientes con útero unicorne tendrá una alteración de las vías urinarias (habitualmente, del riñón)¹³². Los procedimientos de reconstrucción quirúrgica no mejoran los desenlaces obstétricos, pero el cerclaje cervical puede ser beneficioso cuando se considera adecuado.

Útero bicorne

La ausencia parcial de la fusión de dos conductos de Müller produce un cuello uterino único con un grado variable de separación entre las dos trompas uterinas. Esta anomalía es relativamente frecuente, y el embarazo suele terminar de una forma casi normal. Sin embargo, algunos autores han observado un número elevado de abortos precoces, parto pretérmino y presentaciones de nalgas^{119,126}. Hay que valorar la posible metroplastia quirúrgica en caso de antecedentes de embarazos reiterados de mala evolución.

Útero tabicado y útero arciforme

La ausencia parcial de la resorción del tabique medio entre los dos conductos de Müller causa defectos fibromusculares que oscilan desde un pequeño tabique en la línea media (cavidad arciforme con forma de corazón) hasta una división significativa de la cavidad endometrial en la línea media. El fracaso total de la resorción puede dejar un tabique longitudinal vaginal (vagina doble). Este defecto no provoca esterilidad, pero cuanto mayor sea el tabique, mayor será el riesgo de aborto espontáneo recurrente durante el embarazo, en especial en el segundo trimestre. El útero tabicado completo se asocia a un riesgo elevado de aborto espontáneo, parto pretérmino, retraso de crecimiento intrauterino y presentación de nalgas^{119,133,134}. Incluso aunque el tabique sea pequeño, se asocia a una mala evolución obstétrica¹³⁵. La evolución es excelente con tratamiento por histeroscopia^{123,134,136-140}, con unas tasas de aborto después del tratamiento del 10%, frente al 90% de las tasas previas al tratamiento en caso de un tabique completo. El tabique longitudinal vaginal no se suele escindir (salvo que la dispareunia sea un problema). Según algunas publicaciones, el útero arciforme no afecta negativamente a la reproducción¹²⁶. La cirugía profiláctica para el útero tabicado se considera adecuada en las mujeres de más edad y en las que están en tratamiento con fecundación *in vitro*. El procedimiento quirúrgico no está indicado en casos de útero arciforme.

Anomalías muy poco frecuentes

La agenesia aislada del cuello uterino o del endometrio es extremadamente rara. La ausencia del cuello uterino puede provocar tal dolor

y obstrucción que la histerectomía es la mejor solución. Se ha intentado conservar la fecundidad creando una comunicación a modo de fistula entre el útero y la vagina, con escaso éxito, y es frecuente tener que repetir la intervención quirúrgica por la reaparición de la obstrucción^{141,142}. En las pacientes asintomáticas se intentará conservar las estructuras para posibles embarazos, lo que puede lograrse mediante alguna técnica de reproducción asistida (cap. 32).

Anomalía asociada al tratamiento con dietilestilbestrol (DES)

Las madres que, entre 1938 y 1975, fueron tratadas durante los primeros meses de embarazo con dosis elevadas de este estrógeno tuvieron hijos que presentaron distintas anomalías, desde un útero hipoplásico con forma de T hasta cavidades irregulares con adherencias¹⁴³. Las mujeres con alteraciones uterinas suelen presentar también defectos cervicales. En estas pacientes, la posibilidad de un embarazo a término disminuye porque hay un riesgo mayor de embarazo ectópico, aborto espontáneo y parto prematuro¹⁴⁴. También es frecuente la incompetencia del cuello uterino. La mala evolución del embarazo está relacionada con la presencia de un útero anómalo en la histerosalpingografía. No existe tratamiento, aparte del cerclaje cervical.

Diagnóstico exacto de las anomalías

En el pasado, para el diagnóstico completo era necesaria una intervención quirúrgica, primero mediante laparotomía y después, más recientemente, por laparoscopia. En la actualidad, la ecografía vaginal, especialmente la ecografía tridimensional, la ecohisterografía, y la resonancia magnética (RM) son muy precisas, y la intervención quirúrgica ya no suele ser necesaria¹⁴⁵⁻¹⁴⁷. La histerosalpingografía por sí misma es relativamente inexacta debido a la falta de perfusión de los cuernos uterinos a ambos lados de una línea media divisoria, por lo que no permite distinguir cuando el útero es tabicado o bicorne.

Las decisiones no se deben basar exclusivamente en sus resultados. Las alteraciones congénitas de los conductos de Müller se suelen acompañar de alteraciones de las vías urinarias, como un riñón en herradura o pélvico. Puede haber agenesia renal del mismo lado como defecto del conducto de Müller.

Pedro Ación, médico del Hospital Universitario de San Juan en Alicante, España, es un reconocido experto en las numerosas y diversas malformaciones del aparato genital femenino. Aboga por una clasificación más completa que incluya las anomalías del conducto de Müller con las de la cresta urogenital, las estructuras mesonéfricas y la cloaca¹⁴⁸. Los orígenes embriológicos de las distintas anomalías y el conocimiento de las causas atípicas pueden encontrarse en las publicaciones de Ación^{5,148}.

Volver al principio

Leiomiomas (fibromas uterinos)

Los leiomiomas uterinos son neoplasias benignas que derivan del músculo liso uterino y causan hemorragias uterinas anómalas y síntomas secundarios a la presencia de una masa pélvica de gran tamaño. Se ha propuesto que los leiomiomas se originan a partir de mutaciones somáticas de las células del miometrio, lo que provoca una pérdida progresiva de la regulación del crecimiento^{149,150}. El tumor crece como clones genéticamente anómalos de células derivadas de una célula progenitora única (en la que se produjo la mutación original). En los estudios se demuestra que los leiomiomas son monoclonales¹⁵¹. Las distintas tasas de crecimiento pueden reflejar las diferentes anomalías cromosómicas de cada tumor. Los miomas múltiples que se encuentran en el mismo útero no están clonalmente relacionados; cada uno surge de forma independiente.

La presencia de miomas múltiples (que tienen una tasa de recidiva mayor que la de los miomas aislados) habla a favor de una predisposición genética en la formación de los miomas. El riesgo de desarrollar miomas en las familiares directas de las mujeres que presentan estos tumores es de unas dos veces y media más alto¹⁵². La leiomiomatosis hereditaria y el carcinoma de células renales es un síndrome autosómico dominante tanto con los leiomiomas uterinos como cutáneos. El riesgo de carcinoma de células renales y el de leiomiomas están aumentados en este síndrome^{153,154}. El gen que interviene es el gen *fumarato hidratasa*, que codifica una enzima que actúa en el ciclo de Krebs. Cualquier antecedente familiar de leiomiomas cutáneos debe desembocar en un cribado para detectar esta mutación genética. El carcinoma de células renales se observa en un 10 % a un 16 % de las mujeres que padecen este síndrome. Los estudios sobre polimorfismos de ADN proporcionarán sin duda patrones que identifiquen a las mujeres con riesgo elevado de presentar leiomiomas uterinos, e incluso el riesgo de recidiva después de tratamientos ablativos y de evoluciones malignas hacia leiomiomas. Hasta la fecha, se han observado anomalías cromosómicas en aproximadamente un 40 % de los miomas¹⁵⁵. Otro enfoque consiste en identificar el patrón de microARN asociado a las tasas de crecimiento, la prevalencia étnica y el tamaño del leiomioma¹⁵⁶.

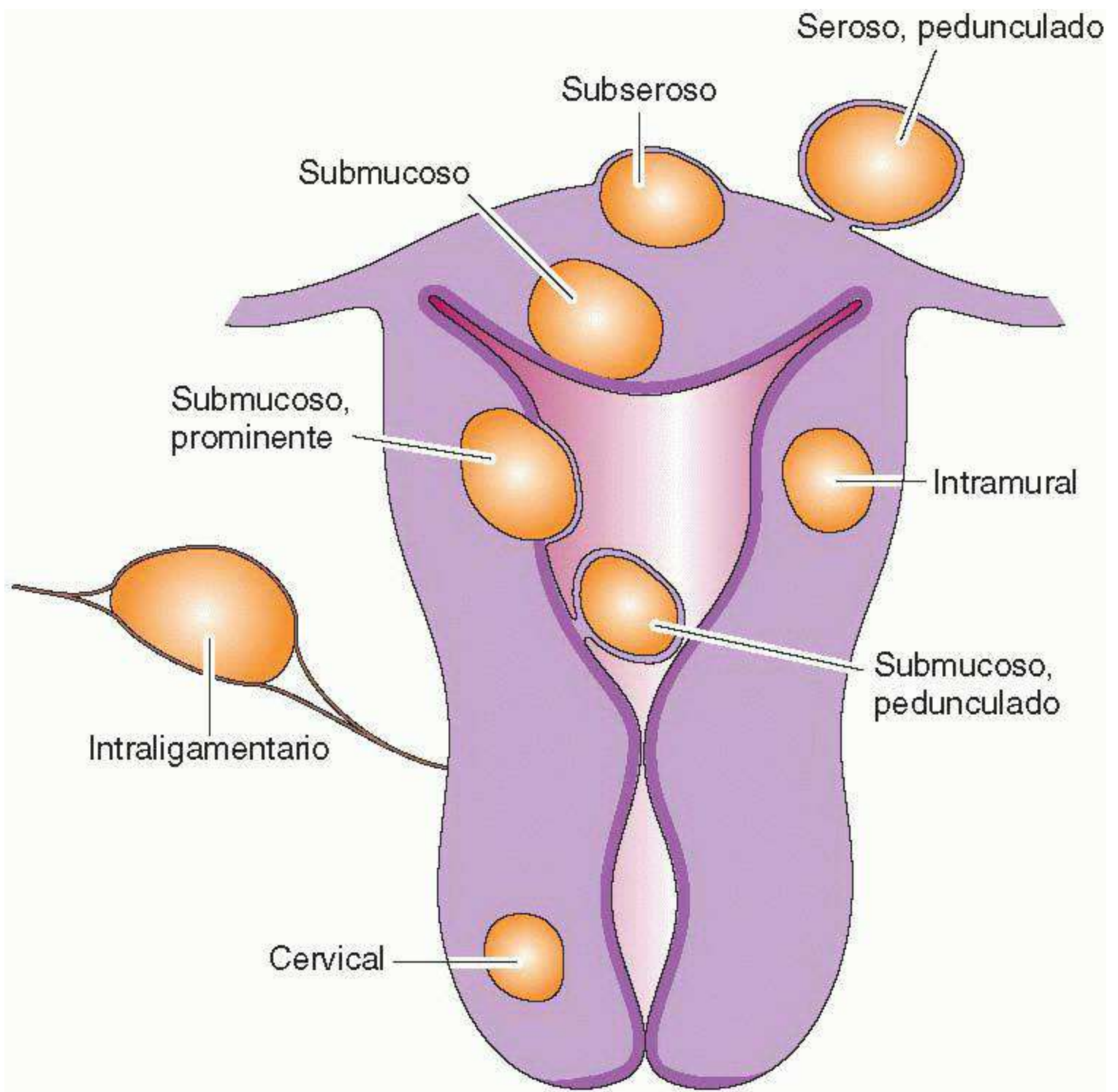
Se desconoce si los leiomiomas surgen independientemente o derivan de leiomiomas. No obstante, la incidencia de los leiomiomas en pacientes con leiomiomas es muy escasa (menor del 1%)¹⁵⁷. El perfil genético no ha permitido descubrir anomalías compartidas ni una vía molecular común que compare los miomas con los leiomiomas¹⁵⁸.

Si las muestras quirúrgicas se cortan en serie, el 77 % de las mujeres que acuden para una histerectomía tendrá miomas, muchos de ellos, ocultos¹⁵⁹. En la etapa de menopausia, la ecografía puede identificar miomas en aproximadamente un 80 % de las mujeres afroamericanas y un 70 % de las mujeres estadounidenses caucásicas¹⁶⁰. En Estados Unidos, casi el 40 % de las histerectomías abdominales y el 17 % de las histerectomías vaginales se realizan como consecuencia de leiomiomas¹⁶¹. La incidencia máxima de miomas que requieren cirugía se registra en torno a los 45 años, con aproximadamente 8 casos por 1 000 mujeres cada año¹⁶². En Estados Unidos, alrededor del 10-15 % de las mujeres debe someterse a una histerectomía a causa de un mioma. Por motivos desconocidos, los leiomiomas uterinos son dos a tres veces más prevalentes en las mujeres de raza negra que en las de raza blanca, hispanas y asiáticas, y suponen la causa del 75% de las histerectomías en las mujeres de raza negra^{160,163,154}.

Se detectan miomas (diagnosticados por ecografía) en alrededor del 30 % de las mujeres, y en el 1% al 2% de los embarazos^{165,166}. El riesgo de sufrir un mioma disminuye al aumentar el número de partos y con el incremento de la edad en el último parto a término^{166,167}. Las mujeres que tienen al menos dos embarazos a término presentan la mitad de riesgo de sufrir miomas. El tabaquismo disminuye el riesgo (probablemente, al reducir las concentraciones de estrógenos), mientras que la obesidad lo aumenta (porque incrementa las concentraciones de estrógenos). Aunque se asocia un menor riesgo de miomas a factores que disminuyen las concentraciones de estrógenos, como la delgadez, el tabaquismo y el ejercicio, el uso de anticonceptivos orales no se asocia a un aumento de riesgo de miomas uterinos, si bien en el Nurses' Health Study se registró un ligero incremento del riesgo cuando los anticonceptivos orales se usaron por primera vez al principio de la adolescencia¹⁶⁷⁻¹⁶⁹.

Las siguientes observaciones clínicas confirman la sensibilidad hormonal de los leiomiomas. Estos tumores se desarrollan durante los años reproductores (hormonalmente activos) y remiten después de la menopausia. En ocasiones, crecen durante el embarazo, y el estado hipogonadal inducido por el tratamiento con agonistas de la gonadolibarina (GnRH) suele propiciar la disminución del volumen de los miomas.

El entorno del leiomioma es hiperestrogénico. La concentración de estradiol está aumentada, y los leiomiomas contienen más receptores de estrógenos y progesterona¹⁷⁰⁻¹⁷³. El gen de la aromatasas y la expresión de esta enzima se detectan en un grado significativo en los leiomiomas¹⁷⁴; de hecho, su tejido es hipersensible a los estrógenos y parece haber perdido la influencia reguladora que limita la respuesta a los mismos¹⁷⁵. Puede observarse hiperplasia endometrial en los bordes de los miomas submucosos¹⁷⁶. En el miometrio y en los leiomiomas se produce una actividad mitótica máxima durante la fase lútea, y la actividad mitótica aumenta con la administración de dosis elevadas de progestágenos^{177,178}. Estos hechos indican que la progesterona estimula la actividad mitótica en los leiomiomas, pero los estudios realizados en animales señalan tanto estimulación como inhibición del crecimiento del miometrio. De igual modo, los médicos han descrito tanto reducción como crecimiento tras el tratamiento con progestágenos. No obstante, la mayor parte de los datos apoya una función promotora del crecimiento de los progestágenos. La asociación con los estrógenos puede explicarse porque éstos potencian la expresión del receptor de progesterona^{179,180}. El tratamiento con mifepristona, un antagonista de la progesterona, o con asoprisnil, un antagonista/agonista selectivo del receptor de la progesterona, se asocia a una disminución del tamaño del leiomioma^{181,182}.



Herramientas de imágenes

Al menos una de las vías de efecto estimulador del crecimiento de los progestágenos es la inducción de la expresión del gen *BCL2* aumentando la producción de Bcl-2, una proteína que evita la apoptosis y favorece la replicación celular¹⁸³. La expresión de la proteína Bcl-2 está aumentada en las células del leiomioma y aumenta mucho en respuesta a la progesterona¹⁸⁴. Por el contrario, las células del miometrio normal no responden al estradiol ni a la progesterona con expresión de la proteína Bcl-2, ni se producen cambios cíclicos durante el ciclo menstrual.

Al igual que sucede en el útero normal, los efectos de los estrógenos y progestágenos sobre los leiomiomas están mediados por factores de crecimiento¹⁸⁵. El EGF se sobreexpresa en los miomas, en los leiomiomas existen receptores de EGF y el tratamiento con agonistas de la GnRH (y el hipogonadismo) disminuye la concentración de EGF en los miomas (pero no en el miometrio normal)^{186,187}. El IGF-I y el IGF-II y sus receptores abundan en el miometrio y se sobreexpresan activamente en los leiomiomas^{188,189}, los cuales, además, expresan más IGF-II y menos IGFBP-3 que el miometrio, situación que aumentaría la disponibilidad y la actividad del factor de crecimiento en el tumor¹⁹⁰. Las células del leiomioma expresan más proteína relacionada con la hormona paratiroidea (otro factor de

crecimiento) que el miometrio normal¹⁹¹. Al igual que el endometrio y el miometrio, los leiomiomas secretan prolactina, que actúa en el útero como factor de crecimiento¹⁰⁰. En el leiomioma es posible encontrar incluso hematopoyesis¹⁹².

Una de las consecuencias de la alteración de la expresión de factores de crecimiento en los miomas es la vascularización anómala, que se caracteriza por un plexo venoso dilatado¹⁹³. Esta característica morfológica puede ser consecuencia de reguladores vasculares específicos de la angiogénesis, como el factor de crecimiento de los fibroblastos y el factor de crecimiento del endotelio vascular. Es probable que estos cambios contribuyan a la intensa hemorragia menstrual asociada a los miomas submucosos.

Las moléculas de señalización y crecimiento uterino están muy expresadas en los leiomiomas¹⁹⁴. Como sucede con todos los tumores, estas vías de los leiomiomas podrán algún día someterse a terapia génica. Por ejemplo, adenovirus específicos pueden suministrar genes alterados a las células del mioma que pueden interferir con la expresión génica necesaria para las funciones celulares y de crecimiento tumoral.

Función reproductora y leiomiomas

Los leiomiomas constituyen una causa poco frecuente de esterilidad por obstrucción mecánica o por distorsión (e interferencia en la implantación)^{195,196}. Cuando existe una obstrucción mecánica de las trompas de Falopio, del conducto cervical o de la cavidad endometrial, y no puede identificarse otra causa de esterilidad o abortos recurrentes, después de realizar una miomectomía se suele lograr el embarazo con rapidez en un elevado porcentaje de pacientes (habitualmente, en el primer año)^{196,197}. El mejor modo de tratar los miomas submucosos pequeños es la resección histeroscópica. Es importante visualizar el útero antes de la intervención, y se localizan mejor los miomas con ecohisterografía o RM que con la ecografía habitual (que es relativamente inexacta)¹⁹⁸. Resulta difícil distinguir entre miomas submucosos y pólipos endometriales con la ecografía¹⁹⁹. Los miomas de gran tamaño (mayores de 4-5 cm) y los que no sobresalen más del 50% en la cavidad no son buenos candidatos para la extirpación mediante histeroscopia.

La tasa de recidiva a los 5 años de la miomectomía abdominal en caso de un mioma único es de aproximadamente un 10%, y es del 25 % cuando es de múltiples miomas; se necesita posteriormente la histerectomía en un tercio de las pacientes con recidiva²⁰⁰. En una serie en la que se realizó un seguimiento a largo plazo, la tasa de recidiva a los 10 años tras una miomectomía única llegó al 27%²⁰¹. Las mujeres que dieron a luz después de la miomectomía tuvieron una tasa de recidiva (en 10 años), del 16 %, frente al 28 % observado en las que no dieron a luz. En un estudio italiano, se determinó una tasa de recidiva a los 5 años del 55 % en las mujeres que dieron a luz después de la cirugía y del 42 % en las que no lo hicieron²⁰². Estas diferencias podrían reflejar la diligencia y sensibilidad de las evaluaciones ecográficas.

No se ha documentado de forma definitiva una mayor incidencia de abortos espontáneos por miomas en la bibliografía. La miomectomía por esterilidad o abortos espontáneos es el fruto de una decisión deliberada y meditada, adoptada después de haber tenido en cuenta todos los factores. Sin embargo, los miomas intracavitarios suelen requerir cirugía. Los miomas submucosos se asocian a alteraciones cavitarias generales en la expresión de las proteínas que intervienen en la implantación, no sólo a un efecto circunscrito al endometrio sobre el mioma²⁰³. Los miomas intramurales que no alteran la cavidad endometrial tampoco afectan a la implantación ni aumentan el riesgo de aborto^{204,205}. Debido al nuevo crecimiento rápido de los miomas tras interrumpir el tratamiento con un agonista de la GnRH, no se recomienda tratamiento médico para la esterilidad.

La mayoría de los miomas no crece durante el embarazo²⁰⁶. Cuando lo hacen, la mayor parte del crecimiento tiene lugar en el primer trimestre, y el tamaño regresa en la mayoría de los casos después del embarazo. El tamaño de un mioma no predice su evolución, y los miomas grandes no crecen necesariamente más que los pequeños. Por lo tanto, la mayoría de los embarazos transcurrirá sin complicaciones en presencia de miomas (aunque se ha observado una mayor incidencia de cesáreas)^{165,207}. Sin embargo, los riesgos de presentaciones anómalas, parto pretérmino y aborto espontáneo son más altos²⁰⁸. En ocasiones, a finales del embarazo se produce la denominada degeneración roja de los miomas debido a un infarto hemorrágico central. El dolor es el síntoma característico de esta complicación, acompañado a veces de signo de Blumberg, febrícula, leucocitosis, náuseas y vómitos. El dolor suele ser el único síntoma y desaparece con reposo y tratamiento analgésico²⁰⁹. La cirugía debe ser el último recurso. Cuanto mayor sea el mioma, mayor es el riesgo de parto prematuro²¹⁰.

Tratamiento médico de los leiomiomas

Los objetivos del tratamiento médico de los leiomiomas son disminuir temporalmente los síntomas y reducir el tamaño del mioma, y el tratamiento de elección consiste en administrar un agonista de la GnRH²¹¹. Todos los tratamientos que reducen las concentraciones de estrógenos endógenos deben ser eficaces y, por lo tanto, el uso de inhibidores de la aromatasa es otra opción²¹². Las pautas de

tratamiento médico prolongado son caras y complicadas. Con pocas excepciones, se prefiere el tratamiento quirúrgico en caso de leiomiomas uterinos sintomáticos. Se administra tratamiento médico antes de la cirugía para mejorar la anemia y reducir la complejidad quirúrgica y el tiempo de recuperación²¹³.

La corta semivida de la GnRH se debe a la escisión rápida de los enlaces que hay entre los aminoácidos 5-6, 6-7 y 9-10. Se pueden sintetizar análogos de la GnRH, que tendrán distintas propiedades, alterando los aminoácidos en estas posiciones. La sustitución de aminoácidos en la posición 6 o la sustitución de la glicina-amida carboxiterminal (que inhibe la degradación) produce agonistas. El aumento de la concentración circulante de la folitropina (FSH) y de la lutropina (LH) se asocia a un efecto agonista inicial (el denominado efecto de liberación inicial). Esta respuesta es máxima al inicio de la fase folicular cuando se combinan la GnRH y el estradiol para crear una gran reserva de gonadotropinas. Después de 1-3 semanas, la desensibilización y la regulación a la baja de la hipófisis crean un estado de hipogonadismo hipogonadótropo. La respuesta inicial se debe a la desensibilización, el desacoplamiento del receptor de su sistema efector, mientras que la respuesta mantenida se debe a la pérdida de receptores por regulación a la baja e interiorización. Además, los mecanismos posreceptor inducen la secreción de gonadotropinas biológicamente inactivas que, sin embargo, pueden seguir detectándose mediante inmunoanálisis.

Los análogos de la GnRH no pueden eludir la destrucción cuando se administran por vía oral. La administración de dosis más elevadas por vía subcutánea puede conseguir unos efectos casi iguales a los observados con el tratamiento intravenoso; sin embargo, las concentraciones sanguíneas máximas menores aparecen con más lentitud y tardan más tiempo en volver al valor basal. Otras formas de administración son la pulverización nasal, los implantes de liberación mantenida y las inyecciones intramusculares de microesferas biodegradables.

Tratamiento con agonistas de la GnRH

Para resumir la experiencia del tratamiento de los leiomiomas con un agonista de la GnRH, se puede decir que el tamaño medio del útero disminuye un 30% a un 64% después de 3-6 meses de tratamiento²¹¹. La respuesta máxima suele alcanzarse a los 3 meses. La reducción del tamaño se correlaciona con la concentración de estradiol y con el peso corporal. La menorragia, la anemia, la presión en la pelvis y la polaquiuria responden favorablemente al tratamiento con un agonista de la GnRH^{214,215}. Se puede lograr una pérdida de sangre menor durante la intervención quirúrgica cuando el tamaño del útero antes del tratamiento es el de un embarazo de 16 semanas o mayor. Sin embargo, algunos estudios indican la ausencia de beneficios en cuanto a pérdida de sangre durante la cirugía o reducción de la estancia hospitalaria, y la disección quirúrgica puede ser más difícil debido al ablandamiento del mioma.

¿Por qué varía la respuesta? Cuando se consideran los numerosos factores implicados en el crecimiento del mioma (estrógenos, progesterona, factores de crecimiento y receptores), tiene sentido pensar que no todos los miomas son iguales. Tras la interrupción del tratamiento con un agonista de la GnRH, la menstruación retorna en 4-10 semanas, y el tamaño del mioma y del útero recupera los niveles previos al tratamiento en 3-4 meses. Este nuevo crecimiento rápido es compatible con el hecho de que la reducción del tamaño no se debe a un efecto citotóxico.

El tratamiento preoperatorio con un agonista de la GnRH ofrece varias ventajas para la extirpación de tumores submucosos mediante histeroscopia. Además de la reducción del tamaño del mioma, la atrofia endometrial mejora la visualización, y la disminución de la vascularización reducirá la pérdida de sangre.

La **leiomiomatosis peritoneal diseminada** es una afección en la que se encuentran múltiples nódulos benignos pequeños de músculo liso por toda la cavidad abdominal y, en ocasiones, en la cavidad pulmonar. Parece ser una afección sensible a los estrógenos porque su administración agrava el cuadro en la posmenopausia y porque se ha logrado su remisión con el tratamiento con un agonista de la GnRH²¹⁶.

La **adenomiosis** es la presencia ectópica de glándulas endometriales en el miometrio. Este diagnóstico se puede establecer mediante RM, y se ha descrito el éxito del tratamiento con un agonista de la GnRH^{217,218}.

Efectos secundarios de los agonistas de la GnRH

Más del 75 % de las pacientes tienen sofocos, habitualmente en las 3-4 primeras semanas de tratamiento. Alrededor del 5 % al 15 % tiene cefalea, cambios del estado de ánimo, sequedad vaginal, rigidez articular y muscular, y depresión. Cerca del 30 % sigue presentando hemorragias vaginales irregulares (aunque poco importantes). Es útil medir la concentración de estradiol circulante: la inhibición es inadecuada si dicha concentración es mayor de 30 pg/ml. Un pequeño número de pacientes (10%) presentará una reacción alérgica localizada en el punto de inyección de las formas de liberación retardada de los análogos de la GnRH. Es raro observar una reacción más grave, pero pueden producirse reacciones de anafilaxia inmediata y tardía que requieren un tratamiento intensivo²¹⁹.

El tratamiento con GnRH provoca pérdida ósea, aunque no en todos los casos, que es reversible (no hay seguridad de que sea totalmente reversible en todas las pacientes). Entre 5 y 10 semanas después de iniciar el tratamiento, se produce una hemorragia vaginal importante en el 2 % de las mujeres tratadas, debido a la degeneración y necrosis de los miomas submucosos²²⁰. El tratamiento con un agonista tiene el inconveniente de retrasar el diagnóstico de un leiomioma. Hay que recordar que casi todos los leiomiomas se presentan como una masa uterina grande o única. Es necesaria una vigilancia estricta, y la cirugía ha sido la recomendación habitual cuando el tamaño de los miomas aumenta o no disminuye durante el tratamiento con un agonista de la GnRH²²¹. El uso de la ecografía Doppler o la RM posibilita una evaluación más exacta. No obstante, la incidencia de leiomiomas es muy baja, incluso en los «miomas de crecimiento rápido» (menos del 0,5%), y casi desconocida en las mujeres premenopáusicas¹⁵⁷, en las que está justificado el tratamiento conservador.

La evitación de la inhibición puede provocar un embarazo no deseado. No se han descrito efectos adversos por la exposición fetal a los agonistas de la GnRH, incluso cuando dicha exposición ha persistido durante las primeras semanas de la gestación²²².

Agonistas de la GnRH y esteroides adyuvantes

Se ha estudiado el tratamiento con un agonista de la GnRH y esteroides adyuvantes para permitir su aplicación a largo plazo sin pérdida ósea²¹¹. Se han aplicado dos estrategias: tratamiento simultáneo con el agonista y el esteroide adyuvante o una pauta secuencial en la que el agonista se usa sólo durante 3 meses y después se combina con el esteroide adyuvante. Este tratamiento a largo plazo es atractivo para las mujeres perimenopáusicas, con lo que tal vez se podría evitar la cirugía. Además, el tratamiento a largo plazo sería útil en mujeres con coagulopatías o con problemas médicos que obliguen a retrasar la cirugía.

El tratamiento simultáneo con un agonista y acetato de medroxiprogesterona (20 mg al día) o noretindrona (10 mg al día) redujo con eficacia los sofocos, pero fue menos eficaz para disminuir el volumen uterino (lo que concuerda con una importante función de apoyo de los progestágenos en los miomas)^{211,223}. La aplicación de un programa secuencial, añadiendo una pauta hormonal habitual para la posmenopausia (0,625 mg de estrógenos conjugados en los días 1-25 y 10 mg de acetato de medroxiprogesterona en los días 16-25) redujo con eficacia el volumen uterino y mantuvo la reducción de volumen durante 2 años (y evitó la pérdida de densidad ósea)²¹¹. La administración diaria de 2,5 mg de tibolona también previene la pérdida ósea e inhibe los síntomas vasomotores sin disminuir la eficacia terapéutica del agonista de la GnRH²²⁴. La adición de raloxifeno al agonista de la GnRH pareció producir una mayor reducción del tamaño del leiomioma²²⁵, pero el efecto no fue suficientemente diferente para alcanzar importancia clínica. La monoterapia con raloxifeno, incluso en una dosis elevada, no consiguió reducir el tamaño del leiomioma en mujeres premenopáusicas, aunque en las mujeres posmenopáusicas logró una reducción de tamaño del 30 % al 40 % después de 1 año^{226,227}. El tratamiento con raloxifeno, alendronato o tibolona evita la pérdida ósea asociada al tratamiento con el agonista, pero sólo la tibolona evita también los sofocos^{224,228-230}.

Recomendamos 1 mes de tratamiento con un agonista de la GnRH y después añadir una pauta continua de estrógenos y progestágeno utilizando cualquiera de los regímenes diarios existentes para la posmenopausia. En vista de la sensibilidad del tejido leiomiomatoso a los progestágenos, tiene sentido mantener la dosis del progestágeno relativamente baja. No está indicado el tratamiento preoperatorio con un agonista de la GnRH en las pacientes con leiomiomas uterinos. Las mejores candidatas para este tratamiento son las mujeres con hemorragia y anemia, para dar tiempo a la respuesta del complemento de hierro y cuando el cirujano considere que la reducción de tamaño puede influir en la elección de la técnica (p. ej., histerectomía laparoscópica o vaginal en lugar de laparotomía).

Tratamiento con un antagonista de la GnRH

El tratamiento con un antagonista de la GnRH puede suprimir la función hipofisaria-gonadal sin la respuesta estimuladora inicial (liberación inicial) que se observa con los agonistas de la GnRH. Los resultados obtenidos con el tratamiento preoperatorio de los fibromas uterinos con cetorelix de liberación prolongada son similares a los obtenidos con un agonista de la GnRH, si bien la respuesta es más rápida (una reducción máxima del tamaño en 14 días), probablemente por la ausencia de la respuesta estimuladora inicial^{231,232}.

Tratamiento con mifepristona

La mifepristona es un antagonista progestágeno que reduce con eficacia el tamaño de los leiomiomas uterinos y produce amenorrea en la mayoría de las pacientes. El estudio inicial fue relativamente breve (12 semanas), y se observó una disminución del volumen del fibroma con dosis de 25 mg y 50 mg al día¹⁸¹. Una dosis menor es eficaz sin la tasa elevada de sofocos que se observa con dosis más altas. En un estudio de 6 meses, se demostró que una dosis de 5 mg de mifepristona al día producía una reducción del volumen uterino del 48 %, una disminución del dolor y la presión, un aumento de las concentraciones de hemoglobina y un incremento no significativo de los sofocos²³³. En un estudio realizado durante 3 meses con una dosis de 5 mg, se observó una reducción similar del volumen del útero, así

como también del dolor y el sangrado²³⁴. Sin embargo, el tratamiento a largo plazo con mifepristona puede provocar hiperplasia endometrial como consecuencia de su acción antiprogéstágena. Este efecto sobre el endometrio hace que este fármaco no sea una opción válida para el tratamiento de los leiomiomas hasta que se realicen estudios clínicos extensos que permitan establecer su seguridad. Es adecuado el tratamiento a corto plazo antes de la cirugía. El asoprisnil, un modulador del receptor de la progesterona, también ha reducido satisfactoriamente el sangrado y el volumen uterino¹⁸². Tanto los moduladores del receptor de la progesterona como los antagonistas de la progesterona deben utilizarse con mucha precaución hasta que se establezca la inocuidad sobre el endometrio.

Tratamiento con un sistema intrauterino de liberación de levonorgestrel

Cuando el aumento de tamaño del útero por leiomiomas no es mayor que el de un embarazo de 12 semanas, la introducción de un dispositivo intrauterino liberador de levonorgestrel consigue disminuir el tamaño del útero en muchas pacientes, aunque no en todas, y reducir considerablemente el sangrado menstrual; en el 40 % de las pacientes se llega a la amenorrea²³⁵⁻²³⁷. La eficacia anticonceptiva no disminuye, pero los índices de expulsión son mayores. No se recomienda este tratamiento cuando la distorsión de la cavidad uterina es evidente en la exploración ecográfica. Se desconoce el mecanismo de este efecto favorable de la aplicación local de levonorgestrel, lo que contrasta con los estudios que señalan el efecto promotor del crecimiento de los miomas que tienen los progestágenos.

Tratamiento con embolización de la arteria uterina

La embolización de la arteria uterina reduce de un modo eficaz la hemorragia, el dolor y el tamaño del fibroma²³⁸⁻²⁴¹. En un procedimiento que dura aproximadamente 1 h, se introduce, con anestesia local, un catéter desde la arteria femoral hasta las arterias uterinas para inyectar directamente partículas de polivinilo o microesferas de gelatina que ocluyen el flujo sanguíneo. Los miomas sufren necrosis en respuesta a la isquemia transitoria, pero el tejido normal produce fibrinólisis y sobrevive. No se recomienda este procedimiento en los fibromas de gran tamaño. Al cabo de 5 años, la recidiva de los síntomas es de un 10 % a un 25%. La mayoría de las pacientes presenta dolor, náuseas y febrícula con un recuento leucocitario muy elevado entre 1 y 2 días después del procedimiento. Además, pueden surgir complicaciones graves, como histerectomía relacionada con complicaciones, amenorrea, menopausia prematura, septicemia por infección uterina, obstrucción intestinal y embolia pulmonar. Se han documentado varias muertes, con una tasa comparable a la de las histerectomías. Un importante número de pacientes con miomas de mayor tamaño presentan adherencias abdominales después del procedimiento²⁴². Como regla general, la embolización no debe realizarse en mujeres que deseen mantener la fecundidad. Sin embargo, se ha documentado un número importante de embarazos a término después del procedimiento^{243,244}; aunque de todos modos, las tasas de fecundidad y de complicaciones después del embarazo no se conocen con certeza. Una comparación aleatoria con la miomectomía indicó una tasa más alta de esterilidad y abortos espontáneos después de la embolización²⁴⁵.

Tratamiento con ultrasonidos

Para visualizar los miomas puede utilizarse un sistema térmico de localización por RM, y para destruirlos, ultrasonidos de alta energía^{246,247}. La temperatura alcanzada produce la necrosis instantánea en un volumen limitado de tejido y, por lo tanto, el método exige múltiples tratamientos en el transcurso de varias horas. Algunos de los efectos secundarios son las lesiones térmicas en la piel y en los tejidos normales. La seguridad total y la eficacia a largo plazo no se han determinado aún; su aplicación durante la primera etapa del embarazo en 51 mujeres permitió documentar una tasa del 41 % de nacimientos vivos y el 28 % de abortos espontáneos²⁴⁸.

La isquemia uterina transitoria puede producirse al colocar, bajo guía ecográfica, pinzas vaginales en los sacos vaginales para comprimir las arterias uterinas contra el cuello uterino durante aproximadamente 6 h. Los estudios a corto plazo han demostrado su eficacia en comparación con la embolización, pero no hay aún de datos de seguimiento a largo plazo²⁴⁹.

Todas las referencias están disponibles en: <http://www.lwwes.com/fritzandsperoff>

Volver al principio



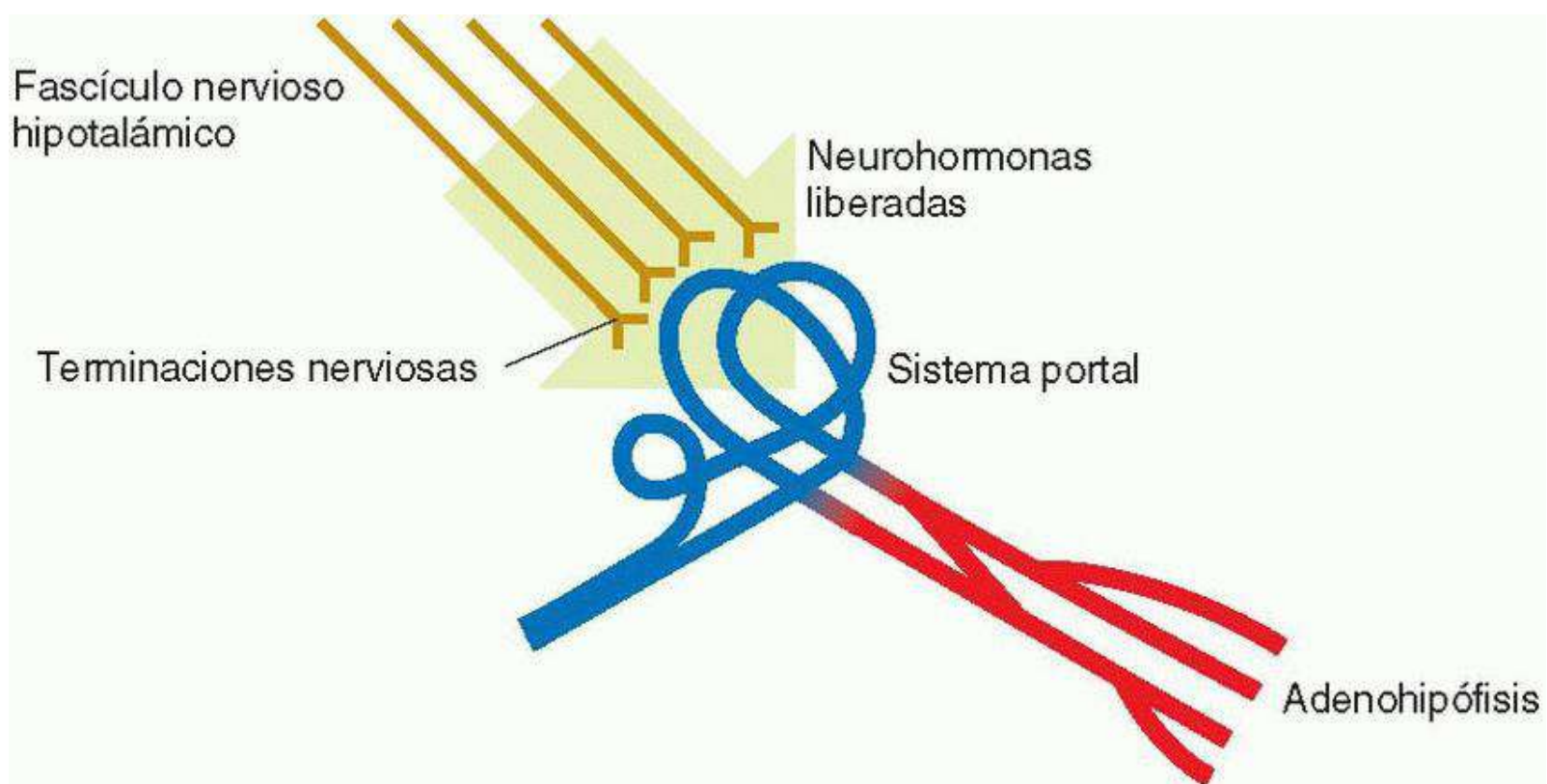
Herramientas de imágenes

Hay dos lugares de acción fundamentales en el encéfalo que son importantes en la regulación de la función reproductora: el hipotálamo y la hipófisis. Antiguamente, se consideraba que la hipófisis era la glándula principal. Luego surgió un nuevo concepto por el cual la hipófisis quedaba relegada a un papel subordinado como parte de una orquesta, con el hipotálamo como director, respondiendo a los mensajes del sistema nervioso central y periférico y ejerciendo su influencia por medio de neurotransmisores transportados a la hipófisis por una red vascular portal. Con independencia del lugar dominante, la tesis convencional era que el complejo sistema nervioso central-hipófisis determinaba y dirigía la cronología de los acontecimientos evolutivos en un ovario reactivo. Sin embargo, se tiene ahora un nuevo concepto: la secuencia compleja de acontecimientos conocida como ciclo menstrual está controlada por los esteroides sexuales y péptidos producidos en el propio folículo destinado a ovular. El hipotálamo y su dirección, y la hipófisis, son esenciales para el funcionamiento del mecanismo completo, pero la función endocrina que induce la ovulación se debe a la retroalimentación endocrina en la adenohipófisis.

El conocimiento completo de esta característica de la biología de la reproducción beneficiará al médico que se enfrenta a los problemas de la endocrinología ginecológica. Con este conocimiento, el médico puede comprender los efectos hasta ahora misteriosos pero importantes del estrés, el régimen de alimentación, el ejercicio y otras influencias en el eje hipófiso-gonadal. Además, estaremos preparados para utilizar de manera provechosa los numerosos neurofármacos, que constituyen los dividendos de la investigación neuroendocrina. Con esta finalidad, este capítulo ofrece una revisión orientada clínicamente de la situación actual de la neuroendocrinología de la reproducción.

Circulación portal hipotálamo-hipofisaria

El hipotálamo se encuentra en la base del encéfalo justo por encima de la unión de los nervios ópticos. Para influir en la adenohipófisis, el encéfalo requiere un medio de transmisión o conexión. No existe una conexión nerviosa directa. Sin embargo, el riego sanguíneo de la adenohipófisis se origina en los capilares que entrelazan abundantemente el área de la eminencia media del hipotálamo. Las arterias hipofisarias superiores forman una densa red de capilares en la eminencia media, que luego se vacían en los vasos portales que descienden a lo largo del tallo hipofisario hasta la adenohipófisis. La dirección del flujo sanguíneo en esta circulación portal hipofisaria va desde el encéfalo hasta la hipófisis. La sección del tallo nervioso, que interrumpe esta circulación portal, provoca inactividad y atrofia de las gónadas, junto con disminución de la actividad suprarrenal y tiroidea hasta los niveles basales. Con la regeneración de los vasos portales, se restablece la función de la adenohipófisis. Así pues, la adenohipófisis está bajo la influencia de hipotálamo por medio de neurohormonas liberadas en esta circulación portal. También hay un flujo retrógrado, de modo que las hormonas hipofisarias se pueden liberar directamente en el hipotálamo, brindando la oportunidad de la retroalimentación hipofisaria sobre el hipotálamo. Existe un riego sanguíneo adicional suministrado por los vasos cortos que se originan en la neurohipófisis, que a su vez recibe su riego arterial de las arterias hipofisarias inferiores.



Herramientas de imágenes

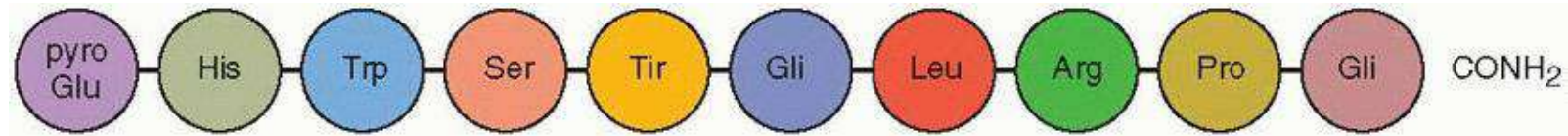
[Volver al principio](#)

El concepto de la neurohormona

La influencia de la hipófisis por el hipotálamo obedece a materiales secretados en las células hipotalámicas y transportados a la hipófisis por el sistema de vasos portales. En efecto, la expresión génica y la proliferación de las células hipofisarias están controladas por péptidos hipotalámicos y sus receptores. Aparte de los experimentos de sección del tallo mencionados anteriormente, el trasplante de la hipófisis a zonas ectópicas (p. ej., bajo la cápsula renal) provoca el fracaso de la función gonadal. Con el nuevo trasplante a un lugar anatómico bajo la eminencia media, seguido de la regeneración del sistema portal, se restablece la función normal de la hipófisis. Esta recuperación de la función gonadótropa no se consigue si la hipófisis se trasplanta a otras zonas del encéfalo. Por tanto, existe algo muy especial con respecto al riego sanguíneo en la porción basal del hipotálamo. Una excepción a este patrón general de influencia positiva es el control de la secreción de prolactina. La sección y el trasplante del tallo inducen la liberación de prolactina por la adenohipófisis, lo que implica un control hipotalámico inhibitorio negativo. Además, cultivos de tejido de la adenohipófisis liberan prolactina en ausencia de tejido o extractos hipotalámicos.

Los agentes neuroendocrinos que se originan en el hipotálamo tienen efectos estimuladores positivos en la hormona del crecimiento (somatotropina), la tirotropina (TSH), la corticotropina (ACTH) y las gonadotropinas, y representan las distintas neurohormonas del hipotálamo. La neurohormona que controla las gonadotropinas se denomina hormona liberadora de gonadotropinas o gonadoliberina

(GnRH). La neurohormona que controla la prolactina se denomina hormona inhibidora de la prolactina y es la dopamina. La corticoliberina humana (CRH), un péptido de 41 aminoácidos, es el regulador principal de la secreción de ACTH y también activa el sistema nervioso simpático. Como veremos, la CRH puede suprimir la secreción de gonadotropinas, una acción mediada en parte por la inhibición de la GnRH por las endorfinas.



Herramientas de imágenes

Aparte de sus efectos en la hipófisis, se han demostrado para varias de las hormonas de liberación efectos conductuales en el encéfalo. La hormona liberadora de tirotropina o tiroliberina (TRH) antagoniza la acción sedante de una serie de fármacos y también ejerce un efecto antidepresivo directo en los seres humanos. La GnRH induce el comportamiento de apareamiento en animales macho y hembra¹.

Inicialmente, se pensaba que había dos hormonas de liberación distintas, una para la hormona foliculoestimulante o folitropina (FSH) y otra para la hormona luteinizante o lutropina (LH). Actualmente se admite que hay una sola neurohormona (GnRH) para ambas gonadotropinas. La GnRH es un pequeño péptido de 10 aminoácidos con cierta variación de la secuencia de aminoácidos entre los diversos mamíferos. La GnRH purificada o sintetizada estimula la secreción de la FSH y la LH. Los patrones divergentes de la FSH y la LH en respuesta a una única GnRH obedecen a las influencias reguladoras del medio endocrino, en concreto los efectos de retroalimentación de los esteroides sobre la adenohipófisis.

Los neurotransmisores clásicos se secretan en la terminación nerviosa. Los péptidos cerebrales requieren transcripción génica, traducción y procesamiento postraducción, todo lo cual ocurre en el interior del cuerpo neuronal. El producto final es transportado a través del axón a la terminación para secretarse. Los pequeños péptidos neuroendocrinos comparten grandes polipéptidos precursores comunes, denominados poliproteínas o péptidos polifuncionales. Estas proteínas pueden servir de precursores para más de un péptido biológicamente activo.

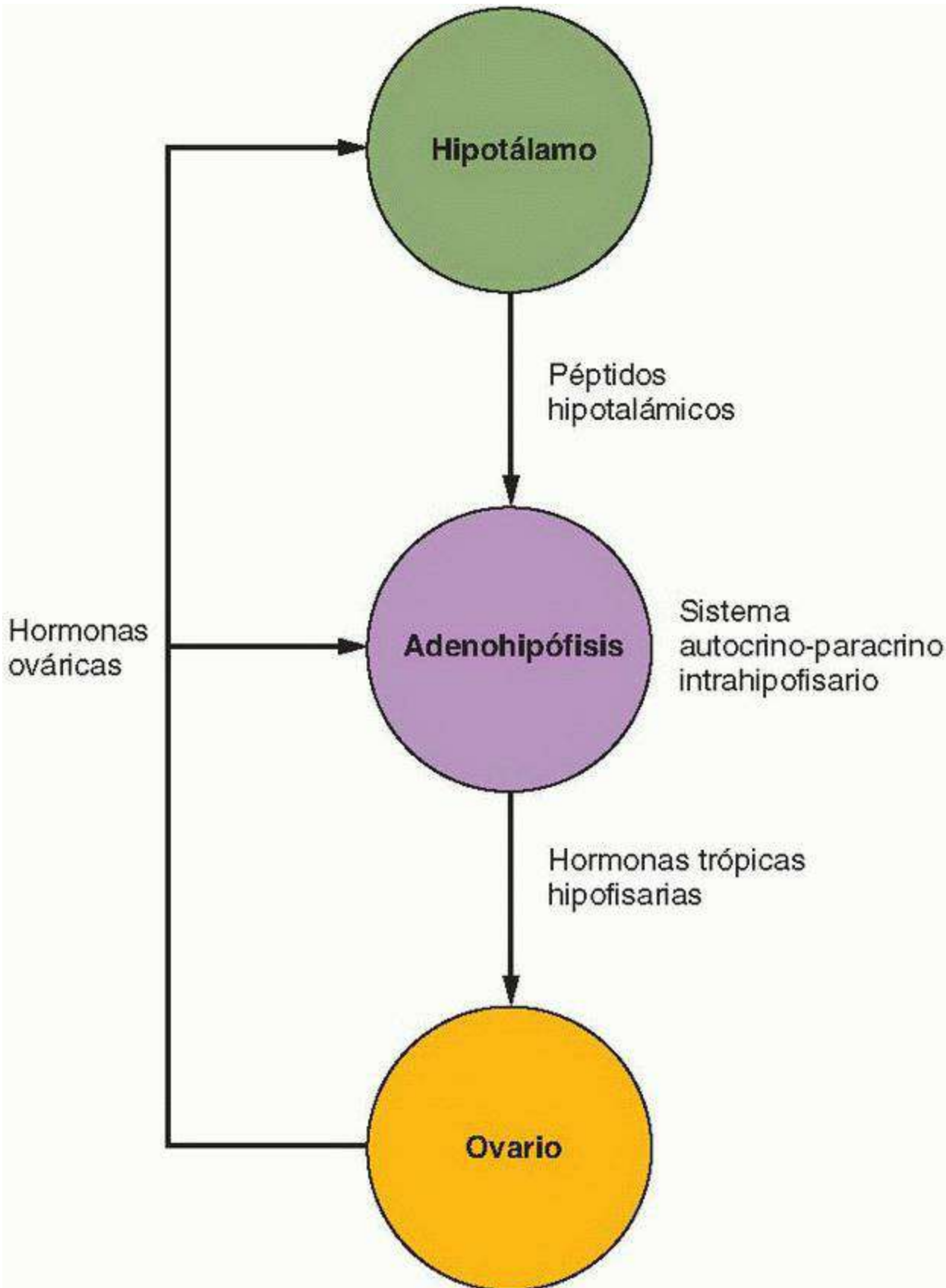
El gen que codifica la proteína precursora de 92 aminoácidos para la GnRH, la proGnRH, está localizado en el brazo corto del cromosoma 8². La proteína precursora para la GnRH contiene (en el orden siguiente) una secuencia de señal de 23 aminoácidos, el decapeptido de GnRH, un lugar de procesamiento proteolítico de 3 aminoácidos y una secuencia de 56 aminoácidos denominada GAP (péptido asociado a la GnRH)³. La GAP es un potente inhibidor de la secreción de prolactina y un estimulador de las gonadotropinas; sin embargo, no se ha establecido una función fisiológica para la GAP⁴. Su función principal podría ser proporcionar un soporte de conformación apropiado a la GnRH.

Actualmente se sabe que la GnRH tiene funciones autocrinas-paracrinas en todo el organismo. Está presente en tejidos nerviosos y no nerviosos, y hay receptores en numerosos tejidos extrahipofisarios (p. ej., el folículo ovárico y la placenta). Aunque la GnRH es idéntica en todos los mamíferos, hay otras formas que no son de mamífero, lo que indica que la molécula de GnRH existe desde al menos 500 millones de años^{5,6}. La secuencia central, Tir-Gli-Leu-Arg, es el segmento no conservado de la GnRH, el segmento con la mayor variabilidad en otras especies. Por tanto, las sustituciones en este segmento se toleran bien.

Se sabe que una segunda forma de GnRH, conocida como GnRH-II, existe en otras muchas especies. La GnRH-II consiste en la secuencia siguiente: pGln-His-Trp-Ser-His-Gli-Trp-Tir-Pro-Gli. Motivada por su existencia en otras especies, la búsqueda de su presencia en los seres humanos ha acabado teniendo éxito. El gen que codifica la GnRH-II está localizado en el cromosoma humano 20p13, y es obviamente diferente del gen de la GnRH-I, en 8p11.2-p21⁷. Ambos genes producen un péptido con una secuencia de señal, un decapeptido de GnRH, un lugar proteolítico y una GAP. La expresión de GnRH-II es máxima fuera del encéfalo. El análisis de la evolución de la GnRH indica tres formas principales: la GnRH localizada en el hipotálamo (GnRH-I), las formas en los núcleos del mesencéfalo y fuera del encéfalo (GnRH-II), y las formas en varias especies de peces (GnRH-III), lo que denota la aparición de las diversas formas antes de la aparición de los vertebrados⁷. Se ha identificado un total de 24 formas de GnRH en distintas especies, aunque las dos primarias en los mamíferos son GnRH-I y GnRH-II⁸. La forma GnRH-I se encuentra principalmente en el cerebro, mientras que la GnRH-II aparece ampliamente distribuida en otros órganos.

Se ha aislado un péptido hipotalámico de 12 aminoácidos que inhibe la secreción hipofisaria de gonadotropinas en el cerebro de la codorniz japonesa⁹. Este péptido, también identificado en mamíferos, se denominó hormona inhibidora de la gonadotropina (GnIH), pero su presencia y posible participación en la reproducción de los primates aún no se ha determinado¹⁰.

Quizá no se deba desechar la noción de que la hipófisis es una glándula maestra. Aunque está sumamente regulada por las aferencias procedentes de otros lugares, su función es esencial para mantener la vida. Las hormonas de la hipófisis regulan la pubertad, el crecimiento, la reproducción, el metabolismo, el equilibrio osmótico y las respuestas al estrés. El desarrollo y la actividad de la hipófisis están bajo el control del hipotálamo (con aferencias de otras zonas del sistema nervioso central), y la respuesta hipofisaria está finamente regulada por mensajeros hormonales de tejidos que constituyen los lugares de acción de las hormonas trópicas hipofisarias. Además, la hipófisis posee su propio sistema autocrino-paracrino para la potenciación e inhibición del crecimiento y la función. Sin embargo, la hipófisis es el centro de toda esta actividad, y su función de coordinación esencial es crucial para una vida normal.



[Volver al principio](#)

Secreción de prolactina

La expresión génica de la prolactina tiene lugar en las células lactotropas de la adenohipófisis, en el endometrio decidualizado y en el miometrio. La prolactina secretada en estos lugares diversos es idéntica, pero hay diferencias en el ARNm que indican disparidades en la regulación génica de la prolactina.

La transcripción del gen de la prolactina está regulada por un factor de transcripción (una proteína denominada Pit-1) que se une a la región promotora 5' y que también es necesaria para la secreción de somatotropina y TSH^{11,12}. La expresión de la Pit-1 está, a su vez,

regulada por un factor de transcripción, llamado Prop1 (Profeta de Pit-1); las mutaciones en el lugar de fijación del Prop1 en el gen Pit-1 provocan deficiencias en varias hormonas hipofisarias^{12,13}. Esas mutaciones son responsables de la mayoría de los casos heredados de deficiencia hipofisaria combinada. El resto surge de mutaciones en las que participan otros factores de transcripción, específicamente HESX1, LHX3, LHX4, TBX19, SOX2 y SOX3¹⁴.

La transcripción génica de la prolactina está regulada por la interacción de receptores de estrógenos y glucocorticoides con secuencias flanqueadoras 5'. Las mutaciones en las secuencias de estas regiones flanqueadoras o en el gen de la proteína Pit-1 pueden inhibir la secreción de prolactina. El gen de Pit-1 también interviene en la diferenciación y el crecimiento de las células de la adenohipófisis; por tanto, las mutaciones en este gen pueden no sólo inhibir la secreción de hormona del crecimiento, prolactina y TSH, sino también provocar la desaparición de sus células trópicas en la hipófisis; el resultado es un hipopituitarismo importante¹⁵. Estudios moleculares han indicado que la Pit-1 participa en la mediación de las señales hormonales estimuladoras e inhibitoras para la transcripción génica de la prolactina. Sin embargo, las alteraciones de la expresión génica de Pit-1 no están implicadas en la formación de tumores hipofisarios¹⁶.

La función principal de la prolactina en los mamíferos es la lactogénesis, mientras que en los peces esta hormona es importante para la osmorregulación. El gen de la prolactina del salmón chinook contiene secuencias de codificación similares a las de los mamíferos, y está regulado de una manera parecida en la hipófisis¹⁷. Pit-1, el factor de transcripción específico hipofisario, parece estar sumamente conservado entre las especies. La excitación sexual y el orgasmo en los varones y las mujeres producen notables elevaciones de las concentraciones circulantes de prolactina que persisten durante al menos 1 hora, lo que tal vez contribuya a la supresión de la sexualidad inmediatamente después de la excitación y el orgasmo^{18,19}.

La expresión génica de la prolactina está regulada además por otros factores específicos de especie. La transcripción génica de la prolactina está estimulada por los estrógenos y mediada por el receptor estrogénico que se une a elementos sensibles a los estrógenos. Esta activación por los estrógenos requiere la interacción con Pit-1, de un modo todavía no determinado. Las secuencias promotoras proximales también son activadas por hormonas peptídicas que se unen a receptores de la superficie celular, por ejemplo, la TRH y factores de crecimiento. Además, diversos agentes que controlan el AMP cíclico y los canales del calcio pueden estimular o inhibir la actividad promotora de la prolactina.

La secreción hipofisaria de la prolactina se encuentra en un grado considerable, si no total, bajo el control inhibitor de la dopamina hipotalámica liberada en la circulación portal, una inhibición tónica que requiere una gran producción de dopamina²⁰. La acción de la dopamina en la hipófisis está mediada por receptores acoplados a la inhibición de la actividad de la adenilato ciclase. Hay cinco formas de receptor dopaminérgico divididas en dos grupos funcionales, D₁ y D₂, codificadas por un solo gen en el cromosoma 5 cerca del gen del receptor de la hormona del crecimiento^{21,22}. El tipo D₂ es el receptor predominante en la adenohipófisis. La estructura y la función de los receptores dopaminérgicos corresponden al sistema de la proteína G descrito en el capítulo 2. La unión de la dopamina al receptor provoca la supresión de la adenilato ciclase y del mantenimiento por el AMP cíclico de la transcripción génica y la secreción de prolactina. También se activan otros mecanismos, como la supresión de las concentraciones intracelulares de calcio. Los lugares de unión a Pit-1 están implicados en esta respuesta de la dopamina. Aparte de la inhibición directa de la expresión génica de la prolactina, la unión de la dopamina al receptor D₂ también inhibe el desarrollo y el crecimiento de las células lactotropas. Estos múltiples efectos de la dopamina explican la capacidad de los agonistas dopaminérgicos de suprimir la secreción de prolactina y el crecimiento de adenomas hipofisarios secretores de esta hormona. No se han descrito mutaciones activadoras o inactivadoras de los receptores dopaminérgicos.

Varios factores ejercen un efecto estimulador de la secreción de prolactina (factores liberadores de prolactina), en especial la TRH, el péptido intestinal vasoactivo (VIP), el factor de crecimiento epidérmico y quizá la GnRH. Estos factores interactúan entre sí, afectando a la reactividad global de las células lactotropas; sin embargo, la única manifestación clínica importante es la asociación de hiperprolactinemia a la elevación de la secreción de TRH que se produce en el hipotiroidismo. ***La homeostasis de la prolactina está regulada fundamentalmente por ella misma, mediante retroalimentación sobre las neuronas liberadoras de dopamina.***

Este mecanismo dopaminérgico está muy influido por los estrógenos, directamente o a través de otros neurotransmisores. La secreción de prolactina se puede entender considerando que la dopamina recibida a través del sistema portal es responsable de la inhibición tónica. El sistema dopaminérgico está estimulado por la prolactina (disminuyendo la secreción) e inhibido por los estrógenos (aumentando la secreción). Las influencias reguladoras son la actividad inhibitora de los opioides endógenos sobre la liberación de dopamina y la estimulación por numerosas sustancias, tales como la serotonina y el neuropéptido Y. Las concentraciones de prolactina alcanzan su máximo nivel durante el sueño.

Los medicamentos para el tratamiento de trastornos psicológicos son antagonistas del receptor de la dopamina. Actúan bloqueando la actividad inhibitora de la dopamina sobre la secreción hipofisaria de prolactina, cuyas concentraciones aumentan en la circulación. Algunos fármacos de reciente aparición pertenecientes a esta clase no alteran la secreción de prolactina; tal es el caso de la clozapina, la olanzapina, la quetiapina, el aripiprazol y la ziprasidona. Sin embargo, la risperidona y la amisulprida, actúan como los fármacos antiguos y

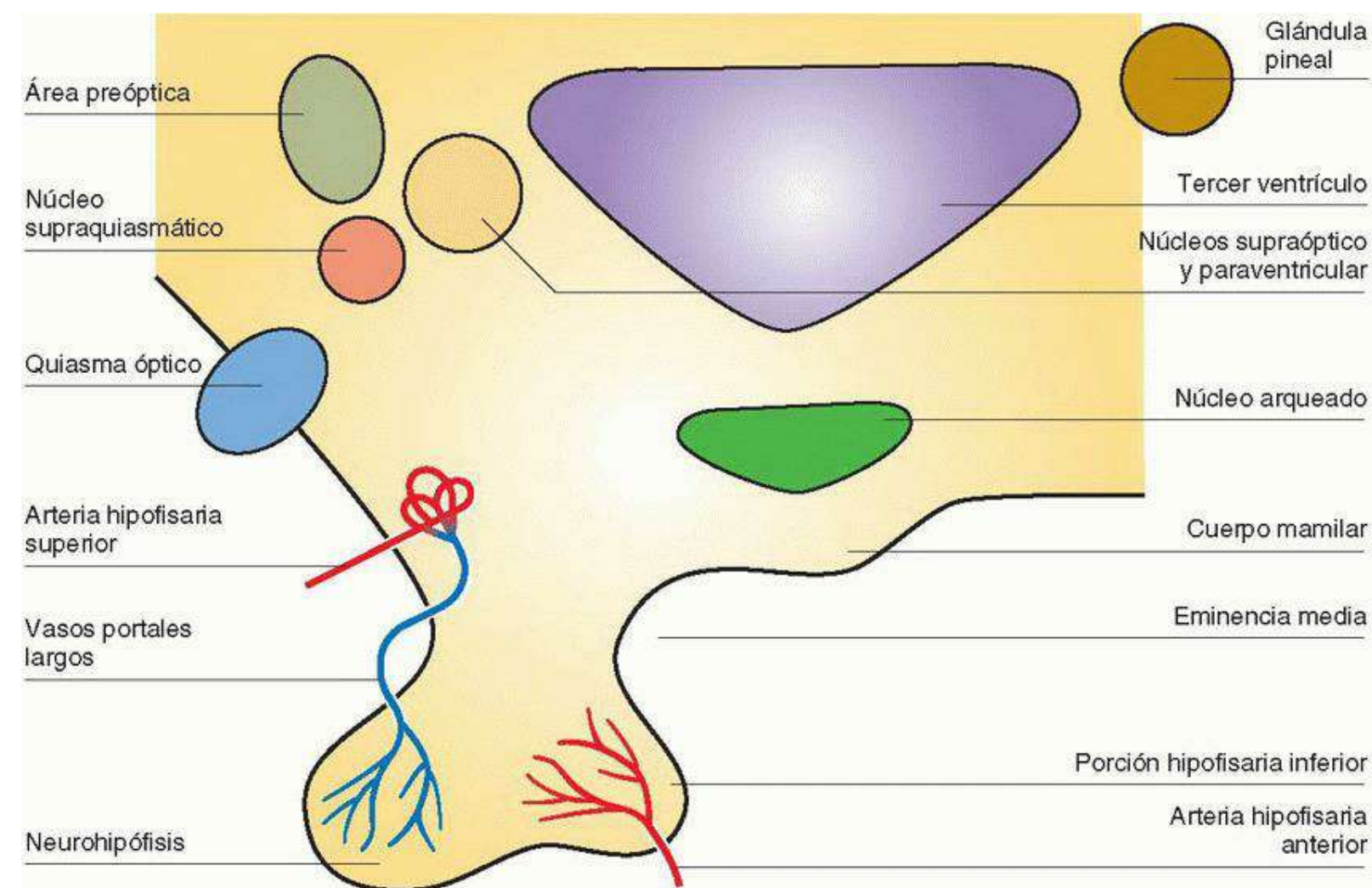
aumentan la secreción de prolactina. Las diferencias reflejan la capacidad de cada uno de ellos para atravesar la barrera hematoencefálica y las diferencias de afinidad con el receptor de la dopamina.

Volver al principio

Hipotálamo y secreción de GnRH

El hipotálamo es la parte del diencefalo situada en la base del encéfalo que forma el suelo del tercer ventrículo y forma parte de sus paredes laterales. En el hipotálamo hay células nerviosas peptidérgicas que secretan las hormonas liberadoras e inhibitoras. Dichas células comparten las características de las neuronas y de las células de las glándulas endocrinas. Responden a señales del torrente circulatorio y a neurotransmisores en un proceso conocido como neurosecreción. En este proceso, una neurohormona o neurotransmisor es sintetizada en los ribosomas del citoplasma de la neurona, empaquetada en un gránulo en el aparato de Golgi y luego transportada por flujo axonal activo a la terminación neuronal para la secreción en un vaso sanguíneo o en una sinapsis.

Las células que producen GnRH se originan en el área olfativa. Por migración durante la embriogénesis, las células se mueven a lo largo de los pares craneales conectando la nariz y el prosencéfalo a su localización primaria, donde finalmente puede haber 1 000-3 000 células productoras de GnRH en el núcleo arqueado del hipotálamo que extienden sus axones hasta la eminencia media²³. Las neuronas de GnRH aparecen en la placoda olfativa interna (una lámina engrosada de ectodermo a partir de la cual se desarrolla un órgano sensitivo) y entran en el encéfalo con el nervio terminal, un par craneal que se proyecta desde la nariz a los núcleos septales-preópticos del encéfalo²⁴. Este asombroso trayecto explica el síndrome de Kallmann, una asociación entre la falta de GnRH y un defecto del olfato (un fallo de la migración axonal olfativa y neuronal de GnRH a partir de la placoda olfativa). Se han documentado tres modos de transmisión: ligada al cromosoma X, autosómica dominante y autosómica recesiva²⁵. La frecuencia 5-7 veces mayor en los varones indica que la transmisión ligada al cromosoma X es la más frecuente.



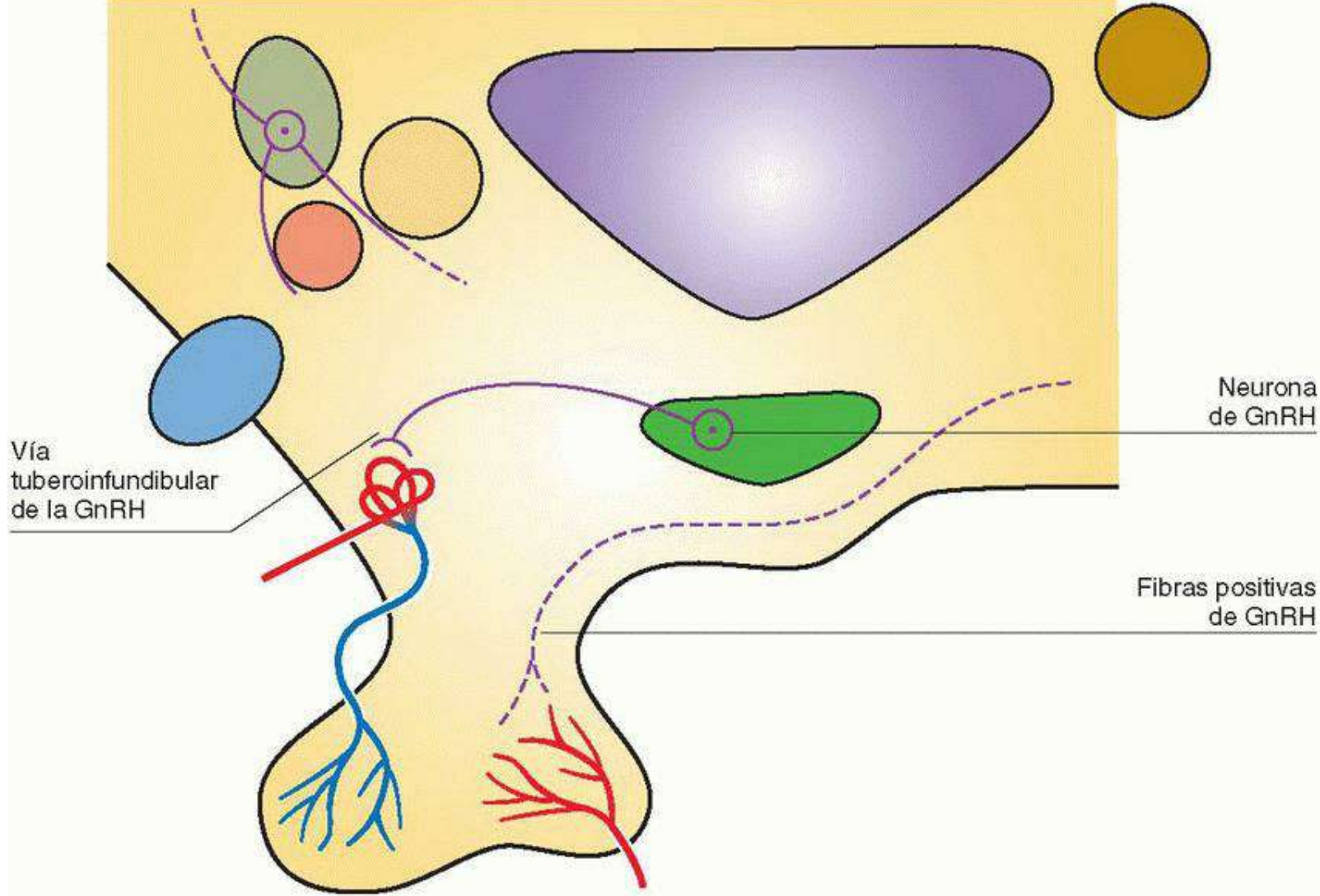
Herramientas de imágenes

Las mutaciones responsables de este síndrome impiden la producción de proteínas con funciones necesarias para la migración neuronal, la anosmina 1 en formas ligadas al cromosoma X, una proteína homóloga a los miembros de la familia de las fibronectinas, y encargada de la adhesión celular y la inhibición de la proteasa, y los receptores del factor de crecimiento fibroblástico y la procineticina en las formas autosómicas²⁶⁻²⁸. El desarrollo y la migración normal de las neuronas de GnRH también depende de receptores tirosina cinasas, cuyas anomalías podrían explicar algunos casos clínicos de insuficiencia de GnRH²⁹. Al igual que las células epiteliales olfativas de la cavidad nasal, las neuronas de GnRH poseen cilios³⁰. El origen olfativo y la semejanza estructural de las neuronas de GnRH y las células epiteliales nasales denotan una evolución de la reproducción controlada por feromonas.

Las feromonas son sustancias químicas transmitidas por el aire que libera un sujeto y pueden afectar a otros miembros de la misma especie. Compuestos inodoros obtenidos de las axilas de mujeres en la fase folicular tardía de sus ciclos aceleraron el pico de LH y acortaron los ciclos de las mujeres receptoras, mientras que compuestos de la fase lútea tuvieron los efectos contrarios³¹. Este podría ser un mecanismo por el cual las mujeres que conviven gran parte del tiempo suelen mostrar una sincronía en los ciclos menstruales³²⁻³⁶. Sin embargo, los estudios sobre dicha sincronía se han criticado, insistiendo en que problemas metodológicos han conducido a conclusiones incorrectas³⁷.

En los primates, la red principal de cuerpos celulares de GnRH está localizada en la porción basal medial del hipotálamo³⁸⁻⁴⁰. La mayor parte de estos cuerpos celulares pueden verse en el núcleo arqueado, donde se sintetiza la GnRH en las neuronas de GnRH. Estas neuronas están dispuestas en una red compleja y conectadas entre sí y a otras muchas neuronas. Esta disposición física permite múltiples interacciones con neurotransmisores, hormonas y factores del crecimiento para regular la liberación de GnRH. La liberación de GnRH a la circulación portal se realiza a través de una vía axonal, la vía tuberoinfundibular de la GnRH.

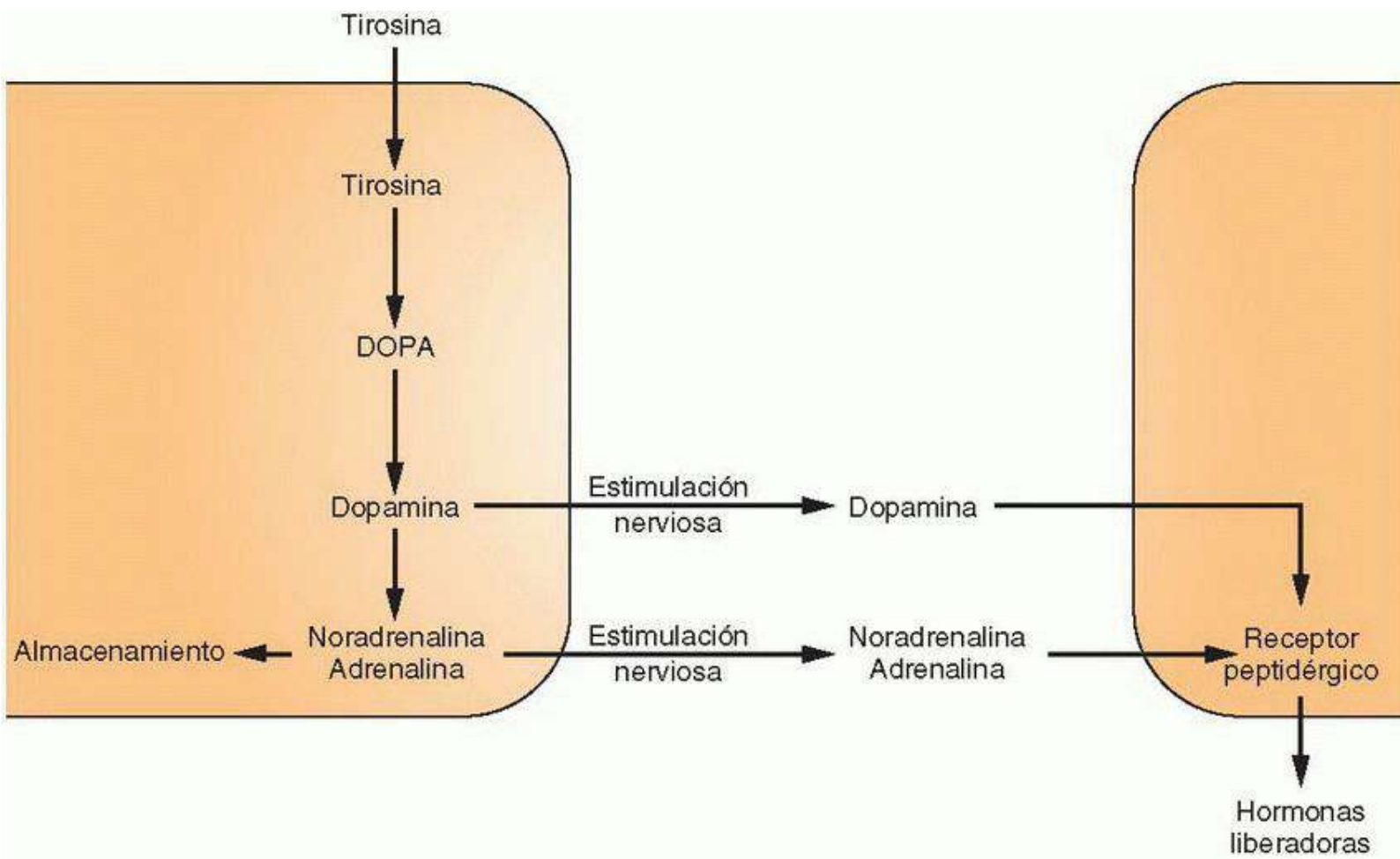
También se pueden ver fibras, identificadas con técnicas inmunocitoquímicas que emplean anticuerpos anti-GnRH, en la porción posterior del hipotálamo, descendiendo a la neurohipófisis, y en el área hipotalámica anterior, proyectándose a zonas del sistema límbico³⁸. Mediante técnicas de hibridación, se ha localizado ARNm para la GnRH en las mismas zonas identificadas previamente con inmunorreactividad. Sin embargo, las lesiones que interrumpen las neuronas de GnRH que se proyectan a regiones distintas de la eminencia media no afectan a la liberación de gonadotropinas. Únicamente las lesiones del núcleo arqueado en el mono causaron atrofia gonadal y amenorrea⁴¹. Por lo tanto, dicho núcleo puede considerarse una unidad con la eminencia media, el lugar esencial en el hipotálamo para la secreción de GnRH en la circulación portal. Las otras neuronas de GnRH pueden ser importantes para una serie de respuestas conductuales.



Herramientas de imágenes

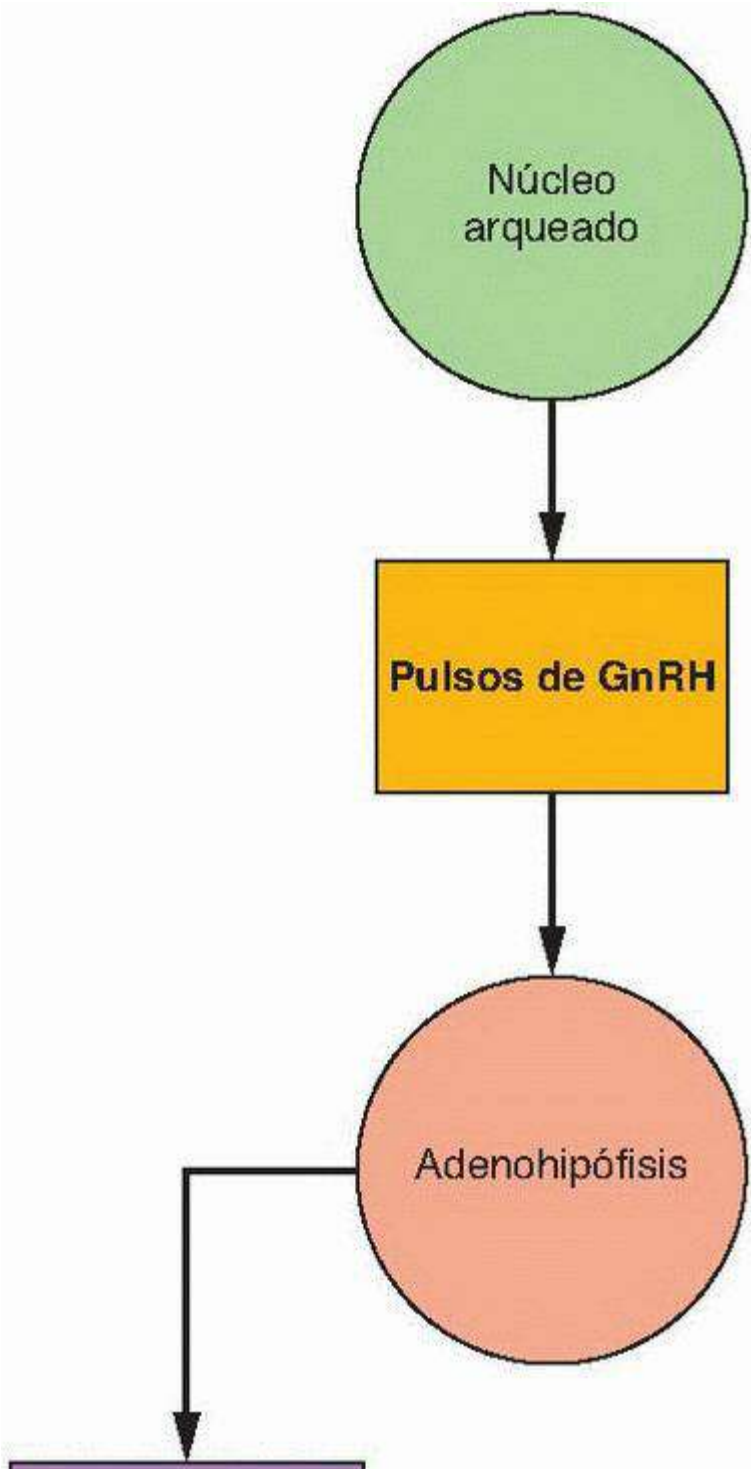
Secreción de la GnRH

La semivida de la GnRH es sólo de 2-4 min. A causa de esta rápida degradación, combinada con la enorme dilución al acceder a la circulación periférica, cantidades biológicamente eficaces de GnRH no eluden el sistema portal. Por consiguiente, el control del ciclo reproductor depende de la liberación constante de GnRH. Esta función, a su vez, depende de relaciones complejas y coordinadas entre esta hormona liberadora, otras neurohormonas, las gonadotropinas hipofisarias y los esteroides gonadales. La interacción entre estas sustancias está gobernada por efectos de retroalimentación, tanto estimuladores positivos como inhibidores negativos. El **asa larga de retroalimentación** se refiere a los efectos de retroalimentación de las concentraciones circulantes de las hormonas de las glándulas efectoras, algo que ocurre tanto en el hipotálamo como en la hipófisis. El **asa corta de retroalimentación** indica una retroalimentación negativa de las hormonas hipofisarias sobre su propia secreción, probablemente merced a efectos inhibidores sobre las hormonas liberadoras en el hipotálamo. La **retroalimentación ultracorta** se refiere a la inhibición por la hormona liberadora de su propia síntesis. Estas señales y las procedentes de centros superiores en el sistema nervioso central pueden modificar la secreción de GnRH mediante una serie de neurotransmisores, sobre todo dopamina, noradrenalina y endorfina, pero también serotonina y melatonina. La dopamina y la noradrenalina se sintetizan en las terminaciones nerviosas por descarboxilación de la dihidroxifenilalanina (DOPA), que a su vez se sintetiza por hidroxilación de la tirosina. La dopamina es el precursor inmediato de la noradrenalina y la adrenalina, pero ella misma actúa como un neurotransmisor esencial en el hipotálamo y la hipófisis²⁰.



Herramientas de imágenes

Un concepto más útil es considerar al núcleo arqueado como el lugar de acción central, que libera GnRH a la circulación portal de una manera pulsátil. En una serie clásica de experimentos, se demostró que la secreción normal de gonadotropinas requiere una secreción pulsátil de GnRH dentro de un intervalo crítico de frecuencia y amplitud⁴². Incluso la transcripción génica de las hormonas hipofisarias es sensible a la naturaleza pulsátil de la liberación de GnRH⁴³.



Manipulaciones experimentales han indicado que el intervalo crítico de secreción pulsátil de GnRH es bastante estrecho. La administración (a menos) de 1 µg de GnRH por minuto durante 6 min cada hora (un pulso por hora) produce una concentración sanguínea portal aproximadamente equivalente a la concentración de máxima de GnRH en sangre portal humana, de aproximadamente 2 ng/ml. El incremento de la frecuencia a 2 y 5 pulsos por hora suprime la secreción de gonadotropinas. Se obtiene un descenso parecido de dicha secreción aumentando la dosis de GnRH. La reducción de la frecuencia de los pulsos disminuye la secreción de LH pero aumenta la de FSH.

Al igual que la GnRH, las gonadotropinas también se secretan de una forma pulsátil y, en efecto, el patrón pulsátil de la liberación de gonadotropinas refleja el patrón pulsátil de la GnRH^{44,45}. La secreción de GnRH y gonadotropinas es siempre de naturaleza pulsátil, pero se produce una potenciación del patrón pulsátil de secreción de gonadotropinas justo antes de la pubertad con incrementos nocturnos de la LH. Después de la pubertad, se mantiene el aumento de la secreción pulsátil durante 24 h, pero varía de amplitud y frecuencia. En la pubertad, la actividad del núcleo arqueado comienza con una baja frecuencia de liberación de GnRH y prosigue a través de un ciclo de aceleración de la frecuencia, caracterizado por el paso de una inactividad relativa, hasta la activación nocturna y el patrón completo del adulto. Los cambios progresivos de la FSH y la LH reflejan esta activación de la secreción pulsátil de la GnRH. La liberación ovárica de esteroides es también pulsátil, coordinada con los pulsos de LH, el principal elemento estimulador de la esteroidogénesis ovárica⁴⁶. En

ausencia de regulación ovárica, la frecuencia de los pulsos de GnRH es aproximadamente de un pulso por hora⁴⁷.

Cronología de los pulsos de GnRH

La medición de los pulsos de LH se utiliza como indicación de la secreción pulsátil de la GnRH (la larga semivida de la FSH impide utilizarla con este fin)⁴⁸. Las características de los pulsos de LH (y probablemente de los pulsos de GnRH) durante el ciclo menstrual son las siguientes^{46,49,50}:

Amplitud media de los pulsos de LH:

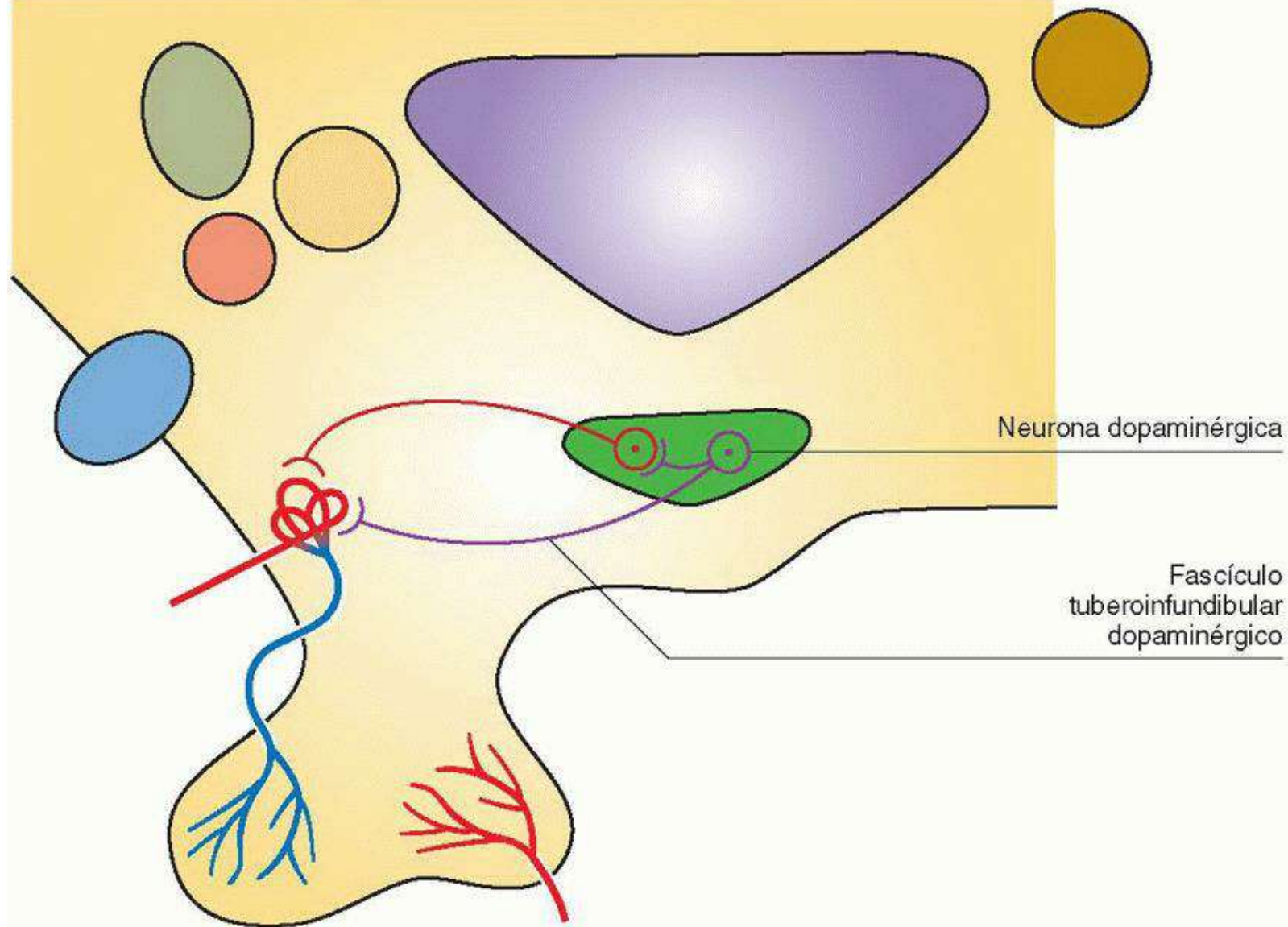
Fase folicular precoz	6,5 UI/l
Fase folicular intermedia	5,0 UI/l
Fase folicular tardía	7,2 UI/l
Fase lútea precoz	15,0 UI/l
Fase lútea intermedia	12,2 UI/l
Fase lútea tardía	8,0 UI/l

Frecuencia media de los pulsos de LH:

Fase folicular precoz	90 min
Fase folicular tardía	60-70 min
Fase lútea precoz	100 min
Fase lútea tardía	200 min

La secreción pulsátil es de mayor frecuencia pero de menor amplitud durante la fase folicular que durante la fase lútea. La disminución de la frecuencia de los pulsos de GnRH en la fase lútea tardía es un cambio importante que favorece la síntesis y la secreción de FSH; por lo tanto, resulta esencial para el siguiente ciclo permitir el incremento de la FSH⁵¹. El aumento de la frecuencia y la amplitud durante el ciclo medio de la secreción pulsátil de GnRH favorece el incremento de LH necesario para la ovulación y el inicio de la fase lútea.

Hay que subrayar que estas cifras no son intocables. Existe una considerable variabilidad intra e interindividual, así como unos límites normales amplios⁵². Pese al inconveniente de la larga semivida, se ha averiguado que la secreción de FSH está relacionada con la de LH. Las variaciones de la amplitud son relativamente pequeñas; por lo tanto, el incremento y la disminución de las concentraciones circulantes de las gonadotropinas se ven afectados en gran medida por las variaciones de la frecuencia de los pulsos. Durante la transición lútea-folicular, la frecuencia de los pulsos aumenta unas 4,5 veces⁵⁰. En los roedores, la frecuencia de pulsos de GnRH determina cuál es el gen de la gonadotropina que se expresará en forma preferencial⁵³.



Herramientas de imágenes

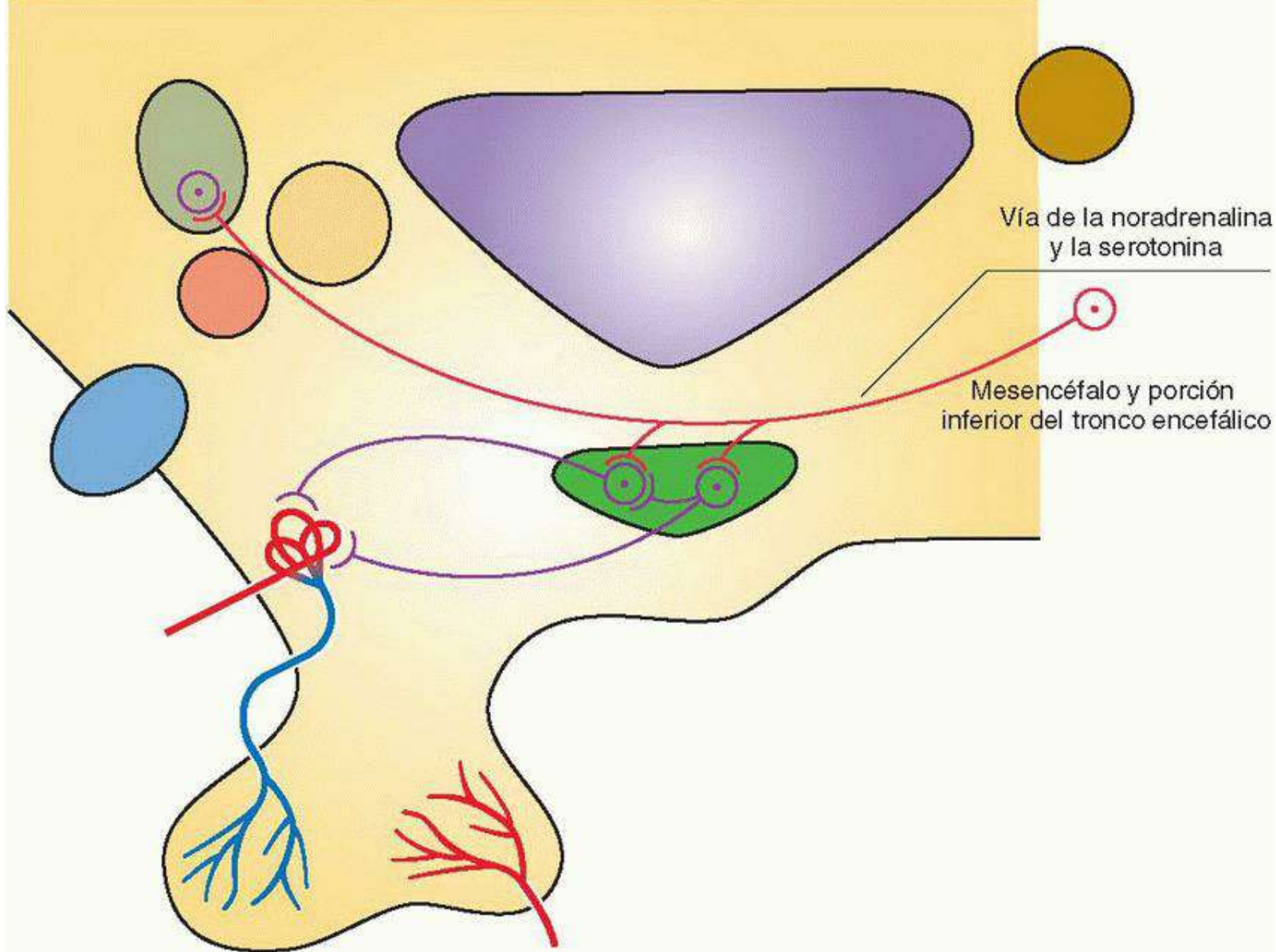
La adenohipófisis y las neuronas de GnRH tienen un patrón pulsátil propio. Aunque los pulsos de gran amplitud están relacionados con la GnRH, los pulsos de pequeña amplitud y elevada frecuencia representan secreción espontánea de la adenohipófisis (al menos, como se ha demostrado en hipófisis aisladas *in vitro*)⁵⁴. No se sabe si esto tiene importancia fisiológica y, en la actualidad, se cree que el patrón secretor hipofisario refleja la GnRH. La secreción pulsátil de la GnRH está relacionada con la expresión génica episódica de *GnRH-I* en el hipotálamo⁸. Un punto promotor en el gen *GnRH-I* determina la naturaleza pulsátil de las secreciones, reguladas por la matriz típica de factores de transcripción⁵⁵.

Control de los pulsos de GnRH

Los ciclos menstruales normales necesitan el mantenimiento de la liberación pulsátil de GnRH dentro de un intervalo crítico de frecuencia y amplitud. La actividad rítmica pulsátil es una propiedad intrínseca de las neuronas de GnRH, y el efecto de diversas hormonas y neurotransmisores se debe considerar como acciones reguladoras⁵⁶.

Vía de la dopamina

Puede haber cuerpos celulares para la síntesis de dopamina en los núcleos arqueado y periventricular. El fascículo tuberoinfundibular dopaminérgico surge en la porción basal medial del hipotálamo y sus axones cortos terminan en la eminencia media; dicho fascículo ejerce el principal efecto dopaminérgico sobre la hipófisis.



Herramientas de imágenes

La administración de dopamina mediante infusión intravenosa a hombres y mujeres suprime las concentraciones circulantes de prolactina y gonadotropinas⁵⁷. La dopamina no ejerce un efecto directo sobre la secreción de gonadotropinas por la adenohipófisis; por lo tanto, este efecto está mediado por la liberación de GnRH en el hipotálamo. La dopamina se secreta directamente en la sangre portal, por lo que se comporta como una neurohormona. Por consiguiente, la dopamina puede suprimir directamente la actividad de GnRH en el núcleo arqueado y también ser transportada a través del sistema portal para suprimir de manera directa y específica la secreción hipofisaria de prolactina. La vía dopaminérgica tuberoinfundibular hipotalámica no es la única vía dopaminérgica en el SNC, y representa únicamente una de las dos vías dopaminérgicas principales en el hipotálamo. Sin embargo, esta vía es la que participa directamente en la regulación de la secreción de prolactina. Además, la prolactina liberada en el lóbulo intermedio de la hipófisis suprime la liberación de melanotropina.

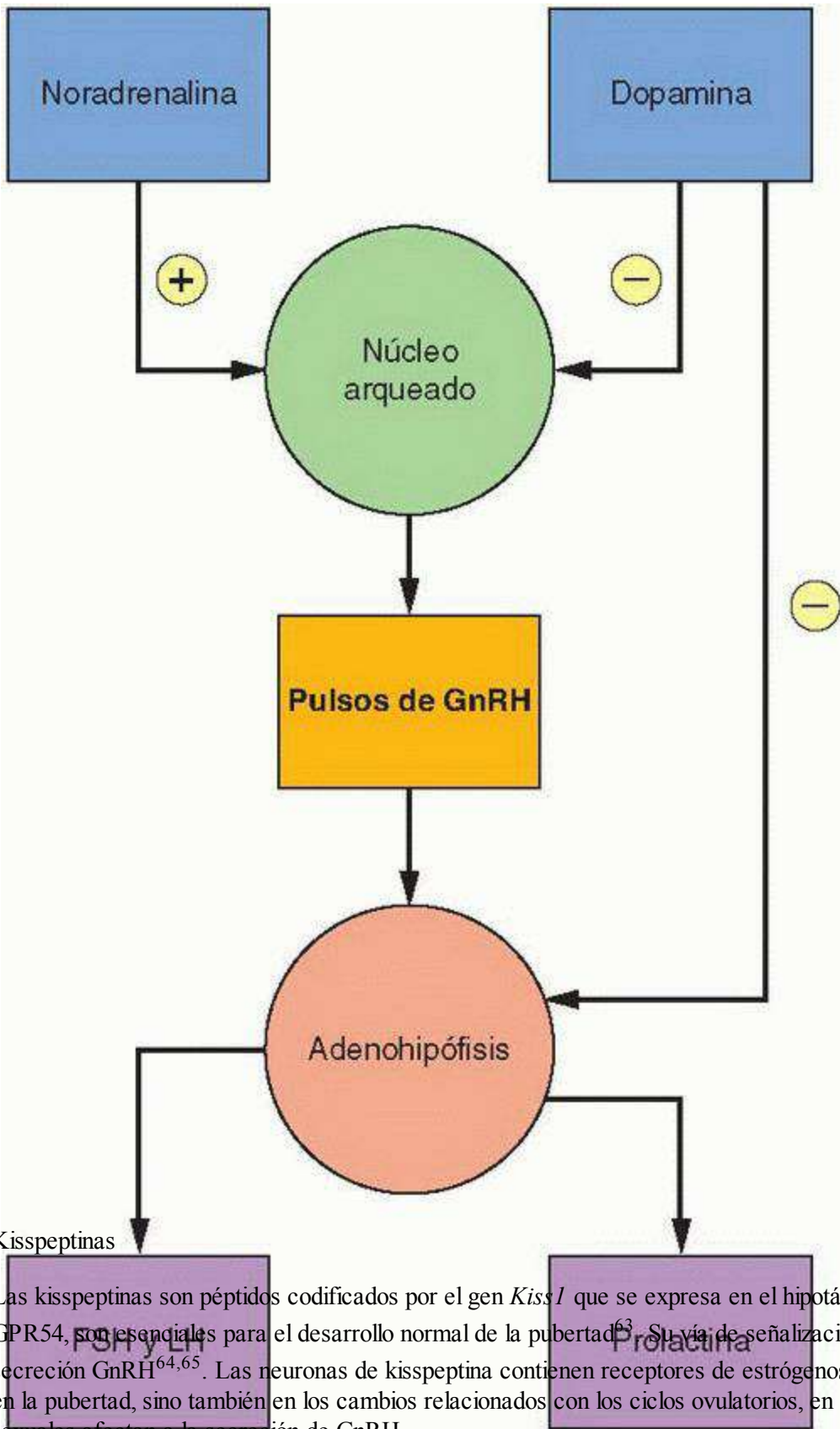
Vía de la noradrenalina

La mayor parte de los cuerpos celulares que sintetizan noradrenalina se localizan en el mesencéfalo y la porción inferior del tronco encefálico. Estas células también sintetizan serotonina. Los axones para el transporte de aminas ascienden por el fascículo medial del prosencéfalo para terminar en varias estructuras encefálicas, incluido el hipotálamo.

Las catecolaminas biógenas regulan la liberación pulsátil de GnRH⁵⁸. Se cree que la noradrenalina ejerce efectos estimuladores sobre la GnRH, mientras que la dopamina y la serotonina ejercen efectos inhibidores. Para comprender los problemas clínicos, es mejor considerar a la dopamina como un inhibidor de la GnRH y la prolactina. Sin embargo, poco se sabe sobre la función de la serotonina. El mecanismo de acción probable de las catecolaminas es influir en la frecuencia (y tal vez en la amplitud) de la secreción de GnRH. Así pues, es probable que los factores farmacológicos o psicológicos que afectan a la función de la hipófisis lo hagan alterando la síntesis o el metabolismo de las catecolaminas y, en consecuencia, la liberación pulsátil de GnRH.

Neuropéptido Y

El neuropéptido Y es un péptido importante en el mecanismo por el que la leptina y la insulina informan al hipotálamo sobre el estado nutritivo de una persona. La secreción y la expresión génica del neuropéptido Y en las neuronas hipotalámicas están reguladas por los esteroides gonadales⁵⁹. El neuropéptido Y estimula el apetito y la liberación pulsátil de GnRH; en la hipófisis, potencia la respuesta de las gonadotropinas a la GnRH⁶⁰. Por tanto, puede facilitar la secreción pulsátil de GnRH y gonadotropinas. En ausencia de estrógenos, el neuropéptido Y inhibe la secreción de gonadotropinas. Como la nutrición insuficiente se asocia a un incremento del neuropéptido Y (v. cap. 19) y se han medido mayores cantidades en el líquido cefalorraquídeo de mujeres con anorexia y bulimia nerviosa, se considera que el neuropéptido Y representa al menos un vínculo entre la nutrición y la función reproductora^{61,62}. El nivel de actividad neuroendocrina que interviene en la reproducción responde a la situación energética de la persona o, de un modo más simple, a la disponibilidad de suficiente combustible del organismo para respaldar la reproducción.



Kisspeptinas

Las kisspeptinas son péptidos codificados por el gen *Kiss1* que se expresa en el hipotálamo. La kisspeptina y su receptor de proteína G, GPR54, son esenciales para el desarrollo normal de la pubertad⁶³. Su vía de señalización participa en la activación de neuronas GnRH y secreción GnRH^{64,65}. Las neuronas de kisspeptina contienen receptores de estrógenos y de progesterona, y no sólo están involucradas en la pubertad, sino también en los cambios relacionados con los ciclos ovulatorios, en al menos una vía a través de la cual los esteroides sexuales afectan a la secreción de GnRH.

Herramientas de imágenes

Volver al principio

Secreción hipofisaria de gonadotropinas

El gen para la subunidad α de las gonadotropinas se expresa en la hipófisis y la placenta. La subunidad β de la gonadotropina coriónica humana (GCh) se expresa en la placenta, pero solo mínimamente (y con alteraciones de la estructura) en la hipófisis, mientras que la subunidad β de la LH, como es de esperar, se expresa en la hipófisis, pero no significativamente en la placenta^{66,67}. Estudios de la expresión génica de las gonadotropinas han confirmado las relaciones establecidas en estudios anteriores. Los esteroides sexuales

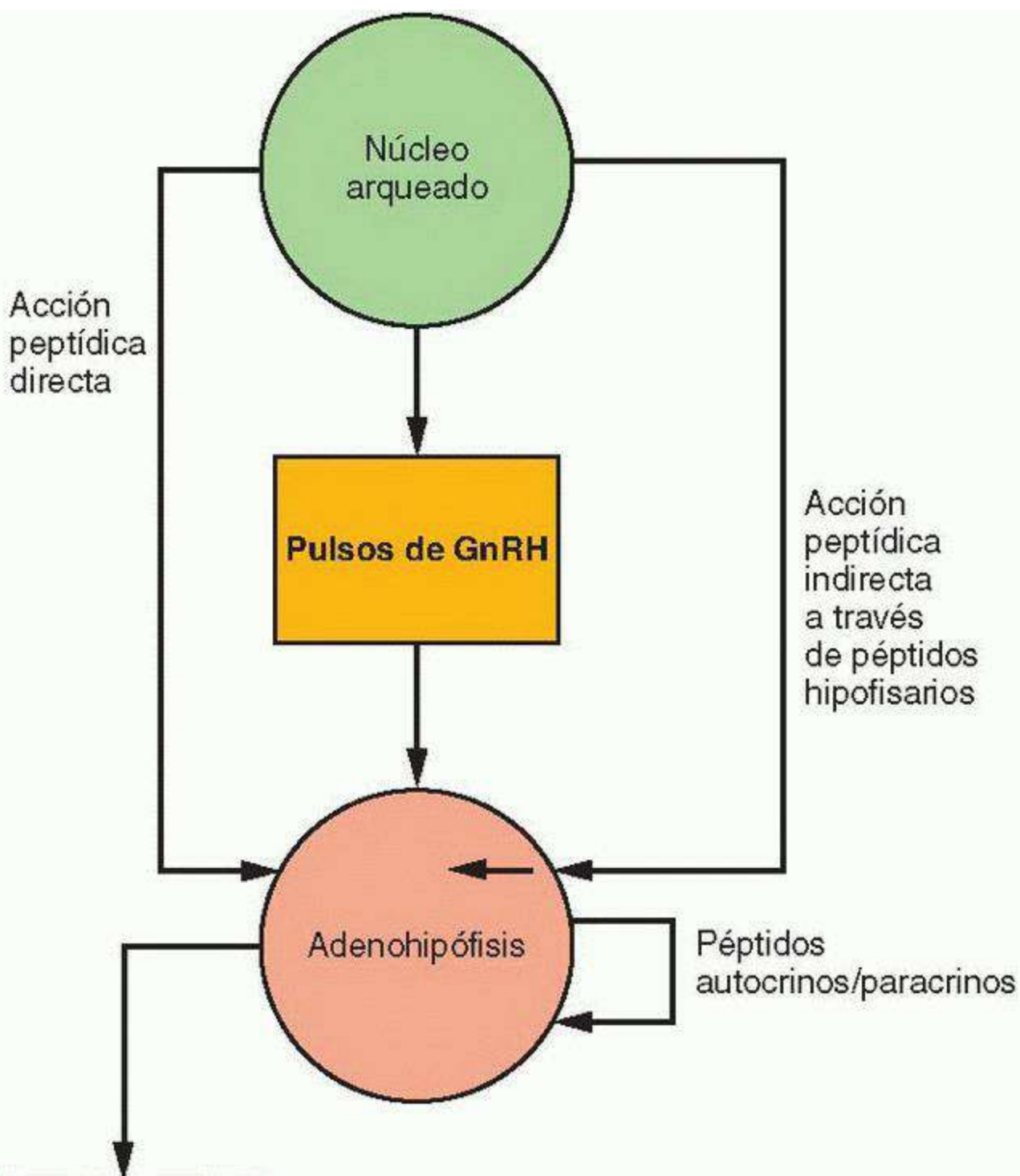
disminuyen la tasa de transcripción génica de las gonadotropinas, mientras que la castración la aumenta, como reflejan las concentraciones de ARN mensajeros específicos. Además, los esteroides sexuales pueden actuar en la membrana, afectando a la interacción de la GnRH con su receptor⁶⁸.

Tanto la LH como la FSH son secretadas por la misma célula, la célula gonadótropa, localizada principalmente en las porciones laterales de la hipófisis y sensible a la estimulación pulsátil por la GnRH. La GnRH, cuyo mecanismo de acción depende del calcio, utiliza 1,4,5-trifosfato de inositol (IP₃) y 1,2-diacilglicerol (1,2-DAG) como segundos mensajeros para estimular la actividad de la proteína cinasa y del AMP cíclico (cap. 2)⁶⁹. Estas respuestas requieren un receptor de proteína G, y se asocian a la liberación cíclica de iones de calcio de los depósitos intracelulares y a la apertura de los canales de la membrana celular para permitir la entrada de calcio extracelular. Por consiguiente, la calmodulina, la proteína cinasa y el AMP cíclico son mediadores de la acción de la GnRH. La transcripción del gen gonadótropo está mediada por varios factores de transcripción, proporcionando un mecanismo por el que las distintas subunidades de FSH y LH pueden ser sintetizadas y secretadas por la misma célula⁷⁰. El paso que limita la velocidad de la secreción de FSH y LH es la síntesis de las subunidades β de cada gonadotropina.

El receptor de tipo I de la GnRH, un miembro de la familia de la proteína G, está codificado por un gen en el cromosoma 14q13.1-q21.1^{71,72}. No se conoce con exactitud la localización del receptor de tipo II; en el tití se encuentra en el cromosoma 1q⁷³. Todavía se deben determinar las funciones exactas de las dos GnRH y de los receptores de la GnRH en el ser humano. Dichos receptores están regulados por numerosos agentes, entre ellos la propia GnRH, la inhibina, la activina y los esteroides sexuales⁷⁴. El número de receptores de GnRH disponible está regulado significativamente por la frecuencia de los pulsos GnRH. Las vías de señalización incluyen la inducción y modificación de las proteínas de los factores de transcripción inhibidores y estimuladores. No se han observado mutaciones génicas en la GnRH en pacientes con hipogonadismo hipogonadótropo; no obstante, se han documentado múltiples mutaciones en el gen receptor de GnRH.

La síntesis de gonadotropinas tiene lugar en el retículo endoplásmico rugoso. Las hormonas son empaquetadas en gránulos secretores por las cisternas de Golgi del aparato de Golgi y, a continuación, almacenadas como gránulos secretores. La secreción requiere la migración (activación) de los gránulos secretores maduros a la membrana celular, donde una alteración de su permeabilidad provoca la extrusión de los gránulos en respuesta a la GnRH. El paso limitador de la velocidad en la síntesis de gonadotropinas es la disponibilidad de subunidades β dependiente de la GnRH.

La unión de la GnRH a su receptor en la hipófisis activa múltiples mensajeros y respuestas. El acontecimiento inmediato es la liberación secretora de gonadotropinas, mientras que las respuestas tardías preparan para la siguiente liberación secretora. Una de estas respuestas retardadas es la acción de autosensibilización de la GnRH, que induce respuestas incluso mayores a pulsos posteriores de GnRH como consecuencia de una serie compleja de fenómenos intracelulares bioquímicos y biofísicos. Esta acción de autosensibilización es importante para conseguir el gran pico de secreción a mitad del ciclo; para ello se requiere exposición a los estrógenos, y se puede potenciar con la acción de la progesterona. Esta acción importante de la progesterona depende de la exposición a los estrógenos (para un incremento de los receptores de progesterona) y de la activación del receptor de progesterona por la fosforilación estimulada por la GnRH. Esta última acción es un ejemplo de la comunicación entre los receptores de las hormonas esteroideas y los péptidos.



Cinco tipos diferentes de células secretoras coexisten en la adenohipófisis: gonadótropas, lactótropas, tirótropas, somatótropas y corticótropas. Las interacciones autocrinas y paracrinas se combinan de forma que la secreción de la adenohipófisis es objeto de un control más complicado que la simple reacción a factores liberadores hipotalámicos y a la regulación por señales de retroalimentación. Hay datos experimentales considerables que indican las influencias estimuladoras e inhibitoras de varias sustancias sobre las células secretoras hipofisarias. Aunque el sistema de la GnRH es un mecanismo fundamental, otros péptidos hipotalámicos pueden influir en la secreción de GnRH. Los péptidos pueden interactuar con la GnRH en la hipófisis y ser transportados hasta esta glándula, donde pueden afectar directamente a las células gonadótropas (p. ej., oxitocina, CRH y neuropéptido Y) o ejercer indirectamente un efecto sobre la secreción de FSH y LH al estimular la liberación de sustancias activas en la hipófisis (p. ej., glanina, interleucinas). En las actividades autocrinas-paracrinas participan péptidos sintetizados por las células hipofisarias.

Volver al principio

Sistema autocrino-paracrino intrahipofisario

Las citocinas y factores de crecimiento intrahipofisarios constituyen un sistema autocrino-paracrino para la regulación del desarrollo y la multiplicación de las células hipofisarias, así como de la síntesis y la secreción de hormonas hipofisarias. La hipófisis contiene el molde

familiar de sustancias presentes en los órganos de todo el cuerpo, entre ellas las interleucinas, el factor de crecimiento epidérmico, los factores de crecimiento de los fibroblastos, los factores de crecimiento insulinoideos, el factor de crecimiento nervioso, la activina, la inhibina, la endotelina y otras muchas⁷⁵⁻⁷⁷. Al igual que en la mayoría de los tejidos, la interacción entre estas sustancias es compleja, pero merece la pena detenerse en el mecanismo de la activina-inhibina.

Activina, inhibina y folistatina

La activina y la inhibina son miembros peptídicos de la familia del factor de crecimiento transformador β^{78} . La inhibina consta de dos péptidos diferentes (conocidos como subunidades α y β) unidos por enlaces disulfuro. Se han purificado dos formas de inhibina (A y B); cada una contiene una subunidad α idéntica y subunidades β distintas pero relacionadas. Así pues, hay tres subunidades en las inhibinas: alfa, beta A y beta B. Cada subunidad es producto de un ARN mensajero diferente; por lo tanto, cada una deriva de su propia molécula precursora de gran tamaño.

La inhibina es secretada por las células de la granulosa, pero también se ha encontrado ARN mensajero para las cadenas α y β en las células gonadótropas hipofisarias⁷⁹. La inhibina inhibe selectivamente la secreción de FSH, pero no la de LH. En realidad, mientras suprime la síntesis de FSH, la inhibina puede potenciar la actividad de la LH^{80,81}. Las células que sintetizan activamente LH responden a la inhibina aumentando el número de receptores de GnRH; las células dominantes de FSH resultan suprimidas por la inhibina⁸⁰. La inhibina tiene un efecto escaso o nulo sobre la producción de somatotropina, ACTH y prolactina. El mecanismo de la inhibición de la FSH puede ser secundario en la competición de la inhibina con la activina por el receptor de esta última.

La activina, derivada también de las células de la granulosa, pero presente asimismo en las células gonadótropas hipofisarias, contiene dos subunidades que son idénticas a las subunidades β de las inhibinas A y B. Además, se han identificado activinas con variantes de las subunidades β , designadas como beta C, beta D y beta E⁸². Se ha demostrado que los genes de las activinas beta C y beta E no son esenciales en modelos de ratones con inactivación génica⁸³. La activina aumenta la secreción de FSH e inhibe las respuestas de la prolactina, la ACTH y la somatotropina^{81,84-86}. La activina aumenta la respuesta hipofisaria a la GnRH al incrementar la formación de receptores de GnRH^{74,87}. La inhibina y la folistatina bloquean los efectos de la activina⁸⁸. Las funciones de la inhibina y la activina en la regulación de los acontecimientos del ciclo menstrual se comentan en el capítulo 6. En contraste con la importante función inhibidora de la secreción de FSH de la inhibina, la activina tiene una actividad muy variada, que afecta al hueso, las neuronas, la curación de las heridas y las funciones autocrinas-paracrinas en numerosos órganos.

Formas de inhibina:

Inhibina A: Alfa-Beta_A

Inhibina B: Alfa-Beta_B

Formas de activina:

Activina A: Beta_A-Beta_A

Activina AB: Beta_A-Beta_B

Activina B: Beta_B-Beta_B

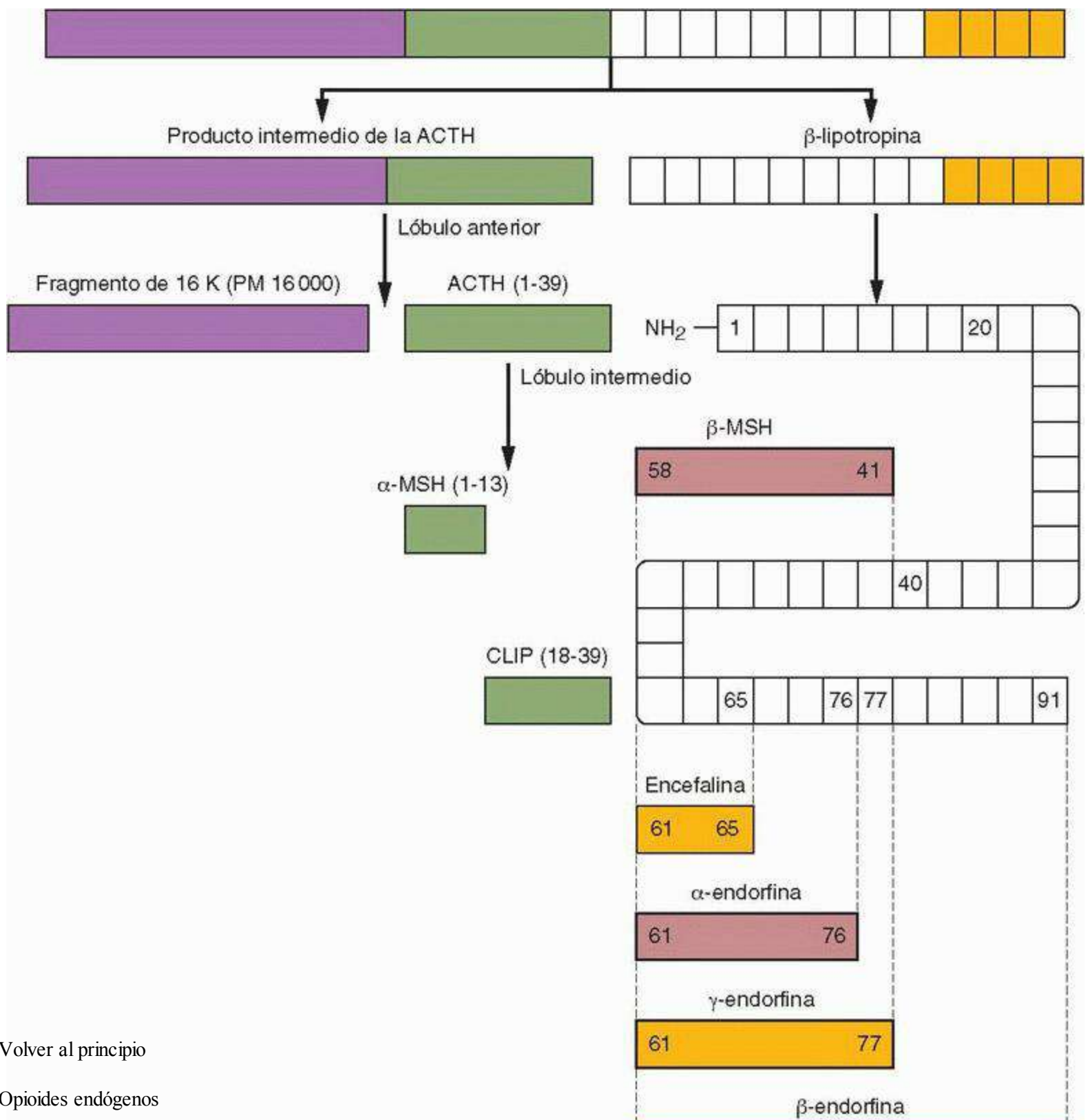
Activina C: Beta_C-Beta_C

Activina AC: Beta_A-Beta_C

Activina E: $\text{Beta}_E\text{-Beta}_E$

La folistatina es un péptido secretado por diversas células hipofisarias, entre ellas las gonadótropas⁸⁹. Este péptido también se ha denominado proteína supresora de la FSH a causa de su acción principal: inhibición de la síntesis y secreción de FSH y de la respuesta de esta hormona a la GnRH, probablemente por unión a la activina y, de esta manera, disminución de la actividad de la activina^{90,91}. La activina estimula la producción de folistatina, mientras que la inhibina evita esta respuesta.

En resumen, la GnRH estimula la síntesis y secreción de gonadotropinas, igual que la activina, la inhibina y la folistatina. La activina potencia la actividad de la GnRH, mientras que la folistatina la inhibe. Datos in vivo e in vitro indican que la respuesta de las gonadotropinas a la GnRH requiere la actividad de la activina, mientras que dicha respuesta puede ser bloqueada por la folistatina⁹²⁻⁹⁴. Esta relación contribuye a la regulación a la baja de la secreción hipofisaria de gonadotropinas por la estimulación prolongada de la GnRH. El incremento de la frecuencia pulsátil de la GnRH primero aumenta la producción de FSH y, luego, con estimulación de elevada frecuencia o continua de la GnRH, aumenta la producción de folistatina⁹². La síntesis selectiva y la secreción de FSH pueden explicarse a partir de la disminución de los factores inhibidores, inhibina y folistatina, lo que permite a la activina potenciar las acciones de la GnRH, implicando a los factores de transcripción que promueven la expresión de la subunidad β de la FSH⁹⁵. La secreción de LH está regulada principalmente por la GnRH, sin participación del sistema inhibina-activina-folistatina.



Volver al principio

Opioides endógenos

El grupo de péptidos más fascinante es la familia de los péptidos opioides endógenos⁹⁶. La β-lipotropina es una molécula de 91 aminoácidos que se aisló por primera vez en la hipófisis en 1964. Su función fue un misterio durante más de diez años, hasta que se identificaron receptores para los compuestos opioides y, en virtud de su existencia, se propuso que debían existir compuestos opioides endógenos que desempeñarían importantes funciones fisiológicas. El término endorfina se acuñó para señalar una acción similar a la de la morfina y un origen endógeno en el encéfalo.

La producción de opioides está regulada por la transcripción génica y la síntesis de péptidos precursores y en un nivel postraducción en el que los precursores se procesan en los distintos péptidos bioactivos, de menor tamaño⁹⁷. Todos los opioides derivan de uno de tres péptidos precursores.

Proopiomelanocortina (POMC): el origen de las endorfinas.

Proencefalina A y B: el origen de varias encefalinas.

Prodinorfina: origina las dinorfinas.

La POMC fue el primer péptido precursor que se identificó. Se forma en los lóbulos anterior e intermedio de la hipófisis, en el hipotálamo y en otras zonas del encéfalo, en el sistema nervioso simpático, y en otros tejidos como las gónadas, la placenta, el aparato digestivo y los pulmones. La máxima concentración se encuentra en la hipófisis.

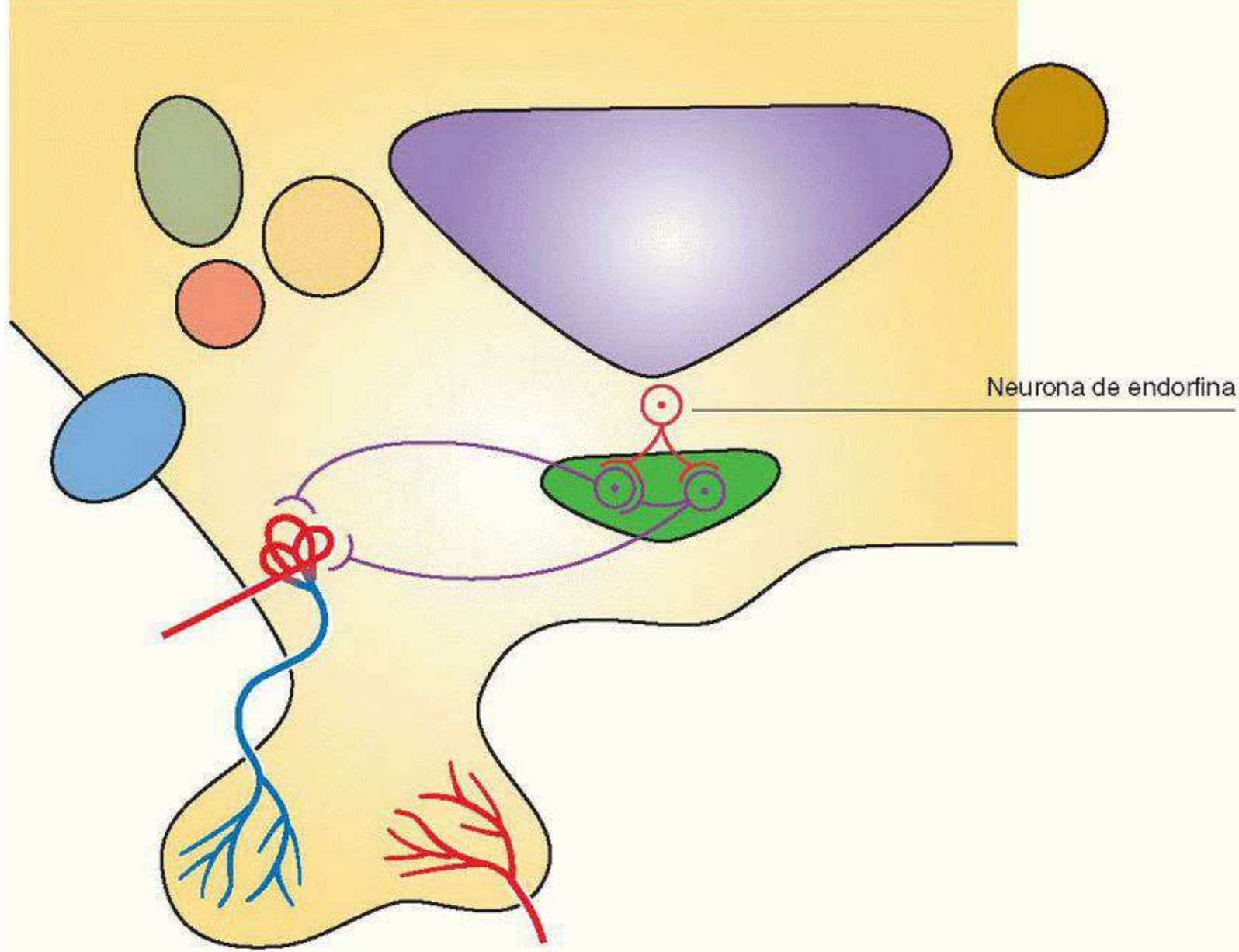
La proopiomelanocortina se escinde en dos fragmentos, un fragmento que es producto intermedio de la ACTH y la β -lipotropina. Esta última carece de actividad opioide, pero se degrada en una serie de etapas a β -melanotropina (β -MSH), encefalina y endorfinas α , β y γ . La melanotropina actúa en los animales inferiores estimulando los gránulos de melanina en las células, lo que induce el oscurecimiento de la piel. En los seres humanos carece de una función conocida.

La encefalina y las endorfinas α y γ son tan activas como la morfina mol por mol, mientras que la β -endorfina es 5-10 veces más potente. En la hipófisis del adulto, los productos principales son la ACTH y la β -lipotropina, y hay únicamente pequeñas cantidades de endorfina. Así pues, las concentraciones sanguíneas de ACTH y β -lipotropina evolucionan de manera parecida, y son productos de secreción fundamentales de la adenohipófisis en respuesta al estrés. En el lóbulo intermedio de la hipófisis (que destaca sólo durante la vida fetal), la ACTH se degrada a CLIP (péptido del lóbulo intermedio afín a la corticotropina) y β -MSH. En la placenta y la médula suprarrenal, el procesamiento de la POMC origina péptidos de β -endorfina y de tipo α -MSH. También se ha detectado β -endorfina en los ovarios y los testículos.

En el encéfalo, los productos fundamentales son los opioides, y hay poca ACTH. En el hipotálamo, los productos esenciales son la β -endorfina y la α -MSH en la región del núcleo arqueado y del núcleo ventromedial. ***El sistema de opioides hipofisario es un sistema destinado a la secreción en la circulación, mientras que el sistema de opioides hipotalámico propicia la distribución a través de los axones para regular otras regiones encefálicas y la hipófisis.***

La β -endorfina está considerada adecuadamente como un neurotransmisor, una neurohormona y un neuroregulador. Influye en diversas funciones hipotalámicas, como la regulación de la reproducción, la temperatura, y la función cardiovascular y respiratoria, así como en funciones extrahipotalámicas como la percepción del dolor y el estado de ánimo. La expresión génica de la POMC en la adenohipófisis está controlada principalmente por la corticoliberina e influida por los efectos de retroalimentación de los glucocorticoides. En el hipotálamo, la expresión génica de la POMC está regulada por los esteroides sexuales⁹⁸. En ausencia de esteroides sexuales, la secreción es escasa o nula.

La proencefalina A se produce en la médula suprarrenal, el encéfalo, la neurohipófisis, la médula espinal y el aparato digestivo. Origina varias encefalinas: metionina-encefalina, leucinaencefalina y otras variantes. Las encefalinas son los péptidos opioides endógenos más distribuidos en el encéfalo y probablemente intervienen sobre todo como neurotransmisores inhibidores en la regulación del sistema nervioso autónomo. La prodinorfina, presente en el encéfalo (concentrada en el hipotálamo) y el tubo digestivo, origina dinorfina, un péptido opioide con gran potencia analgésica y efectos conductuales, al igual que la α -endorfina, la β -endorfina y la leumorfina. Los 13 últimos aminoácidos de la leumorfina constituyen otro péptido opioide, la rimorfina. Es probable que los productos de la prodinorfina actúen de un modo parecido a la endorfina.



Herramientas de imágenes

Es más sencillo decir que hay tres clases de opioides: encefalina, endorfina y dinorfina.

Los péptidos opioides son capaces de actuar a través de diferentes receptores, aunque los opioides específicos se unen predominantemente a uno de los diversos tipos de receptores. La naloxona, utilizada en la mayor parte de los estudios con seres humanos, no se une exclusivamente a ningún tipo de receptor, por lo que los resultados con este antagonista no son totalmente específicos. La localización de los receptores opioides explica muchas de las acciones farmacológicas de los opioides. Los receptores opioides se encuentran en las terminaciones nerviosas de las neuronas sensitivas, en el sistema límbico (zona de las emociones eufóricas), en los centros del tronco encefálico para reflejos como la respiración, y ampliamente distribuidos en el encéfalo y la médula espinal.

Péptidos opioides y ciclo menstrual

El tono opioide es una parte importante de la función y los ciclos menstruales⁹⁹. Aunque el estradiol por sí solo aumenta la secreción de endorfinas, las máximas concentraciones de endorfinas se obtienen con el tratamiento secuencial con estradiol y progesterona (en monas ovariectomizadas). Por consiguiente, las concentraciones endógenas de endorfinas aumentan a lo largo de todo el ciclo, desde un nadir durante la menstruación a concentraciones máximas durante la fase lútea. Así pues, los ciclos normales requieren períodos secuenciales de actividad opioide hipotalámica elevada (fase lútea) y baja (durante la menstruación).

La reducción de la frecuencia de los pulsos de LH está relacionada con una mayor liberación de endorfinas¹⁰⁰. La naloxona aumenta la frecuencia y amplitud de los pulsos de LH. ***Así pues, los opioides endógenos inhiben la secreción de gonadotropinas al suprimir la***

liberación hipotalámica de GnRH. Los opioides carecen de efecto sobre la respuesta hipofisaria a la GnRH.

Los esteroides gonadales modifican la actividad de los opioides endógenos, y la retroalimentación negativa de los esteroides sobre las gonadotropinas parece estar mediada por los opioides endógenos. Como las fluctuantes concentraciones de opioides endógenos en el ciclo menstrual están relacionadas con las concentraciones variables de estradiol y progesterona, es atractivo pensar que los esteroides sexuales estimulan directamente la actividad de los receptores opioides endógenos.

No hay efecto de los opioides sobre las concentraciones de gonadotropinas tras la menopausia y la ovariectomía, y la respuesta a los opioides se restablece con la administración de estrógenos, progesterona o ambos¹⁰¹. Los estrógenos y la progesterona por separado aumentan los opioides endógenos, pero los estrógenos potencian la acción de la progesterona, lo que podría explicar la inhibición máxima de la frecuencia de los pulsos de GnRH y gonadotropinas durante la fase lútea^{102,103}. Sin embargo, en los chicos y chicas en la pubertad, la naloxona no pudo evitar la inhibición de la LH mediante la administración de estradiol, lo que indica que en esta circunstancia el estradiol puede inhibir directamente la secreción de GnRH^{104,105}. Sin embargo, todos los datos indican que los opioides endógenos ejercen una influencia inhibitoria sobre la secreción de GnRH¹⁰⁶. La retroalimentación negativa de la progesterona sobre la secreción de GnRH (el mecanismo fundamental para la inhibición de la ovulación asociada a la anticoncepción con progestágenos) está claramente mediada en parte por los opioides endógenos, pero también por otros mecanismos nerviosos aún no determinados¹⁰⁷.

El tono inhibitorio de los opioides endógenos disminuye en el momento del pico ovulatorio, lo que evita la supresión¹⁰⁸. Esta es probablemente una respuesta a los estrógenos, en concreto una disminución, inducida por los estrógenos, de la unión a los receptores opioides y la liberación de opioides^{109,110}.

Experimentos con la administración de naloxona indican que la supresión de las gonadotropinas durante el embarazo y la recuperación durante el puerperio reflejan la inhibición de los opioides inducida por los esteroides, seguida de la abolición de la supresión central de los opioides.

Los principales opioides endógenos que influyen en la liberación de GnRH son la β -endorfina y la dinorfina, y es probable que el efecto principal sea la regulación de la vía de las catecolaminas, sobre todo la noradrenalina. La acción no afecta a los receptores dopaminérgicos, de acetilcolina o adrenérgicos α . Por otro lado, la endorfina puede afectar directamente a la liberación de GnRH, sin la intervención de ninguna neuroamina intermedia.

Como la α -MSH contrarresta los efectos de la β -endorfina, el procesamiento postraducción de la POMC puede afectar a la función hipotálamo-hipofisaria al alterar las cantidades de α -MSH y β -endorfina¹¹¹. Esto introduce otro posible lugar para la regulación neuroendocrina de la función reproductora. Es probable que las hormonas gonadales tengan múltiples puntos para señales de retroalimentación.

Consecuencias clínicas

La variación del tono inhibitorio de los opioides no es importante en los cambios de la pubertad porque la sensibilidad a la naloxona no se desarrolla hasta después de la pubertad. Una modificación del tono opioide parece regular el estado hipogonadótropo observado con la elevación de las concentraciones de prolactina, el ejercicio y otras situaciones de amenorrea hipotalámica, en tanto que la inhibición de los opioides endógenos no parece tener un papel etiológico en la pubertad tardía o problemas hereditarios como el síndrome de Kallmann^{112,113}. El tratamiento de las pacientes con amenorrea hipotalámica (supresión de la secreción pulsátil de GnRH) con un fármaco (naltrexona) que bloquea los receptores opioides restablece la función normal (ovulación y embarazo)¹¹⁴. Por tanto, la reducción de la secreción de GnRH asociada a la amenorrea hipotalámica está mediada por un incremento del tono inhibitorio de los opioides endógenos.

Datos experimentales indican que la corticoliberina (CRH) inhibe la secreción hipotalámica de GnRH, directamente y aumentando la secreción de opioides endógenos.

Las mujeres con amenorrea hipotalámica presentan hipercortisolismo, lo que indica que esta es la vía por la que el estrés interrumpe la función reproductora¹¹⁵. El análisis matemático de las asociaciones entre los pulsos de FSH, LH, β -endorfina y cortisol apoya la existencia de un acoplamiento funcional importante entre los sistemas neuroreguladores que controlan los ejes gonadal y suprarrenal¹¹⁶. El gen de la CRH contiene dos segmentos semejantes a los elementos de respuesta de los estrógenos, lo que posibilita la potenciación de la actividad de la CRH por los estrógenos; tal vez ello explique la mayor vulnerabilidad del eje reproductor al estrés en las mujeres¹¹⁷. Además de inducir la inhibición de la liberación de GnRH, el aumento del cortisol generado por la estimulación de la secreción hipofisaria de la ACTH por la CRH también contribuye a la supresión de la reproducción; el cortisol inhibe directamente la respuesta hipofisaria a la

GnRH¹¹⁸.

Cumming llegó a la conclusión de que la mayoría de los estudios indican un incremento de los opioides endógenos inducido por el ejercicio, pero todavía hay que demostrar un efecto significativo en el estado de ánimo¹¹⁹. Observó que la *euforia de los corredores* es más frecuente en California que en Canadá (¡es difícil alcanzar la euforia cuando se corre a temperaturas por debajo de cero!).

La administración de morfina, análogos de la encefalina y β -endorfina induce liberación de prolactina. El efecto está mediado por la inhibición de la secreción de dopamina en las neuronas tuberoinfundibulares de la eminencia media.

La mayoría de los estudios no han descrito efecto alguno de la naloxona sobre las concentraciones de prolactinas basales, inducidas por el estrés o durante el embarazo, ni sobre la secreción por prolactinomas. Así pues, no parece que la regulación de la prolactina por los opioides endógenos tenga una función fisiológica en los hombres y las mujeres. Sin embargo, la inhibición de la secreción de GnRH asociada a la hiperprolactinemia no parece estar mediada por los opioides endógenos¹²⁰.

Todas las hormonas hipofisarias parecen estar reguladas por opioides. Los efectos fisiológicos son importantes con la ACTH, las gonadotropinas y, posiblemente, la vasopresina. Los compuestos opioides no tienen acción directa sobre la hipófisis ni alteran la acción de las hormonas liberadoras sobre esta glándula. En el ovario y la placenta existe ARNm de tipo POMC¹²¹. La expresión está regulada por las gonadotropinas en el ovario, pero no en la placenta. Aún no se conocen con exactitud los motivos de la presencia de endorfinas en estos tejidos. Hay concentraciones elevadas de todos los miembros de la familia de la POMC en el líquido folicular ovárico humano, pero sólo la β -endorfina muestra variaciones importantes durante el ciclo menstrual y alcanza las máximas concentraciones justo antes de la ovulación¹²².

Volver al principio

Catecolestrógenos

La enzima que convierte los estrógenos en catecolestrógenos (2-hidroxilasa) está muy concentrada en el hipotálamo; por lo tanto, en el hipotálamo y la hipófisis hay mayores concentraciones de catecolestrógenos que de estrona y estradiol. Los catecolestrógenos tienen dos caras, una de catecol y otra de estrógenos. Como consecuencia de ello, pueden interactuar con los sistemas mediados por las catecolaminas y los estrógenos¹²³. Para ser específicos, los catecolestrógenos pueden inhibir la tirosina hidroxilasa (lo que disminuiría las catecolaminas) y competir por la catecol-*O*-metiltransferasa (lo que aumentaría las catecolaminas). Como la GnRH, los estrógenos y los catecolestrógenos están localizados en lugares parecidos, es posible que estos últimos intervengan en la interacción entre las catecolaminas y la secreción de GnRH. No obstante, estas funciones siguen perteneciendo al terreno de las conjeturas porque no se ha establecido un papel claro para los catecolesteroides.

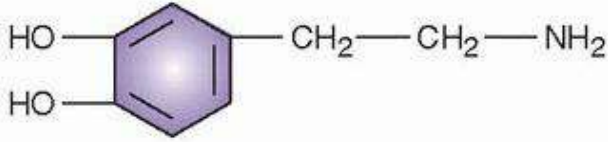
Catecolaminas

Catecolestrógenos

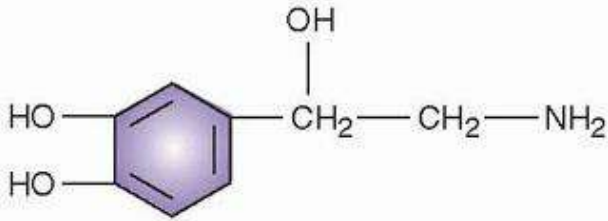
Tirosina

Tirosina hidroxilasa

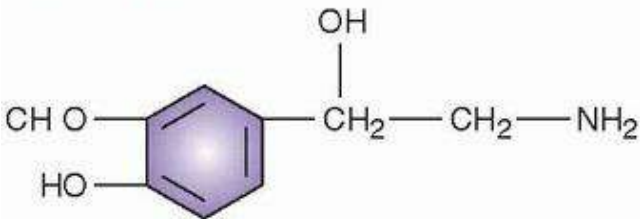
Dopamina



Noradrenalina

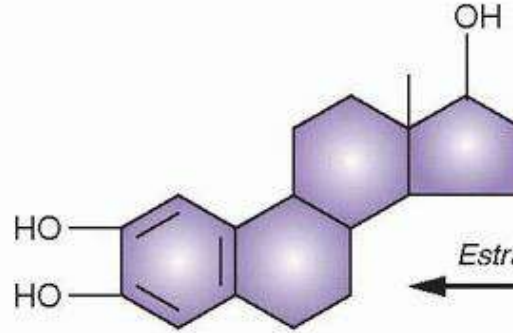


2-Metoxinoradrenalina



? Inhibidor

2-OH-estradiol



Estradiol 2-hidroxilasa

Estradiol

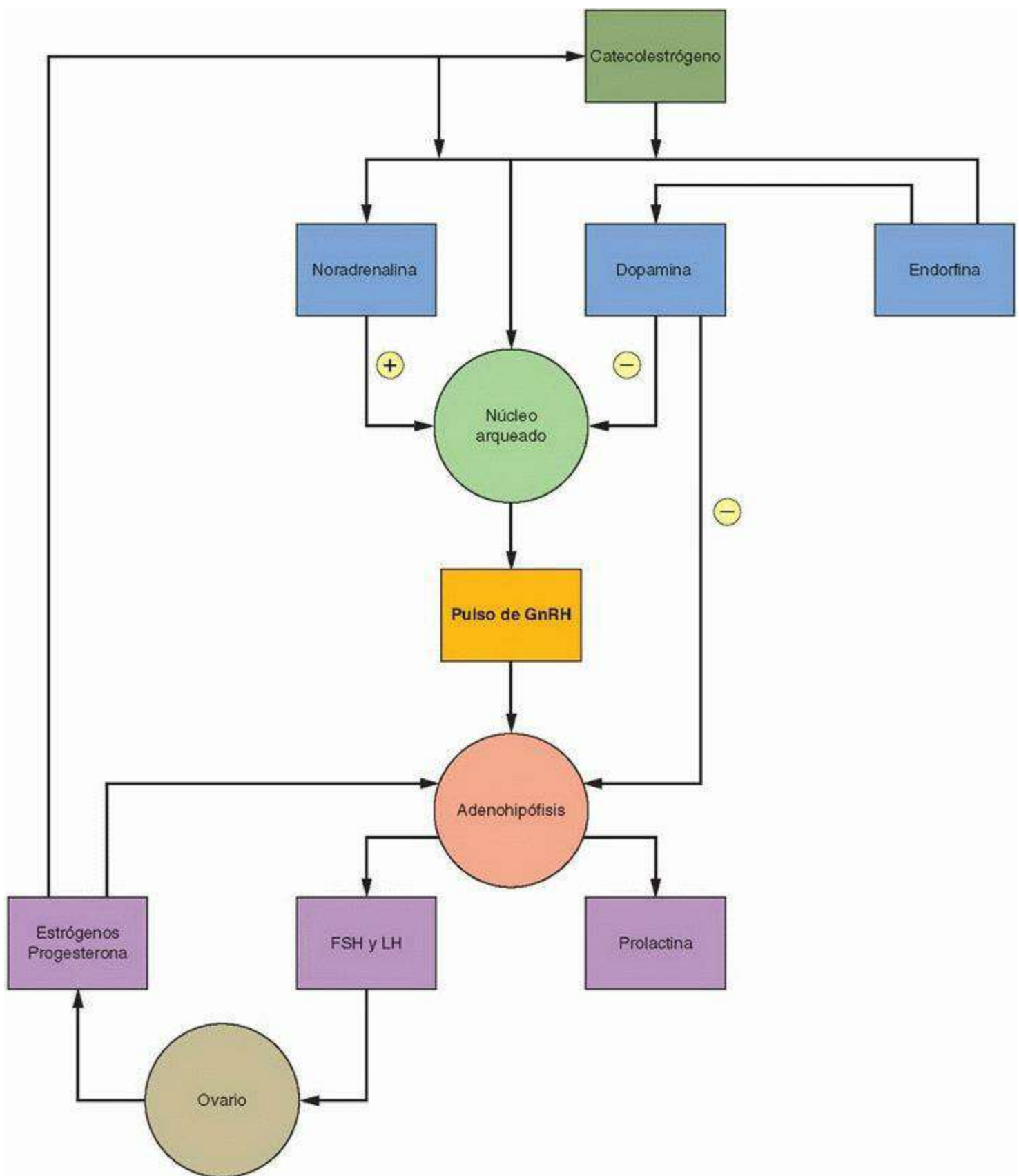
Catecol-O-metiltransferasa

2-Metoxiestradiol

Herramientas de imágenes

RESUMEN — Control de los pulsos de GnRH

El concepto esencial es que la función menstrual normal necesita la secreción pulsátil de GnRH en un intervalo crítico de frecuencia y amplitud^{45,48,124}. La fisiología normal y la fisiopatología del ciclo menstrual, al menos en cuanto al control central, se pueden explicar por mecanismos que afectan a dicha secreción pulsátil. Los pulsos de GnRH están bajo la influencia directa de un sistema catecolaminérgico doble: facilitador por la noradrenalina e inhibidor por la dopamina. A su vez, el sistema catecolaminérgico puede estar influido por la actividad de los opioides endógenos. Los efectos de retroalimentación de los esteroides pueden estar mediados a través de este sistema a través de mensajeros catecolesteroides o directamente por influencia de los diversos neurotransmisores.



Herramientas de imágenes

Volver al principio

Agonistas y antagonistas de la GnRH

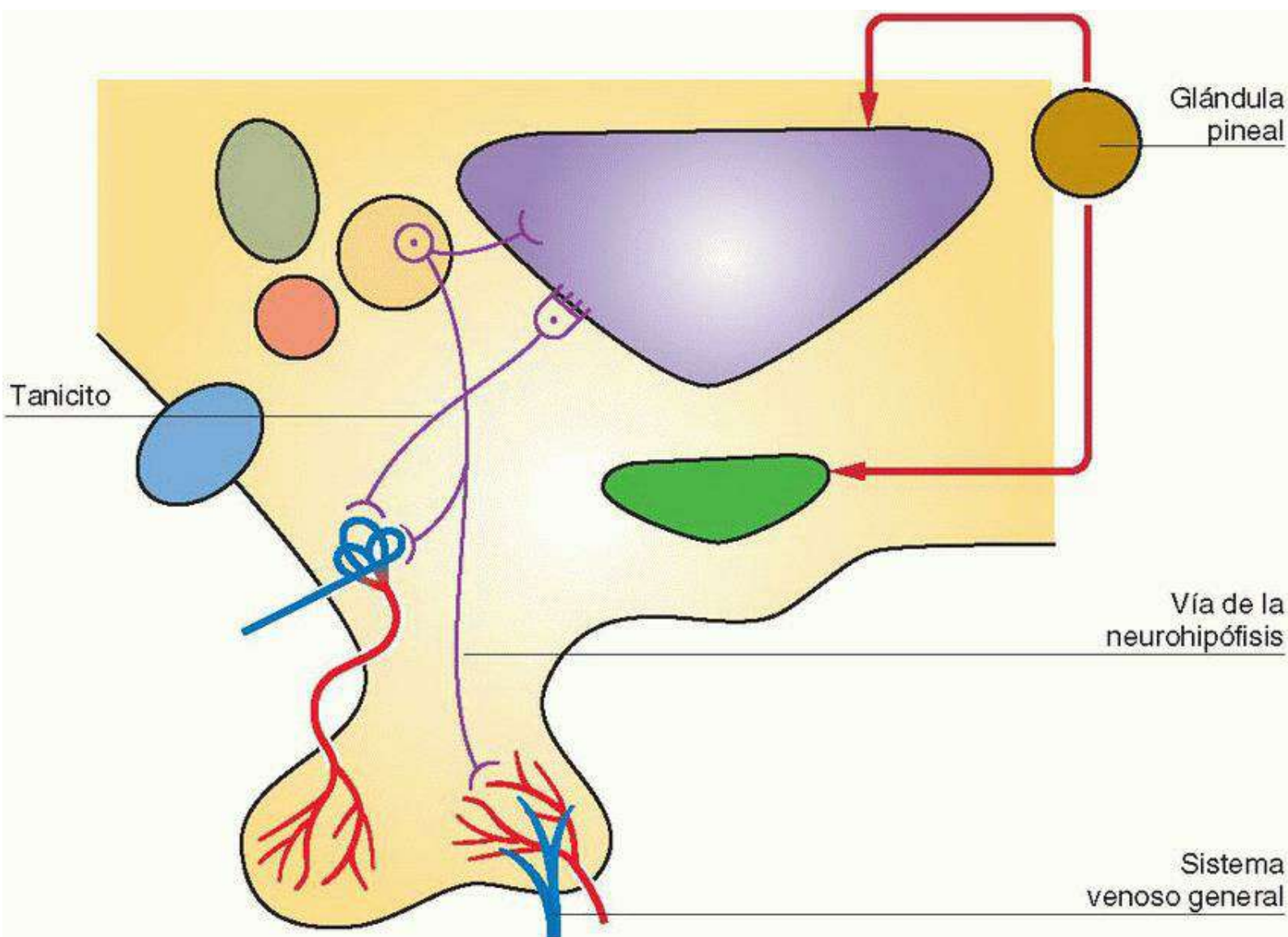
La corta semivida de la GnRH se debe a la rápida escisión de los enlaces entre los aminoácidos 5-6, 6-7 y 9-10. Al alterar los aminoácidos en estas posiciones, se pueden sintetizar análogos de la GnRH con propiedades diferentes. La sustitución de los aminoácidos en la posición 6 o el reemplazo de la glicina-amida carboxi-terminal (con inhibición de la degradación) produce agonistas. Los agonistas

GnRH-I natural	pGlu	His	Trp	Ser	Tir	Gli	Leu	Arg	Pro	Gli-NH ₂
GnRH-II natural	pGlu	His	Trp	Ser	His	Gli	Trp	Tir	Pro	Gli-NH ₂
Leuprolida						D-Leu				NH-Etilamida
Buserelina						D-Ser (butanol terciario)				NH-Etilamida
Nafarelina						D-Naftilalanina (2)				
Histrelina						D-His (bencil terciario)				NH-Etilamida
Goserelina						D-Ser (butanol terciario)				Aza-Gli
Deslorelina						D-Trp				NH-Etilamida
Triptorelina						D-Trp				
Abarelix	D-Ala	D-Fen	D-Ala			D-Asp		Lis-(iPr)		D-Ala
Cetrorelix	D-Nal	D-Fen	D-Pal			D-Cit				D-Ala
Ganirelix	D-Nal	D-Fen	D-Pal			D-hArg		hArg		D-Ala

[Volver al principio](#)

Tanicitos

Una vía importante para la influencia hipotalámica puede ser la vía del líquido cefalorraquídeo (LCR). Los tanicitos son células endimarias especializadas cuyos cuerpos ciliados revisten el tercer ventrículo sobre la eminencia media. Las células terminan en los vasos portales y pueden transportar materiales desde el LCR ventricular hasta el sistema portal, por ejemplo, sustancias de la glándula pineal o vasopresina u oxitocina. Los tanicitos cambian de forma en respuesta a los esteroides y muestran variaciones morfológicas durante el ciclo ovárico.



Herramientas de imágenes

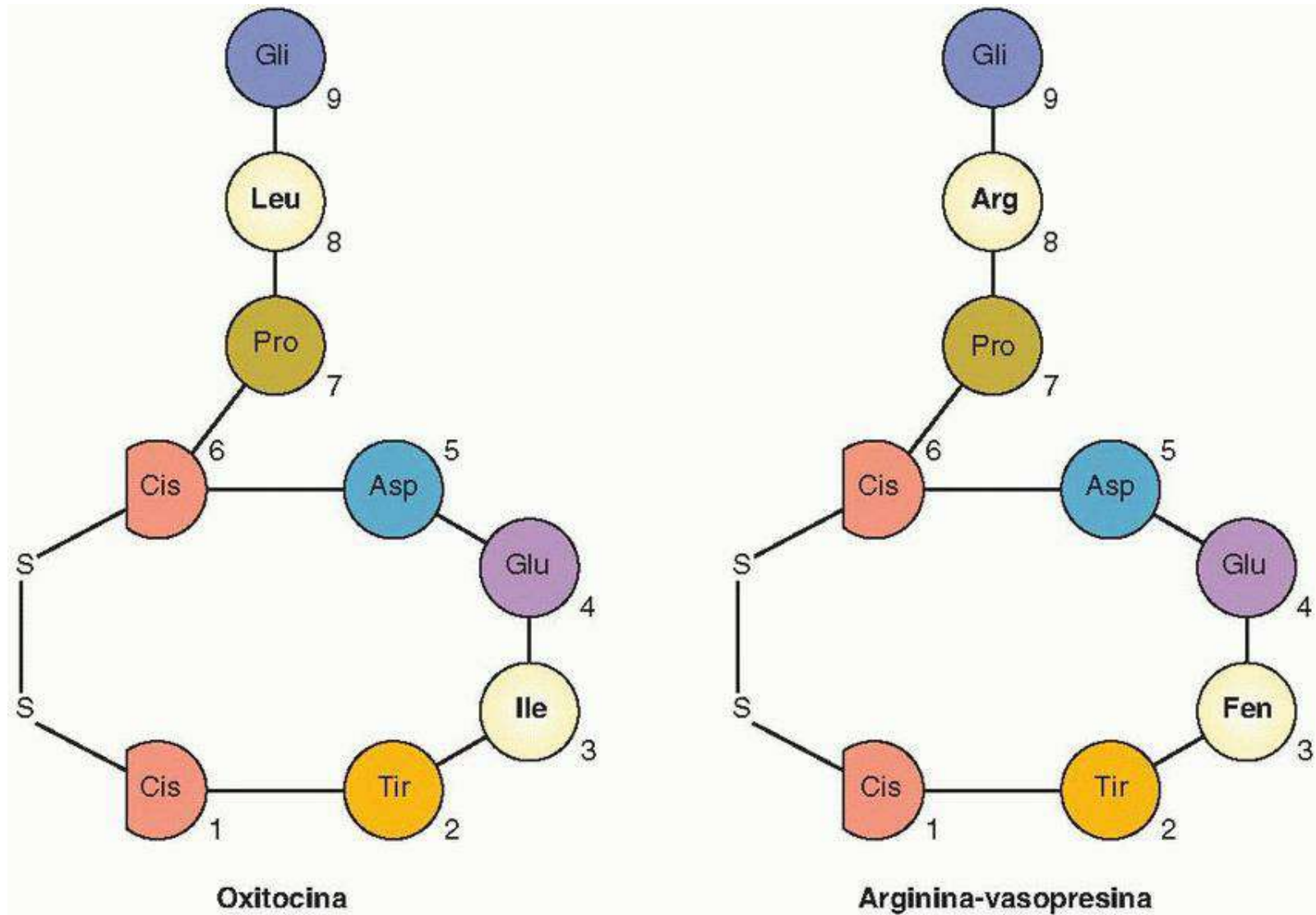
Volver al principio

Vía posterior de la neurohipófisis

La neurohipófisis es una prolongación directa del hipotálamo a través del tallo hipofisario, mientras que la adenohipófisis procede del epitelio faríngeo que migra a su posición con la neurohipófisis. Células neurosecretoras distintas de los núcleos supraóptico y paraventricular forman la vasopresina y la oxitocina como partes de grandes moléculas precursoras que también contienen el péptido de transporte, la neurofisina¹²⁵. Tanto la oxitocina como la vasopresina constan de nueve residuos aminoácidos, dos de los cuales son semicistinas que forman un puente entre las posiciones 1 y 6. En el ser humano, la vasopresina contiene arginina, a diferencia de los animales, que poseen lisina vasopresina. Las neurofisinas son polipéptidos con un peso molecular de 10 000 aproximadamente. Hay dos neurofisinas distintas, la neurofisina estimulada por los estrógenos, conocida como neurofisina I, y la neurofisina estimulada por la nicotina, conocida como neurofisina II.

Los genes de la oxitocina y la vasopresina están estrechamente relacionados en el cromosoma 20, derivado de un ascendiente común hace aproximadamente 400 millones de años¹²⁶. La actividad transcripcional de estos genes está regulada por factores endocrinos, como los esteroides sexuales y las hormonas tiroideas, a través de elementos de respuesta a las hormonas localizados de forma retrógrada. Las neuronas secretan dos grandes moléculas proteicas, un precursor denominado propresofisina, que contiene vasopresina y su neurofisina, y un precursor denominado prooxifisina, que contiene oxitocina y su neurofisina¹²⁵. La neurofisina I está relacionada específicamente con la oxitocina, mientras que la neurofisina II acompaña a la vasopresina. Como consecuencia de esta disposición singular, las hormonas y sus neurofisinas se almacenan juntas y se liberan al mismo tiempo en la circulación. Las neurofisinas se escinden de sus neurohormonas asociadas durante el transporte axonal desde los cuerpos neuronales en los núcleos supraóptico y paraventricular hasta la neurohipófisis. La única función conocida de las neurofisinas es el transporte axonal de la oxitocina y la vasopresina. Las mutaciones en

el gen que codifica la proteína prohormonal precursora producen una alteración de la neurofisisina, lo que impide la adquisición de la configuración necesaria para el transporte de vasopresina a la hipófisis y origina diabetes insípida^{127,128}.



Herramientas de imágenes

La vía posterior es compleja, y no se limita a la transmisión de vasopresina y oxitocina a la neurohipófisis. El transporte de vasopresina y oxitocina a la neurohipófisis se efectúa a través de haces nerviosos que salen de los núcleos supraóptico y paraventricular y descienden por la eminencia media para terminar en la neurohipófisis. Sin embargo, estas hormonas también se secretan en el líquido cefalorraquídeo y directamente en el sistema portal. Por consiguiente, la vasopresina y la oxitocina pueden llegar a la adenohipófisis e influir en la secreción de ACTH (en el caso de la vasopresina) y de gonadotropinas (en el caso de la oxitocina). La vasopresina coopera con la corticoliberina para aumentar la producción de ACTH. La vasopresina y materiales del tipo de la oxitocina también están presentes en el ovario, el oviducto, los testículos y la glándula suprarrenal, lo que indica que estos péptidos neurohipofisarios actúan como hormonas paracrinas o autocrinas¹²⁹. Las concentraciones de estas sustancias en el líquido cefalorraquídeo siguen un ritmo circadiano (con valores máximos durante el día), lo que denota un mecanismo diferente para la secreción en el LCR en comparación con la liberación en la neurohipófisis¹³⁰.

La neurofisisina II se denomina neurofisisina nicotínica porque la administración de nicotina o la hemorragia aumentan las concentraciones circulantes. La neurofisisina I se denomina neurofisisina estrogénica porque la administración de estrógenos aumenta las concentraciones en sangre periférica; se observan concentraciones máximas de neurofisisina I y oxitocina en el momento del pico de LH¹³¹. Se ha demostrado en la rata que las neuronas de oxitocina y vasopresina contienen el receptor estrogénico β ¹³². El incremento de la neurofisisina estrogénica comienza 10 h después del aumento de los estrógenos y precede al pico de LH, mientras que la elevación de la neurofisisina dura más que dicho pico. Como la GnRH y la oxitocina son sustratos que compiten por las enzimas de degradación hipotalámicas, se ha propuesto que la oxitocina en la sangre portal a mitad del ciclo puede inhibir el metabolismo de la GnRH, aumentando de esta manera la cantidad de GnRH disponible. Además, la oxitocina puede ejercer acciones directas sobre la hipófisis, el

ovario, el útero y las trompas de Falopio durante la ovulación.

Se han localizado vías que contienen neurofisiina desde los núcleos hipotalámicos hasta varios centros en el tronco encefálico y la médula espinal. Además, estudios del comportamiento han señalado una función de la vasopresina en el aprendizaje y la memoria. La administración de vasopresina se ha asociado a una mejoría de la memoria en personas con lesiones cerebrales y a una potenciación de las respuestas cognitivas (aprendizaje y memoria) en personas normales jóvenes y pacientes deprimidos.

Tanto la oxitocina como la vasopresina circulan como péptidos libres con una rápida semivida (componente inicial, menos de 1 min, segundo componente, 2-3 min). Tres estímulos importantes para la secreción de vasopresina son las variaciones de la osmolalidad de la sangre, las alteraciones del volumen sanguíneo, y estímulos psicógenos como el dolor y el miedo. Los osmorreceptores están localizados en el hipotálamo, mientras que los receptores de volumen están situados en la aurícula izquierda, el cayado aórtico y el seno carotídeo. La angiotensina II también induce la liberación de vasopresina, lo que denota otro mecanismo para el vínculo entre el equilibrio hídrico y la vasopresina. El cortisol puede modificar el umbral osmótico para la liberación de vasopresina.

Las funciones principales de la vasopresina consisten en la regulación de la osmolalidad y el volumen sanguíneo, pero también en la liberación de insulina y ACTH, e influye en respuestas conductuales, como la memoria¹³³. La vasopresina es un potente vasoconstrictor y hormona antidiurética. La liberación de vasopresina aumenta cuando se eleva la osmolalidad plasmática y resulta inhibida por la sobrecarga de agua (induciendo la diuresis). La diabetes insípida es un trastorno caracterizado por pérdida de agua como consecuencia de la falta de acción de la vasopresina en los túbulos renales, secundaria a un defecto de la síntesis o la secreción de vasopresina. El trastorno contrario es la secreción continua y autónoma de vasopresina, el síndrome de secreción inadecuada de ADH (hormona antidiurética). Este síndrome, con su retención resultante de agua, se asocia a diversos trastornos cerebrales y a la producción de vasopresina y su precursor por tumores malignos.

La oxitocina estimula las contracciones musculares en el útero y las contracciones mioepiteliales en la mama. Por lo tanto, interviene en el parto y la salida de la leche. La liberación de oxitocina es tan episódica que se describe como en pulsos. De ordinario, se producen aproximadamente 3 pulsos cada 10 min. La oxitocina se libera durante el coito, probablemente por el reflejo de Ferguson (estimulación vaginal y cervical), pero también por las vías olfativa, visual y auditiva. Tal vez la oxitocina intervenga de alguna manera en las contracciones musculares durante el orgasmo¹³⁴. En el hombre, la liberación de oxitocina durante el coito puede contribuir al transporte de espermatozoides durante la eyaculación. La oxitocina también se libera en distintas zonas del encéfalo, especialmente en la zona ventromedial del hipotálamo, donde puede actuar para inhibir el apetito y estimular la conducta sexual¹³⁵.

Empleando análisis sensibles, se puede detectar un incremento de las concentraciones maternas de oxitocina antes del parto, que ocurre al principio solo por la noche^{136,137}. Una vez iniciado el parto, las concentraciones de oxitocina aumentan significativamente, sobre todo durante la segunda fase. Por tanto, la oxitocina puede ser importante para el establecimiento de las contracciones uterinas más intensas. Se pueden detectar concentraciones extremadamente elevadas de oxitocina en la sangre del cordón en el momento del período expulsivo, mientras que la liberación de oxitocina por la hipófisis fetal también podría estar implicada en el período de dilatación. Sin embargo, esto es discutible, y estudios realizados en monas no han conseguido demostrar que la oxitocina fetal intervenga en el parto¹³⁷. Parte de la contribución de la oxitocina en el parto es la estimulación de la síntesis de prostaglandinas en la decidua y el miometrio¹³⁸. La dilatación cervical parece depender de la estimulación de prostaglandinas por la oxitocina, probablemente en la decidua. La mayor frecuencia de partos por la noche podría obedecer a la mayor secreción nocturna de oxitocina¹³⁶. Además, la oxitocina se sintetiza en el amnios, el corion y, significativamente, en la decidua¹³⁶. Esta oxitocina producida localmente puede ser un estímulo importante para la producción de prostaglandinas en el miometrio y las membranas.

Es probable que la acción de la oxitocina durante las fases iniciales del período de dilatación dependa de la sensibilidad del miometrio a la hormona, además de a sus concentraciones sanguíneas. La concentración de receptores de oxitocina en el miometrio es baja y aumenta de forma constante durante la gestación (incremento de 80 veces), duplicándose durante el parto. Esta concentración se correlaciona con la sensibilidad del útero a la oxitocina¹³⁹. Se desconoce el mecanismo de tal aumento, pero es probable que se deba a una modificación del medio hormonal y de prostaglandinas del útero. La producción local y los efectos de la oxitocina, los estrógenos y la progesterona se combinan en un proceso complicado de acciones autocrinas, paracrinas y endocrinas que dan lugar al parto.

La oxitocina se libera en respuesta a la succión, mediada a través de impulsos generados en el pezón y transmitidos a través de los nervios torácicos tercero, cuarto y quinto a la médula espinal y el hipotálamo. Además de inducir la salida de la leche, este reflejo es responsable de las contracciones uterinas asociadas a la lactancia materna. Los péptidos opioides inhiben la liberación de oxitocina, y este podría ser el medio por el cual el estrés, el miedo y la ira inhiben la producción de leche en las mujeres lactantes. La oxitocina también se expresa en numerosos tejidos, donde ejerce acciones autocrinas-paracrinas.

Encéfalo y ovulación

Estudios clásicos realizados en diversos roedores indicaron la presencia de centros de retroalimentación en el hipotálamo que respondían a esteroides con la liberación de GnRH. Dicha liberación era el resultado de las relaciones complejas, pero coordinadas, entre las neurohormonas, las gonadotropinas hipofisarias y los esteroides gonadales designadas por los términos consagrados retroalimentación positiva y negativa.

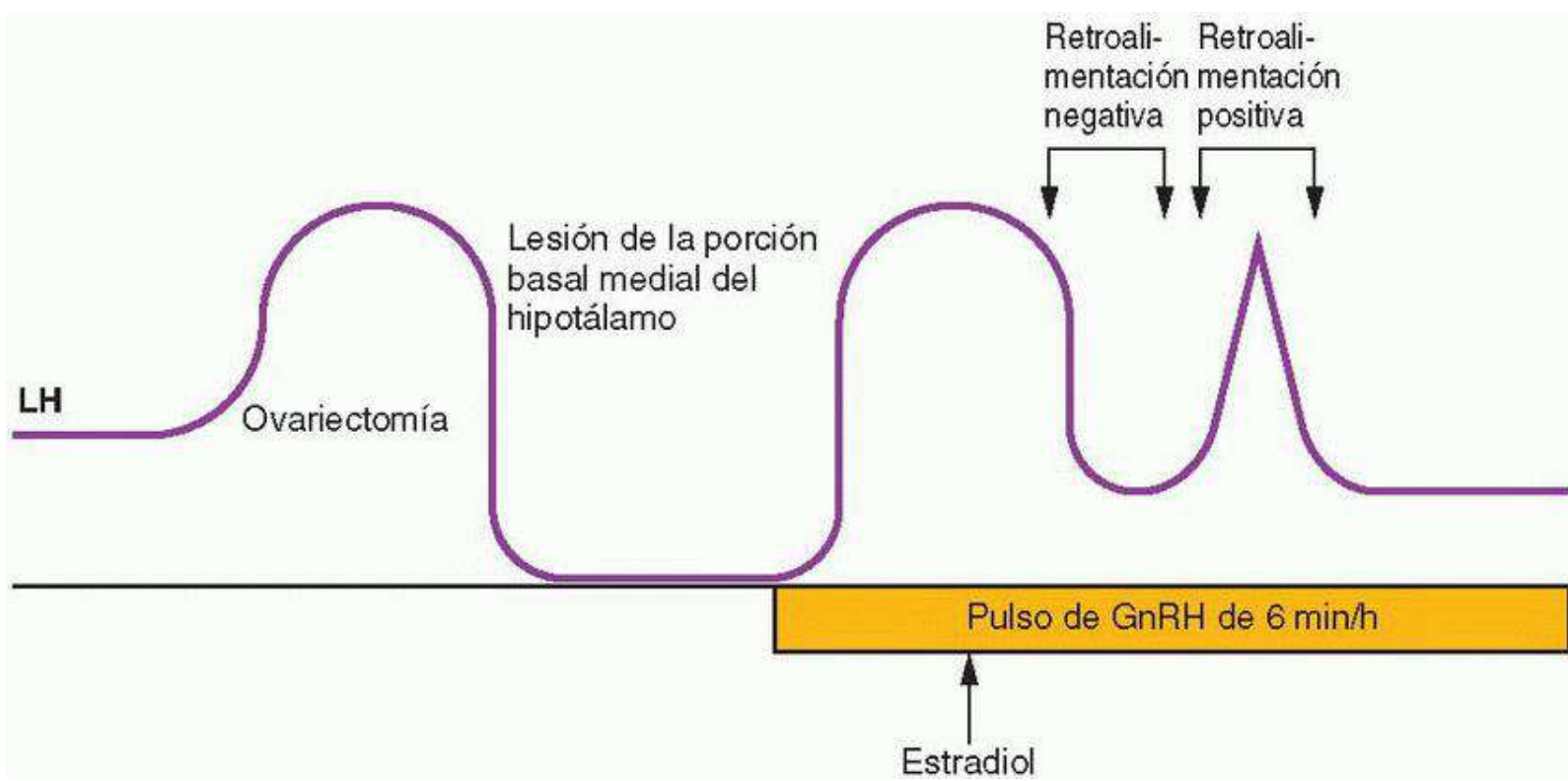
Se creía que las concentraciones de FSH estaban reguladas en gran medida por una relación de retroalimentación inhibidora negativa con el estradiol. En el caso de la LH, se demostraron una relación de retroalimentación inhibidora negativa con el estradiol y una retroalimentación estimuladora positiva con grandes concentraciones de estradiol. Los centros de retroalimentación estaban localizados en el hipotálamo, y recibieron los nombres de centro tónico y centro cíclico.

El centro tónico controlaba la concentración basal diaria de gonadotropinas y era sensible a los efectos de retroalimentación negativos de los esteroides sexuales. El centro cíclico en el encéfalo femenino era responsable del pico de gonadotropinas a mitad del ciclo, una respuesta mediada por la retroalimentación positiva de los estrógenos. En concreto, se pensaba que dicho pico se debía a liberación masiva de GnRH en respuesta a la acción de retroalimentación positiva del estradiol en el centro cíclico del hipotálamo.

Este concepto clásico no era inexacto. El problema era que describía con precisión fenómenos en el roedor, pero el mecanismo es diferente en el primate. Los estudios sobre expresión genética neuroendocrina realizados en roedores se han duplicado y, una vez más, respaldan la tesis del «centro» hipotalámico como principal locus de las acciones de los esteroides sexuales, aunque en los primates funciona de manera diferente.

En el primate, el «centro» para el pico de gonadotropinas a mitad del ciclo se desplazó del hipotálamo a la hipófisis. Experimentos realizados con monos demostraron que la GnRH, originada en el hipotálamo, desempeña una función permisiva y de apoyo. Su secreción pulsátil es un requisito importante para la función normal de la hipófisis¹²⁴, pero las respuestas de retroalimentación que regulan las concentraciones de gonadotropinas están controladas por retroacción de los esteroides ováricos sobre las células de la adenohipófisis.

El concepto actual deriva de experimentos en los que la porción basal medial del hipotálamo se destruye⁴² o el hipotálamo es separado quirúrgicamente de la hipófisis¹⁴⁰. En un experimento típico (y ahora clásico), la lesión de la porción basal medial del hipotálamo mediante ondas de radiofrecuencia condujo a la desaparición de las concentraciones de LH como consecuencia de la pérdida de la producción de la GnRH⁴¹. La administración pulsátil de GnRH mediante una bomba intravenosa restableció la secreción de LH. A continuación, la administración de estradiol produjo respuestas de retroalimentación negativas y positivas, acciones que, sin duda, deben ejercerse directamente sobre la adenohipófisis porque no existía hipotálamo y la GnRH se estaba administrando con una frecuencia y una dosis constantes e invariables.

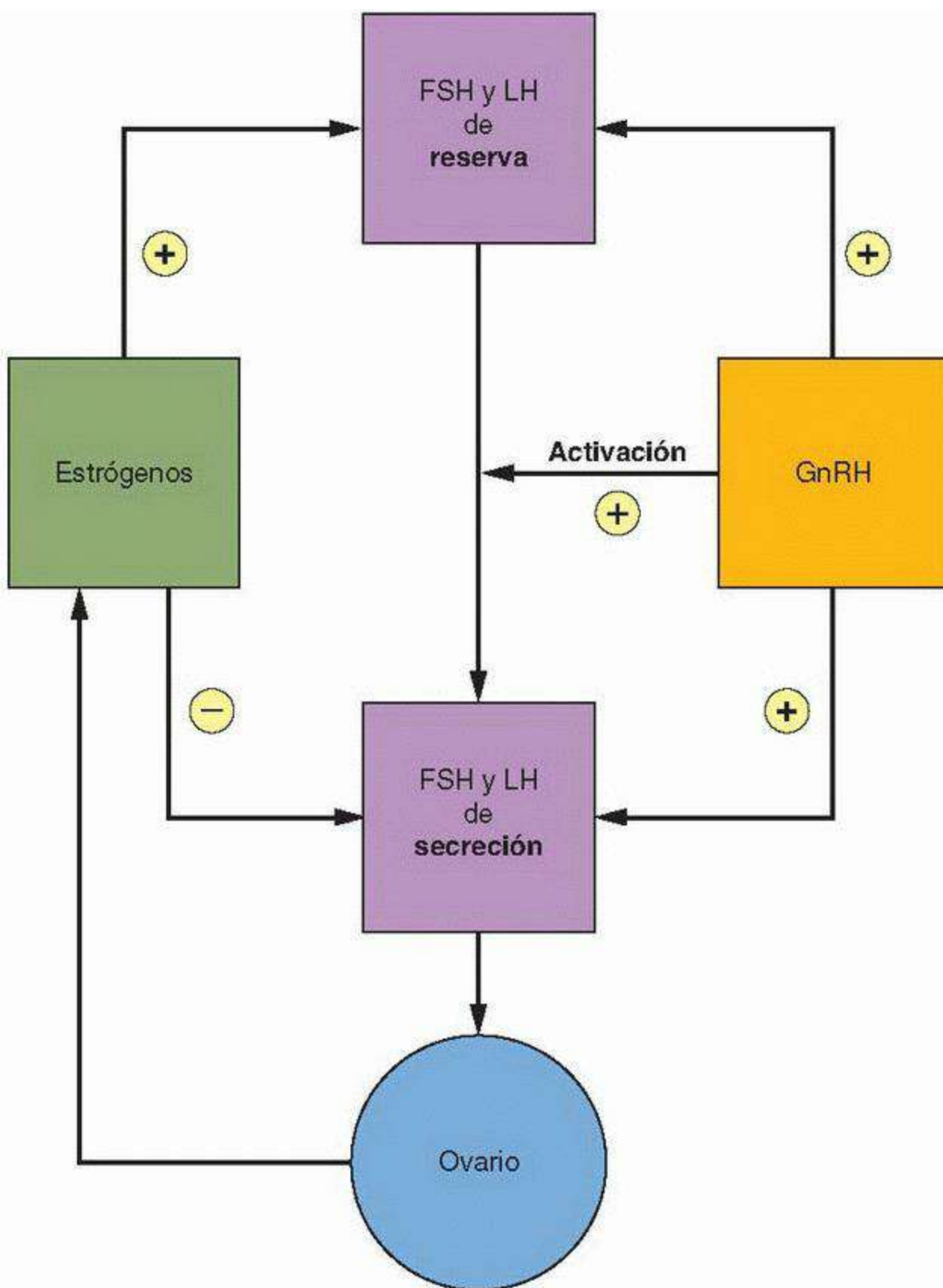


Herramientas de imágenes

La administración de GnRH en bolo intravenosa produce un incremento de las concentraciones sanguíneas de LH y FSH en 5 min; se alcanza un máximo de LH en 20-25 min y de FSH en 45 min. Las concentraciones retornan a los valores previos al tratamiento después de varias horas. Cuando se administra en infusión constante en dosis submáximas, se observa primero un aumento rápido con un máximo a los 30 min, seguido de una meseta o un descenso a los 45 a 90 min, y luego un segundo aumento sostenido a los 225-240 min. Esta respuesta bifásica indica la presencia de dos reservas funcionales de gonadotropinas hipofisarias¹⁴¹. La reserva fácilmente liberable (secreción) origina la respuesta inicial, mientras que la respuesta tardía depende de una segunda reserva de gonadotropinas almacenadas.

Hay tres acciones positivas principales de la GnRH sobre la elaboración de las gonadotropinas:

1. Síntesis y almacenamiento (reserva) de gonadotropinas.
2. Activación, es decir, movimiento de las gonadotropinas desde la reserva a un depósito preparado para la secreción directa, en una acción de autosensibilización.
3. Liberación inmediata (secreción directa) de gonadotropinas.



Herramientas de imágenes

La secreción, la síntesis y el almacenamiento varían durante el ciclo. Al principio del ciclo, cuando las concentraciones de estrógenos son bajas, tanto la secreción como el almacenamiento son reducidos. Al aumentar las concentraciones de estradiol, se produce un mayor incremento del almacenamiento, con escasa variación de la secreción. Así pues, al principio de la fase folicular, los estrógenos tienen un efecto positivo en la respuesta de síntesis y almacenamiento, creando un suministro de gonadotropinas para satisfacer las necesidades del pico a mitad del ciclo. La liberación prematura de gonadotropinas se evita con la acción negativa (inhibidora) del estradiol sobre la respuesta secretora de la hipófisis a la GnRH.

A medida que se aproxima la mitad del ciclo, las respuestas posteriores a la GnRH son superiores a las respuestas iniciales, lo que indica que cada respuesta no sólo induce la liberación de gonadotropinas sino que también activa la reserva de almacenamiento para la siguiente

respuesta. Esta acción sensibilizante de la GnRH también implica un aumento de la cifra de sus propios receptores y requiere la presencia de estrógenos^{142,143}. Los propios estrógenos son capaces de aumentar la cifra de receptores de GnRH^{80,144}. El incremento de los estrógenos a mitad del ciclo prepara a las células gonadótropas para responder posteriormente a la GnRH.

Como el pico de LH a mitad del ciclo se puede producir en la mona de laboratorio en ausencia del hipotálamo y ante una GnRH sin modificar, se cree que el pico ovulatorio de LH es una respuesta a la acción de retroalimentación positiva del estradiol sobre la adenohipófisis. Cuando la concentración de estradiol en la circulación alcanza un valor crítico y esta concentración se mantiene durante un período también crítico, la acción inhibitoria sobre la secreción de LH cambia a una acción estimuladora. No se conoce con certeza el mecanismo de esta acción esteroidea, pero datos experimentales indican que en la acción de retroalimentación positiva intervienen numerosos mecanismos, como un aumento de la concentración de receptores de GnRH y un incremento de la sensibilidad hipofisaria a la GnRH. Esta acción del estrógeno se conoce clásicamente como retroalimentación positiva, pero también puede considerarse una disminución aguda de las influencias inhibitorias.

La retroalimentación negativa de los estrógenos actúa a través de sistemas diferentes; en la hipófisis, la inhibición de la secreción de FSH por los estrógenos se asocia a una disminución de la expresión hipofisaria de activina¹⁴⁵⁻¹⁴⁸. Además, el estradiol inhibe directamente el gen de la subunidad β de la FSH al influir para que proteínas correpressoras (proteínas adaptadoras) se unan al gen y supriman la transcripción¹⁴⁹.

¡Qué mecanismo tan lógico! El pico a mitad del ciclo debe producirse en el momento correcto del mismo para ovular un folículo maduro preparado y en espera. Qué mejor forma de conseguir este grado extremo de coordinación y sincronización que por el propio folículo, merced a los efectos de retroalimentación de los esteroides sexuales que se originan en el folículo destinado a ovular.

La presencia de la GnRH es, sin duda, esencial; la administración de un antagonista de la GnRH a las mujeres a mitad del ciclo evita el pico de LH¹⁵⁰. La GnRH está aumentada en la sangre periférica de las mujeres y en la sangre portal de las monas a mitad del ciclo¹⁵¹. Aunque este aumento puede que no sea absolutamente necesario (como se ha demostrado en los experimentos con monas), los estudios indican que hay actividad en el hipotálamo y la hipófisis^{146,152-154}. Por lo tanto, aunque el sistema puede funcionar únicamente con una acción permisiva constante de la GnRH, es probable que se produzca un ajuste fino por medio de efectos simultáneos sobre la secreción pulsátil de GnRH y la respuesta a esta hormona. Esto se ha corroborado en estudios de expresión génica de gonadotropinas, que han señalado efectos de los esteroides en el hipotálamo y la hipófisis¹⁵⁵. La región en dirección 5' del gen de la subunidad β de la LH se une al receptor estrogénico, lo que proporciona un medio para la regulación directa de las hormonas esteroideas en la hipófisis¹⁵⁶.

El efecto de los estrógenos sobre la liberación hipotalámica de GnRH no estaba claro al principio porque los estudios iniciales no consiguieron detectar la presencia de receptores estrogénicos en las neuronas de GnRH¹⁵⁷⁻¹⁵⁹. Estudios posteriores identificaron el receptor β estrogénico, descubierto más recientemente, y experimentos en ratones con inactivación génica indicaron que dicho receptor media los efectos de los estrógenos sobre las neuronas de GnRH¹⁶⁰⁻¹⁶². Finalmente, métodos más sofisticados y el modelo de inactivación génica demostraron que las neuronas de GnRH cuentan con receptores estrogénicos α y β , que intervienen en los cambios cíclicos en la liberación de GnRH¹⁶³⁻¹⁶⁵. El gen humano de la GnRH contiene un elemento sensible a las hormonas que se une a los estrógenos y su receptor¹⁶⁶. En estudios moleculares, los estrógenos disminuyeron el ARN mensajero de la GnRH-II, pero aumentaron el de la GnRH-I¹⁶⁷. Estudios realizados *in vivo* en ovejas han demostrado que el estradiol ejerce efectos de retroalimentación negativos y positivos sobre la secreción hipotalámica de GnRH, y que un pico de GnRH está implicado en la LH preovulatoria¹⁶⁸⁻¹⁷⁰. En las monas, el tratamiento con estrógenos disminuye la expresión génica de GnRH¹⁷¹. Ya no cabe duda de que los estrógenos puedan regular la actividad de las neuronas hipotalámicas de GnRH¹⁷¹.

La influencia en la frecuencia hipotalámica de la secreción de GnRH puede, a su vez, influir en la respuesta hipofisaria a esta hormona. Frecuencias más rápidas o más lentas de pulsos de GnRH originan menores cifras de receptores de GnRH en la hipófisis¹⁷³. Así pues, se necesita una frecuencia máxima crítica para cifras máximas de receptores de GnRH y la respuesta máxima a mitad del ciclo. Éste es un método para el ajuste fino tanto en el hipotálamo (frecuencia de los pulsos) como en la hipófisis (número de receptores). En efecto, la supresión del pico puede implicar regulación a la baja por el exceso de GnRH. Estudios en ovejas han indicado que un pico de GnRH en el momento del pico de LH se asocia a la transformación de la secreción episódica en secreción continua en la circulación portal, ocasionando la elevada exposición que origina regulación a la baja¹⁷⁴.

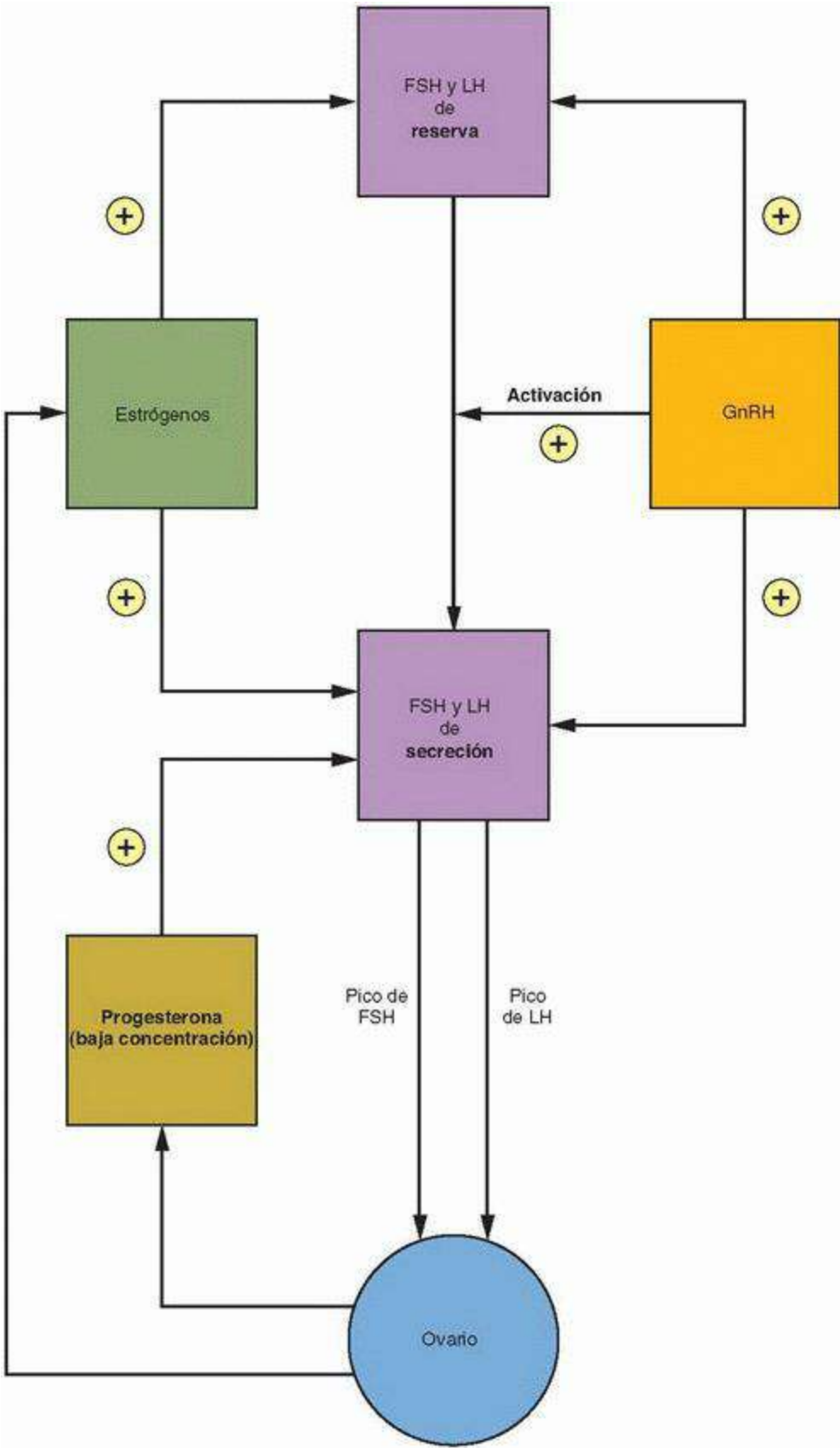
La diferencia en las respuestas de FSH y LH, que se originan en la misma célula hipofisaria, a la frecuencia de pulsos de GnRH es una consecuencia de la interacción entre los factores reguladores: los efectos endocrinos clásicos de los estrógenos, la progesterona y la inhibina, y las acciones autocrinas-paracrinas de la activina y la folistatina¹⁷⁵. En particular, la respuesta bifásica de FSH está modulada por el equilibrio de la activina y la folistatina, creado por los efectos del estrógeno y la inhibina.

Hay otro aspecto clínicamente importante de la secreción de gonadotropinas. Existe una disparidad entre la cantidad de gonadotropinas medida durante el pico a mitad del ciclo según se mida por inmunoanálisis o bioanálisis. Se secreta más FSH y LH a mitad del ciclo en una forma molecular con mayor actividad biológica^{176,177}. Hay una relación bien establecida entre la actividad y la semivida de las hormonas glucoproteicas y la composición molecular (v. cap. 2, «Heterogeneidad de las hormonas trópicas»). La influencia de los estrógenos sobre la síntesis de gonadotropinas es un método adicional para aumentar al máximo los efectos biológicos del pico a mitad del ciclo. La bioactividad también depende en gran medida de la estimulación pulsátil por la GnRH. Aparte del cambio a mitad del ciclo que favorece la actividad de las gonadotropinas en el folículo ovárico, también aumentan las isoformas de FSH con mayor actividad biológica durante el final de la fase lútea, una modificación encaminada adecuadamente a propiciar el crecimiento de nuevos folículos ováricos para el ciclo siguiente¹⁷⁸.

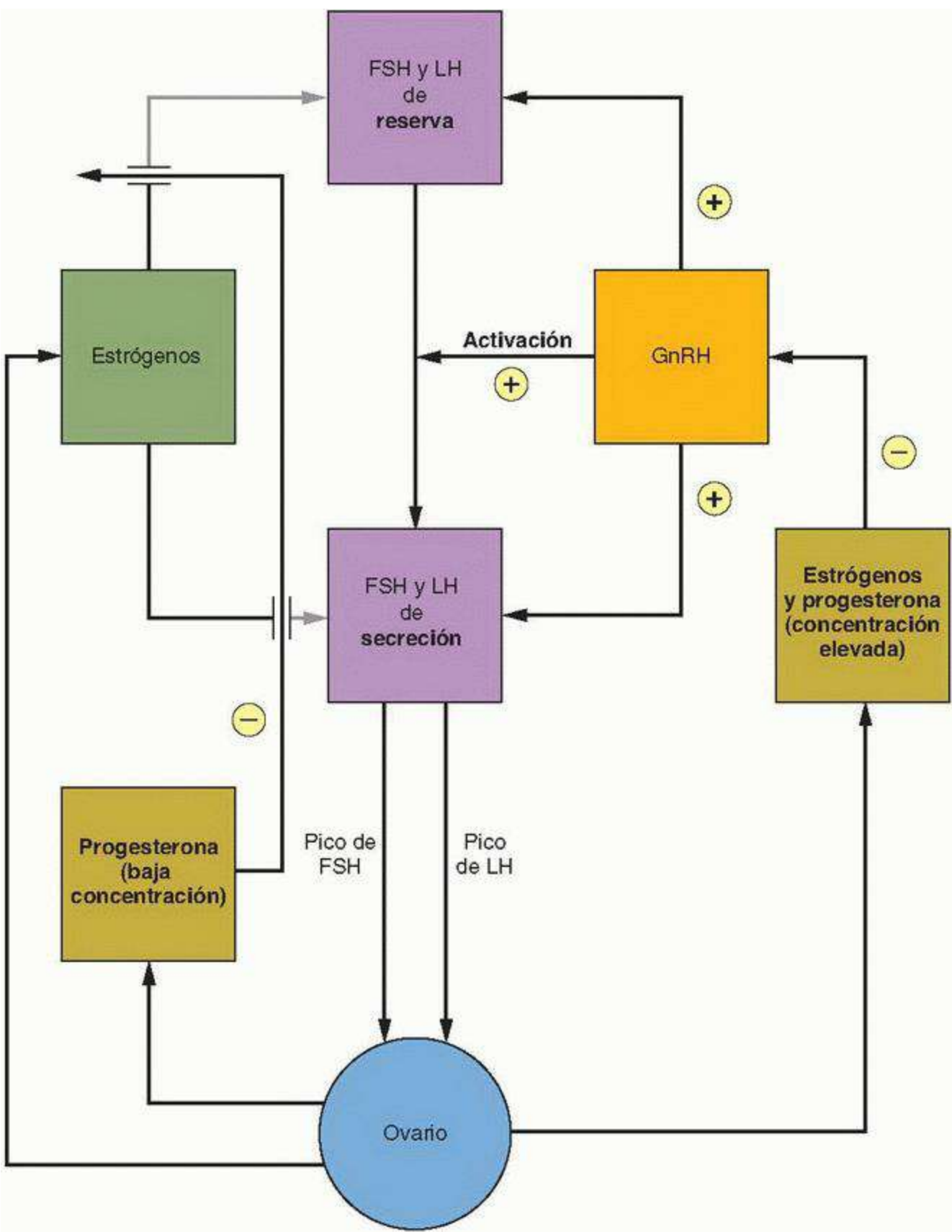
El pico de FSH a mitad del ciclo tiene una finalidad clínica importante. Un cuerpo lúteo normal requiere la inducción de una cifra suficiente de receptores de LH en las células de la granulosa, una acción específica de la FSH. Además, la FSH realiza cambios intrafoliculares importantes, necesarios para la expulsión física del óvulo. Por consiguiente, el pico de FSH a mitad del ciclo es fundamental para asegurar la ovulación y un cuerpo lúteo normal. La clave es la secreción emergente de progesterona, justo antes de la ovulación.

La progesterona, en concentraciones bajas y en presencia de estrógenos, aumenta la secreción hipofisaria de LH y es responsable del pico de FSH en respuesta a la GnRH¹⁷⁹⁻¹⁸². Conforme las concentraciones cada vez mayores de LH producen el cambio morfológico de la luteinización en el folículo en ovulación, la capa de la granulosa comienza a secretar progesterona directamente en el torrente circulatorio. El proceso de luteinización resulta inhibido por la presencia del ovocito; por consiguiente, la secreción de progesterona se suprime relativamente, lo que asegura que lleguen al encéfalo únicamente pequeñas cantidades de progesterona.

Tras la ovulación, la luteinización rápida y completa se acompaña de un notable incremento de las concentraciones de progesterona, que, en presencia de estrógenos, ejercen una profunda acción de retroalimentación negativa para suprimir la secreción de gonadotropinas. Esta acción de la progesterona se desarrolla en dos lugares, el hipotálamo y la hipófisis¹⁸³⁻¹⁸⁵. Es evidente que hay una acción central para disminuir la GnRH¹⁸⁶. Una función importante de la progesterona es mediar la ralentización de los pulsos de GnRH al final de la fase lútea, lo que favorece el incremento de FSH necesario para iniciar el ciclo siguiente⁵¹. La progesterona no consigue bloquear las secreciones de gonadotropinas inducidas por el estradiol en monas con lesiones hipotalámicas si se proporciona reposición pulsátil de GnRH. Así pues, las grandes concentraciones de progesterona inhiben la ovulación en el hipotálamo. En cambio, la acción facilitadora de las bajas concentraciones de progesterona se ejerce únicamente en la hipófisis sobre la respuesta a la GnRH.



Herramientas de imágenes



Herramientas de imágenes
 RESUMEN — Puntos clave:

1. La secreción pulsátil de GnRH debe situarse dentro de un intervalo crítico de frecuencia y concentración (amplitud). Esto es absolutamente necesario para la función reproductora normal.
2. La GnRH tiene sólo acciones positivas en la adenohipófisis: síntesis y almacenamiento, activación y secreción de gonadotropinas. Las gonadotropinas se secretan de una manera pulsátil en respuesta a la liberación pulsátil similar de GnRH.
3. Las menores frecuencias de pulsos de GnRH favorecen la secreción de FSH, mientras que las mayores frecuencias favorecen la de LH.

- Las concentraciones bajas de estrógenos aumentan la síntesis y el almacenamiento de FSH y LH, apenas tienen efecto sobre la secreción de LH e inhiben la secreción de FSH.
- Las concentraciones elevadas de estrógenos inducen el pico de LH a mitad del ciclo, mientras que concentraciones constantes elevadas de estrógenos originan una secreción elevada mantenida de LH.
- Las concentraciones bajas de progesterona que actúan en la hipófisis potencian la respuesta de la LH a la GnRH y son responsables del pico de FSH a mitad del ciclo.
- Concentraciones elevadas de progesterona inhiben la secreción hipofisaria de gonadotropinas al inhibir los pulsos de GnRH en el hipotálamo. Además, las concentraciones elevadas de progesterona pueden antagonizar la respuesta hipofisaria a la GnRH al interferir en la acción de los estrógenos.

Volver al principio

Glándula pineal

Aunque no se ha establecido con claridad una función fisiológica en el ser humano, las funciones reproductoras del hipotálamo pueden estar también bajo el control inhibitorio del encéfalo a través de la glándula pineal. Esta glándula surge como una excrecencia del techo del tercer ventrículo, pero poco después del nacimiento pierde todas las conexiones nerviosas aferentes y eferentes con el encéfalo. En su lugar, las células parenquimatosas reciben una inervación simpática nueva y atípica que permite a la glándula pineal ser un órgano neuroendocrino activo que responde a estímulos fóticos y hormonales y muestra ritmos circadianos¹⁸⁷⁻¹⁸⁹.

La vía nerviosa se inicia en la retina, pasa por los núcleos supraquiasmático y paraventricular en el hipotálamo y llega a los fascículos ópticos accesorios inferiores y al haz prosencefálico medial hasta la porción superior de la médula espinal. Las fibras preganglionares terminan en el ganglio cervical superior, mientras que los nervios simpáticos terminan directamente en las células pineales. La interrupción de esta vía produce el mismo efecto que la oscuridad, es decir, un incremento de la acción biosintética pineal.

La hidroxindol-*O*-metiltransferasa (HIOMT), una enzima esencial para la síntesis de melatonina, se encuentra fundamentalmente en las células parenquimatosas pineales, y sus productos son básicamente específicos de la glándula pineal. La noradrenalina estimula la entrada de triptófano en la célula pineal y también la actividad de la adenilato ciclasa en la membrana. El incremento resultante del AMP cíclico propicia la actividad de la *N*-acetiltransferasa, el paso limitador de la velocidad en la síntesis de melatonina. El triptófano se convierte en melatonina (*N*-acetil-5-metoxitriptamina) por la acción combinada de la *N*-acetiltransferasa y la HIOMT. Así pues, la síntesis de melatonina está controlada por la estimulación de la adenilato ciclasa por la noradrenalina, y ésta se libera por estimulación simpática como consecuencia de la falta de luz. La HIOMT también se encuentra en la retina, donde la melatonina puede actuar regulando el pigmento en las células retinianas y en el intestino. Sin embargo, la pinealectomía suprime por completo las concentraciones detectables de melatonina en la circulación. Por otra parte, es frecuente la calcificación de la glándula pineal, sobre todo en niños pequeños. Además, casi todos los ancianos presentan calcificación de la pineal.

La asociación de tumores pineales hiperplásicos con disminución de la función gonadal y tumores destructivos con pubertad precoz sugirió que la glándula pineal es el origen de sustancias que inhiben las gónadas. Sin embargo, puede que los mecanismos pineales no sean absolutamente esenciales para la función gonadal. La función reproductora normal se recupera en la rata pinealectomizada varias semanas después de la pinealectomía; las mujeres ciegas tienen una fecundidad normal, y la pinealectomía en un primate no afectó al desarrollo puberal¹⁹⁰.

OSCURIDAD → AUMENTO DE LA MELATONINA → DISMINUCIÓN DE LA GnRH

Una rata que reciba una luz constante desarrolla una glándula pineal pequeña con disminución de la HIOMT y la melatonina, mientras que aumenta el peso del ovario. Una rata sometida a una oscuridad constante presenta los efectos contrarios, es decir, aumento del tamaño de la glándula pineal, de la HIOMT y de la melatonina, con disminución del peso del ovario y de la función hipofisaria. La presencia o ausencia de luz establece un ritmo en la actividad de la HIOMT pineal. Los días cortos y las noches largas con aumento de secreción de melatonina provocan atrofia de las gónadas, y éste es el mecanismo fundamental que gobierna el celo^{191,192}. En los seres humanos, la secreción de melatonina aumenta después de los picos de oscuridad en mitad de la noche, y luego disminuye. Este ritmo es endógeno y se origina en el núcleo supraquiasmático. La luz no origina el ritmo, pero influye en su cronología.

Una posible función en los seres humanos puede ser proporcionar ritmo circadiano a otras funciones como la temperatura y el sueño. En todos los vertebrados analizados hasta la fecha, la secreción de melatonina tiene un ritmo diario y estacional: valores elevados con la oscuridad y bajos con la luz, mayor secreción en el invierno que en el verano. La desincronización con viajes a través de husos horarios

podría contribuir al complejo sintomático conocido como síndrome de desfase horario. La ingestión de melatonina mejora la duración y la calidad del sueño, pero se desconoce el momento de administración óptimo^{189,193}.

Por tanto, la glándula pineal sirve de conexión entre el entorno y la función hipotálamo-hipofisaria. Con el fin de interpretar correctamente la duración del día, los animales necesitan un ritmo diario en la secreción de melatonina. Esta coordinación de la información ambiental temporal es especialmente importante en los animales que se reproducen de manera estacional. Para este ritmo pineal, parece ser necesario el núcleo supraquiasmático, quizá el lugar en que se coordinan la función pineal y los cambios de luz.

La melatonina es sintetizada y secretada por la glándula pineal y circula en la sangre como una hormona clásica. Afecta a órganos a distancia, en especial los centros neuroendocrinos del sistema nervioso central. Se sigue debatiendo si la melatonina se secreta fundamentalmente en el LCR o la sangre, pero la mayor parte de los datos favorecen a esta última. La melatonina puede llegar al hipotálamo desde el LCR a través del transporte por los tanticitos.

Los cambios gonadales relacionados con la melatonina están mediados a través del hipotálamo y denotan un efecto supresor general sobre la secreción pulsátil de GnRH y la función reproductora¹⁹⁴. En los seres humanos, las concentraciones sanguíneas de melatonina son máximas en el primer año de vida (más altas por la noche) y luego disminuyen con la edad, y, según algunos, acaban induciendo la supresión de GnRH antes de la pubertad¹⁹¹. La asociación de la ceguera en mujeres con una menarquia más temprana de lo normal pone en tela de juicio esta hipótesis¹⁹⁵. Además, la pinealectomía en los monos no afecta a la pubertad¹⁹⁰. Otros autores no han observado una disminución de las concentraciones de melatonina con el paso del tiempo¹⁹⁶.

La actividad de la glándula pineal se puede considerar como un equilibrio neto entre las influencias mediadas por hormonas y neuronas. Esta glándula contiene receptores para las hormonas sexuales activas, el estradiol, la testosterona, la dihidrotestosterona, la progesterona y la prolactina. Además, la glándula pineal convierte la testosterona y la progesterona en metabolitos 5 α -reducidos activos, y los andrógenos se aromatizan a estrógenos. También parece ser excepcional en el sentido de que un neurotransmisor catecolamínico (noradrenalina), al interactuar con los receptores de la membrana celular, estimula la síntesis celular de receptores estrogénicos y androgénicos. Sin embargo, en general, la actividad simpática que origina el ritmo circadiano tiene prioridad sobre los efectos hormonales.

A pesar de diversos indicios sugestivos, no se ha demostrado definitivamente ninguna función de la glándula pineal en los seres humanos. No obstante, la importante relación entre la exposición a la luz y los ritmos circadianos continúa concentrando la atención sobre la glándula pineal como estructura coordinadora¹⁹⁷. Existe una distribución estacional de la concepción humana en los países septentrionales, con una disminución de la actividad ovárica y de las tasas de concepción durante los oscuros meses de invierno^{198,199}. Además, la glándula pineal puede interrumpir la función gonadal normal. Se ha descrito un hombre con pubertad tardía por hipogonadotropismo, que presentaba una glándula pineal hipertrofiada e hiperfuncional²⁰⁰. Con el tiempo, las concentraciones de melatonina disminuyeron espontáneamente, y se desarrolló una función hipofisaria y gonadal normal. Se han comunicado concentraciones nocturnas elevadas de melatonina en pacientes con amenorrea hipotalámica y en mujeres con anorexia nerviosa, pero es probable que este incremento sea una consecuencia de las bajas concentraciones de estrógenos, y no etiológico^{194,201}.

Una posible influencia de la glándula pineal puede ser la sincronización de los ciclos menstruales observada en mujeres que pasan tiempo juntas. El aumento significativo de la sincronización de los ciclos se describió por primera vez en 1971 entre compañeras de habitación y entre amigas íntimas en los cuatro primeros meses de residencia en un colegio mayor para mujeres³². Se ha observado un aumento similar de la sincronía en mujeres compañeras de trabajo que colaboraban en ocupaciones caracterizadas por niveles de interdependencia iguales o superiores a los niveles de estrés laboral identificados en familias de beduinos en las que las mujeres viven juntas durante muchos años^{33,35}. Sin embargo, no siempre han tenido éxito los esfuerzos para reproducir estos resultados^{34,202}. Algunos datos indican que la cronología de la ovulación puede resultar afectada por feromonas humanas axilares^{31,203}.

La melatonina está disponible en dosis de 1 y 5 mg que producen concentraciones sanguíneas 10 a 100 veces mayores que los picos nocturnos normales^{189,193}. Los efectos consisten en aumento de la somnolencia y disminución de la alerta. No se dispone de datos acerca de las consecuencias a largo plazo sobre la función reproductora.

Se han identificado otros indoles (también derivados del triptófano) en la glándula pineal. Siguen sin conocerse las funciones biológicas de estos indoles, pero uno en particular se ha investigado con detenimiento. La arginina vasotocina difiere de la oxitocina en un solo aminoácido en la posición 8, y de la vasopresina, en un solo aminoácido en la posición 3. En general, la arginina vasotocina ejerce una acción inhibitoria sobre las gónadas y la secreción hipofisaria de prolactina y LH. No obstante, sigue sin conocerse la función exacta.

Secreción de gonadotropinas durante la vida fetal, la infancia y la pubertad

Con frecuencia, se han considerado los acontecimientos endocrinos durante la pubertad como un despertar, un comienzo. Sin embargo, desde el punto de vista endocrinológico, la pubertad no es un comienzo, sino sólo otra fase en un desarrollo iniciado en la concepción. El desarrollo de la adenohipófisis en el ser humano empieza entre las semanas cuarta y quinta de la vida fetal, y en la 12.^a semana de gestación la conexión vascular entre el hipotálamo y la hipófisis es funcional. Se ha documentado producción de gonadotropinas durante la vida fetal, la infancia y la vida adulta²⁰⁴. Se pueden cuantificar concentraciones considerables de FSH y LH, similares a las posmenopáusicas, en el feto. La GnRH es detectable en el hipotálamo a las 10 semanas de gestación, y a las 10-13 semanas, cuando la conexión vascular es completa, se producen la FSH y la LH en la hipófisis. Las concentraciones hipofisarias máximas de FSH y LH se observan a las 20-23 semanas de vida intrauterina, y las máximas concentraciones circulantes, a las 28 semanas.

La tasa de producción creciente de gonadotropinas hasta la mitad de la gestación refleja la capacidad cada vez mayor del eje hipotálamo-hipofisario de funcionar con toda su capacidad. Comenzando a mitad del embarazo, existe una sensibilidad creciente a la inhibición por los esteroides y una reducción resultante de la secreción de gonadotropinas. La sensibilidad completa a los esteroides no se alcanza hasta el final de la lactancia. El incremento de las gonadotropinas después del nacimiento refleja la pérdida de las grandes concentraciones de esteroides placentarios. Así pues, en el primer año de vida, hay una considerable actividad folicular en los ovarios en comparación con el final de la infancia, cuando se suprime la secreción de gonadotropinas. Además, el aumento posnatal de las gonadotropinas es incluso mayor en los lactantes prematuros.

La función testicular del feto puede guardar relación con los patrones de hormonas fetales. La producción inicial de testosterona y la diferenciación sexual se establecen en respuesta a las concentraciones fetales de GCh, mientras que la producción posterior de testosterona y la diferenciación masculina se mantienen gracias a las gonadotropinas hipofisarias fetales. La reducción de las concentraciones de testosterona al final de la gestación refleja la disminución de las concentraciones de gonadotropinas. La generación fetal de células de Leydig evita de algún modo la regulación a la baja y responde a las concentraciones elevadas de GCh y LH por la mayor esteroidogénesis y multiplicación celular. Esta generación de células es reemplazada por la generación adulta que adquiere funcionalidad en la pubertad y responde a las cantidades elevadas de GCh y LH con regulación a la baja y disminución de la esteroidogénesis.

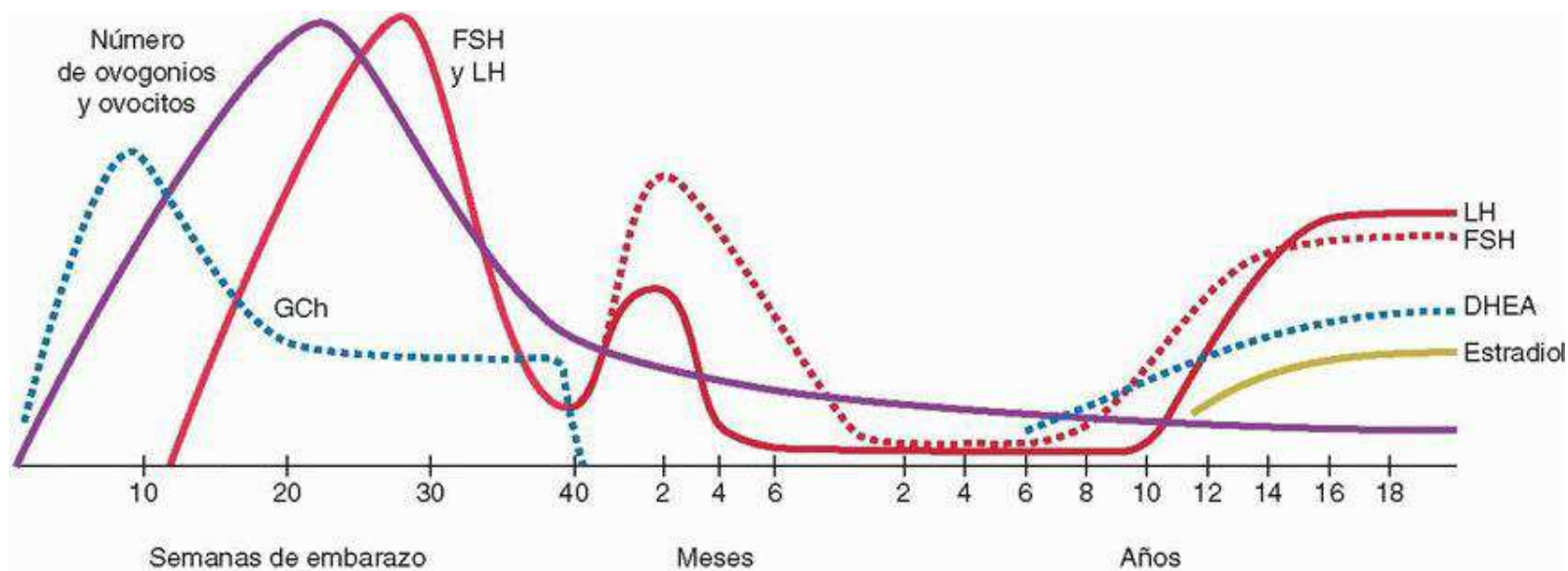
Existe una diferencia entre los sexos en las concentraciones fetales de gonadotropinas. Hay mayores concentraciones hipofisarias y circulantes de FSH y LH en los fetos femeninos. Las menores concentraciones en el varón se deben a la producción de inhibina y testosterona testicular. En la lactancia, el incremento posnatal de la FSH es más pronunciado y más sostenido en las niñas, en tanto que los valores de LH no son tan altos. Esta actividad precoz se acompaña de concentraciones de inhibina semejantes a la baja cantidad observada durante la fase folicular del ciclo menstrual²⁰⁵. Tras el incremento posnatal, las concentraciones de gonadotropinas alcanzan un nadir durante el principio de la infancia (aproximadamente a los 6 meses de vida en los varones y al cabo de 1-2 años en las mujeres) y luego aumentan ligeramente entre los 4 y los 10 años. Las diferencias entre hombres y mujeres es notable; en éstas, la inhibición de las gonadotropinas comienza al final de la infancia, es menos intensa y dura menos que en los hombres. Se cree que esta diferencia refleja la presencia de testosterona en los estos últimos.

Este período infantil se caracteriza por bajas concentraciones de gonadotropinas en la hipófisis y la sangre, escasa respuesta de la hipófisis a la GnRH e inhibición hipotalámica máxima. Este escaso nivel de actividad no es mantenido por los ovarios ni los testículos porque la extirpación de las gónadas provoca pocos cambios. Los niños sin gónadas muestran este mismo bajo grado de actividad²⁰⁶. Debe funcionar una fuerza inhibidora central en el encéfalo que aguarda una señal para iniciar la pubertad.

La fuerza inhibidora central restringe la secreción pulsátil de GnRH. En el mecanismo intervienen varios neurotransmisores: el GABA (ácido γ -aminobutírico), el neuropéptido Y y la kisspeptina. La liberación de GABA en el hipotálamo disminuye a medida que aumenta la secreción de GnRH al inicio de la pubertad, y el bloqueo de la síntesis o la actividad del GABA puede iniciar la pubertad en los monos^{207,208}. El neuropéptido Y es reconocido como un neurotransmisor inhibidor de la pulsatilidad de la GnRH²⁰⁹. Las kisspeptinas son un regulador neuroendocrino de la reproducción detectado recientemente²¹⁰. Las mutaciones del receptor de la proteína G en las kisspeptinas provoca hipogonadismo hipogonadótropo e impide el paso a la pubertad; estos pacientes responden a GnRH o gonadotropinas exógenas. La expresión de la kisspeptina se encuentra en el núcleo arqueado del hipotálamo, y aumenta justo antes de la reaparición de la secreción pulsátil de GnRH en la pubertad²¹¹. Éstas son algunas de las señales que participan en este mecanismo, pero no se conoce con certeza el desencadenante concreto que reconoce la maduración e inicia los episodios de la pubertad.

En las niñas, los primeros esteroides que aumentan en la sangre son la deshidroepiandrosterona (DHEA) y su sulfato (DHEAS) a partir de los 6-8 años de edad, poco después de que la FSH empiece a aumentar. Las concentraciones de estrógenos y de LH no empiezan a aumentar hasta los 9-12 años de edad. Si el inicio de la pubertad está desencadenado por la primera hormona que aumenta en la

circulación, entonces se debe considerar una función de los esteroides suprarrenales. Sin embargo, no hay datos que indiquen que tales esteroides son necesarios para la cronología adecuada de la pubertad, y la adrenarquia es independiente; no está controlada por el mismo mecanismo que activa las gónadas²¹². En efecto, en un estudio longitudinal se llegó a la conclusión de que el incremento de la actividad de los esteroides suprarrenales refleja el aumento gradual de la maduración con el paso del tiempo, sin una modificación brusca asociada a la pubertad²¹³. No se ha demostrado una relación evidente entre la secreción de melatonina y la pubertad. Como los estudios se han centrado en la cantidad de melatonina secretada y no en el ritmo de secreción, esta cuestión sigue sin resolverse. El estado de nutrición influye en la función reproductora, y es probable que el sistema de comunicación de la leptina contribuya al comienzo de la pubertad, pero es improbable que sea la señal principal (comentado en el cap. 19). Las concentraciones circulantes de leptina pueden indicar la preparación completa para la pubertad, en este caso, una indicación de que el cuerpo ya tiene la cantidad de tejido adiposo necesario para respaldar los requisitos metabólicos de la reproducción²¹⁴. En efecto, un concepto más lógico es considerar la pubertad como la reunión de múltiples sistemas e influencias, tales como factores genéticos, metabólicos y hormonales.



Herramientas de imágenes

Antes de la pubertad, las concentraciones de gonadotropinas son bajas, pero se siguen asociando a pulsos (si bien bastante irregulares)²¹⁵. En esta restricción prepuberal intervienen péptidos cerebrales, en especial el ácido γ -aminobutírico y el neuropéptido Y^{209,216}. El inicio clínico de la pubertad viene precedido de un incremento de la frecuencia, la amplitud y la regularidad de los pulsos, sobre todo por la noche^{215,217-220}. En el momento de aparición de las características sexuales secundarias, las concentraciones medias de LH son dos a cuatro veces mayores durante el sueño que durante la vigilia. Esta pauta no está presente antes o después de la pubertad, y es un signo inicial de los cambios que tienen lugar en el hipotálamo, donde existe una coordinación creciente de las neuronas de GnRH con la secreción pulsátil progresiva de esta hormona. Dicha pauta se puede detectar en personas que muestran grados crecientes y decrecientes de supresión hipotalámica (p. ej., personas con empeoramiento y mejoría de la anorexia nerviosa). Las concentraciones de FSH alcanzan una meseta en la mitad de la pubertad, mientras que las de LH y estradiol continúan aumentando hasta el final de este período. Se ha comprobado que la LH biológicamente activa aumenta proporcionalmente más que la LH inmunorreactiva con el inicio de la pubertad.

El incremento de las gonadotropinas en la pubertad debe ser independiente de las gónadas porque se puede observar la misma respuesta en pacientes con disgenesia gonadal (que carecen de tejido gonadal funcional productor de esteroides). Las adolescentes con síndrome de Turner (45,X) también muestran una mayor secreción de gonadotropinas durante el sueño²²¹. Así pues, la maduración en la pubertad debe implicar cambios en el hipotálamo que son independientes de los esteroides ováricos.

La modificación del hipotálamo con la maduración va seguida de una secuencia ordenada y previsible de acontecimientos. El aumento de la secreción de GnRH origina una mayor reactividad hipofisaria a esta hormona (una combinación de la influencia de los esteroides sobre la hipófisis y un efecto de frecuencia de los pulsos de GnRH sobre las cifras de receptores de GnRH), lo que se traduce en una producción y secreción crecientes de gonadotropinas. El incremento de las gonadotropinas es responsable del crecimiento y el desarrollo de los folículos en el ovario y del aumento de las concentraciones de esteroides sexuales. La elevación de los estrógenos contribuye a la consecución de una pauta adulta de secreción pulsátil de GnRH, lo que culmina en la aparición de los patrones menstruales cíclicos.

Ha disminuido, aunque continúa, la tendencia a la reducción de la edad de la menarquia y del período de aceleración del crecimiento. En

un estudio prospectivo a diez años de niñas estadounidenses de clase media de la década de 1970, el promedio de edad de la menarquia fue de 12,83²²². Los estudios que analizaron los datos de las encuestas NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) permitieron observar una disminución de 2,3 meses en ese promedio en las encuestas realizadas entre 1988 y 1994 (12,53 años), y las realizadas entre 1999 y 2002 (12,34 años), con una reducción global de 4,9 meses desde 1960²²³. Este descenso en la edad de la menarquia se observó en todos los grupos étnicos, con valores de 12,57 a 12,52 años en las jóvenes blancas no hispanas, 12,09 a 12,06 en las negras no hispanas y 12,24 a 12,09 entre las hispanas.

Grupo racial

Promedio de edad de la menarquia

Niñas negras

12,06 años

Niñas estadounidenses de origen mexicano

12,09 años

Niñas caucásicas

12,52 años

La edad de comienzo de la pubertad es variable, y está influida por factores genéticos, las condiciones socioeconómicas y el estado general de salud. Es indudable que el adelanto actual de la menarquia en comparación con el pasado se debe a la mejor nutrición y salud. Se ha señalado que el inicio del crecimiento y la menarquia se producen con un peso corporal (48 kg) y un porcentaje de grasa corporal (17%) concretos²²⁴. Se cree que esta relación refleja una fase necesaria del metabolismo. Aunque esta hipótesis de un peso crítico es un concepto útil, la extrema variabilidad del inicio de la menarquia indica que no hay una edad ni un tamaño particulares con los que cabe esperar que una niña concreta presente la menarquia.

En la mujer, la secuencia típica de acontecimientos es: inicio del crecimiento, telarquia, pubarquia y, finalmente, menarquia. Por lo general, esto comienza en algún momento entre los 8 y los 14 años de edad. Esta evolución suele durar 2-4 años. Durante este período, se dice que se produce la pubertad. La variación individual en el orden de aparición de esta secuencia es considerable. Por ejemplo, no siempre están correlacionados el crecimiento del vello púbico y el desarrollo de las mamas.

La pubertad se debe a la reactivación del eje hipotálamo-hipofisario, totalmente activo durante la vida fetal pero suprimido durante la infancia. Si los sistemas son potencialmente reactivos, ¿qué mantiene detenida la función hasta la pubertad? El sistema hipotálamo-hipofiso-gonadal funciona antes de la pubertad, pero es extremadamente sensible a los esteroides sexuales y, por tanto, está inhibido. No obstante, el típico patrón «bifásico» de la secreción de gonadotropina desde la lactancia hasta la pubertad se debe principalmente a los niveles cambiantes de la inhibición central de la secreción pulsátil de GnRH y, en menor grado, a una gran sensibilidad a las bajas concentraciones de retroalimentación esteroide en las gónadas. La retroalimentación negativa de esteroides no puede ser la única explicación de las concentraciones bajas de gonadotropinas en los niños, dado que los niños sin gónadas muestran el mismo descenso de gonadotropinas entre los 2 y los 6 años que los niños normales²²⁵. Esto indica un mecanismo inhibitorio intrínseco del SNC independiente de los esteroides gonadales. Por lo tanto, la restricción de la pubertad se puede considerar como el resultado de dos fuerzas:

1. Una fuerza inhibitoria del SNC, un mecanismo que suprime la secreción pulsátil de GnRH.
2. Una retroalimentación negativa muy sensible de los esteroides gonadales (6-15 veces más sensible antes de la pubertad).

Como los niños gonadales muestran un incremento de las gonadotropinas en la edad puberal tras la inhibición hasta un nadir durante la infancia, el mecanismo dominante debe ser una fuerza inhibitoria del SNC. El cambio de maduración inicial en el hipotálamo sería entonces una reducción de esta influencia inhibitoria. Se sigue buscando este mecanismo. Algunos autores han señalado que, más que un estado crónico de inhibición antes de la pubertad, hay neuronas de GnRH en un patrón no restringido, pero descoordinado, de actividad que impide una secreción adecuada.

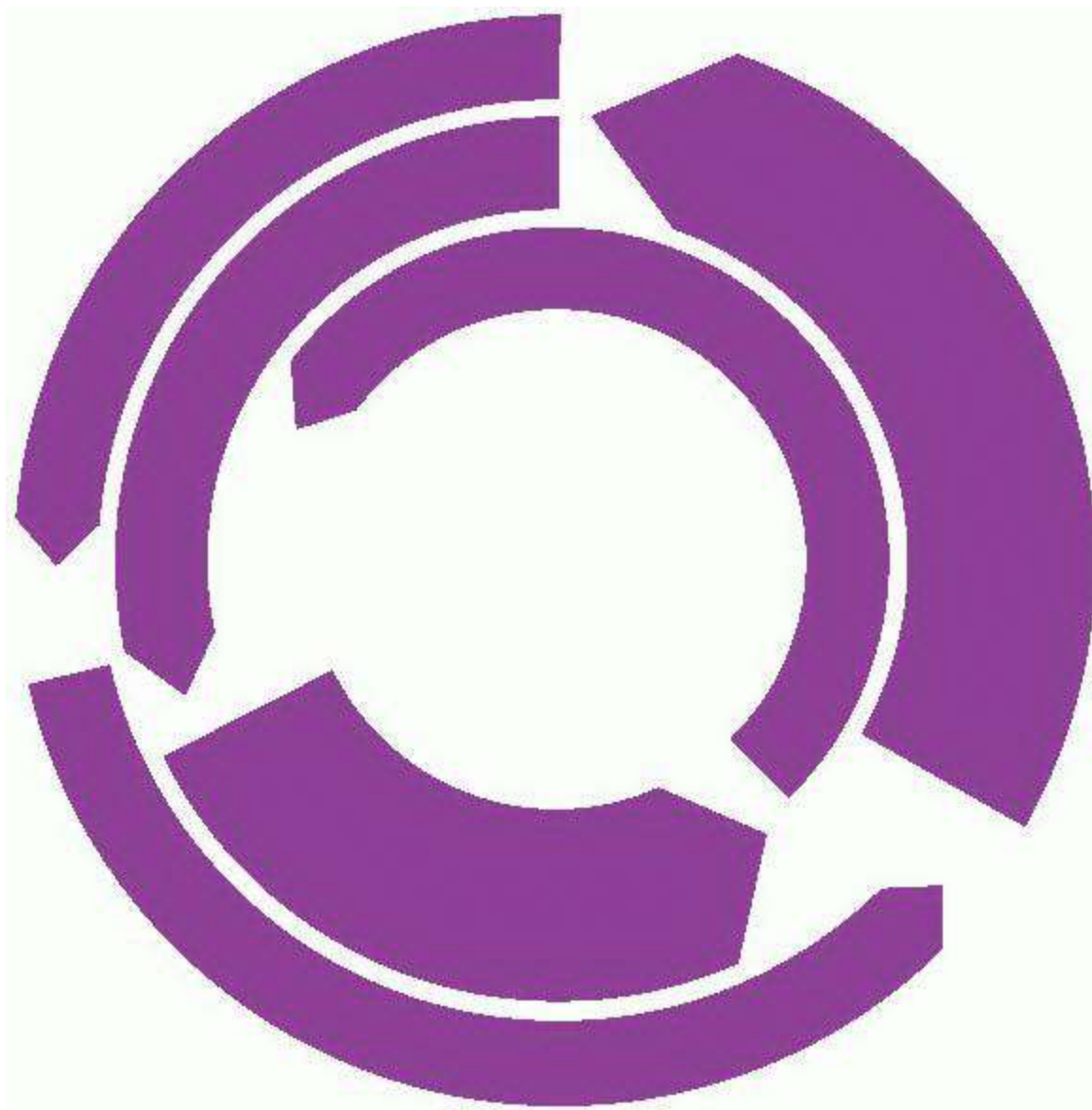
Los cambios puberales producen un aumento de la secreción pulsátil de GnRH, que conduce al aumento de la producción de gonadotropinas y la estimulación ovárica, y finalmente al incremento de las concentraciones de estrógenos. El motivo de que la FSH sea la primera gonadotropina que surge en la pubertad es que la actividad del núcleo arqueado comienza con una baja frecuencia pulsátil de GnRH. Esto se asocia a un aumento de la FSH y pocos cambios en la LH. Con la aceleración de la frecuencia, la FSH y la LH alcanzan los niveles adultos. Existe también un cambio cualitativo que se produce a medida que aumentan las formas bioactivas de las gonadotropinas.

La respuesta de retroalimentación positiva a los estrógenos se desarrolla más tarde. Esto explica el hecho bien conocido de la anovulación en los primeros meses (hasta 18 meses) de la menstruación. No obstante, hay excepciones frecuentes, y la ovulación se puede producir incluso en el momento de la menarquia.

No pensemos en la pubertad como algo desencadenado por un centro controlador en el encéfalo, sino más bien como una confluencia funcional de todos los factores. Esto es más un concepto que un lugar de acción real. El resultado global de este cambio en el hipotálamo es el desarrollo de las características sexuales secundarias, la consecución de las concentraciones de referencia del adulto y la capacidad de reproducirse. Los trastornos neoplásicos y vasculares que alteran la sensibilidad del hipotálamo pueden suprimir la restricción límite prepuberal y causar una pubertad precoz.

Todas las referencias están disponibles en: <http://www.lwwes.com/fritzandsperoff>

Volver al principio



Herramientas de imágenes

Muchas creencias supersticiosas han envuelto a la menstruación a través de la historia escrita. De hecho, las actitudes y las ideas sobre este aspecto de la fisiología femenina han cambiado con lentitud. Cabe esperar que el progreso científico de los últimos decenios, con la demostración de las relaciones dinámicas entre las hormonas hipofisarias y gonadales y la naturaleza cíclica del proceso reproductivo normal, facilitará una mejor comprensión. Estos cambios hormonales y su correlación con los acontecimientos morfológicos y autocrinos-paracrinos ováricos convierten a la coordinación de este sistema en uno de los acontecimientos más destacables de la biología.

El diagnóstico y el tratamiento de las anomalías de la función menstrual deben basarse en la comprensión de los mecanismos fisiológicos que regulan el ciclo normal. Para comprender el ciclo menstrual normal, es útil su división en tres fases: la fase folicular, la ovulación y la fase lútea. Examinamos cada una de estas fases, centrándonos en los cambios de las hormonas ováricas e hipofisarias que gobiernan el patrón de los cambios hormonales y los efectos de dichas hormonas sobre los ovarios, la hipófisis y el hipotálamo para regular el ciclo menstrual.

Fase folicular

Durante la fase folicular, se produce una secuencia metódica de acontecimientos que asegura que el número adecuado de folículos está preparado para la ovulación. En el ovario humano, el resultado final de este desarrollo folicular es (habitualmente) un folículo maduro superviviente. Este proceso, que se produce durante 10-14 días, se caracteriza por una serie de acciones secuenciales de hormonas y péptidos autocrinos-paracrinos sobre el folículo que conducen al folículo destinado a ovular durante un período de crecimiento inicial

desde un folículo primordial a través de los estadios de folículo preantral, antral y preovulatorio.

Folículo primordial

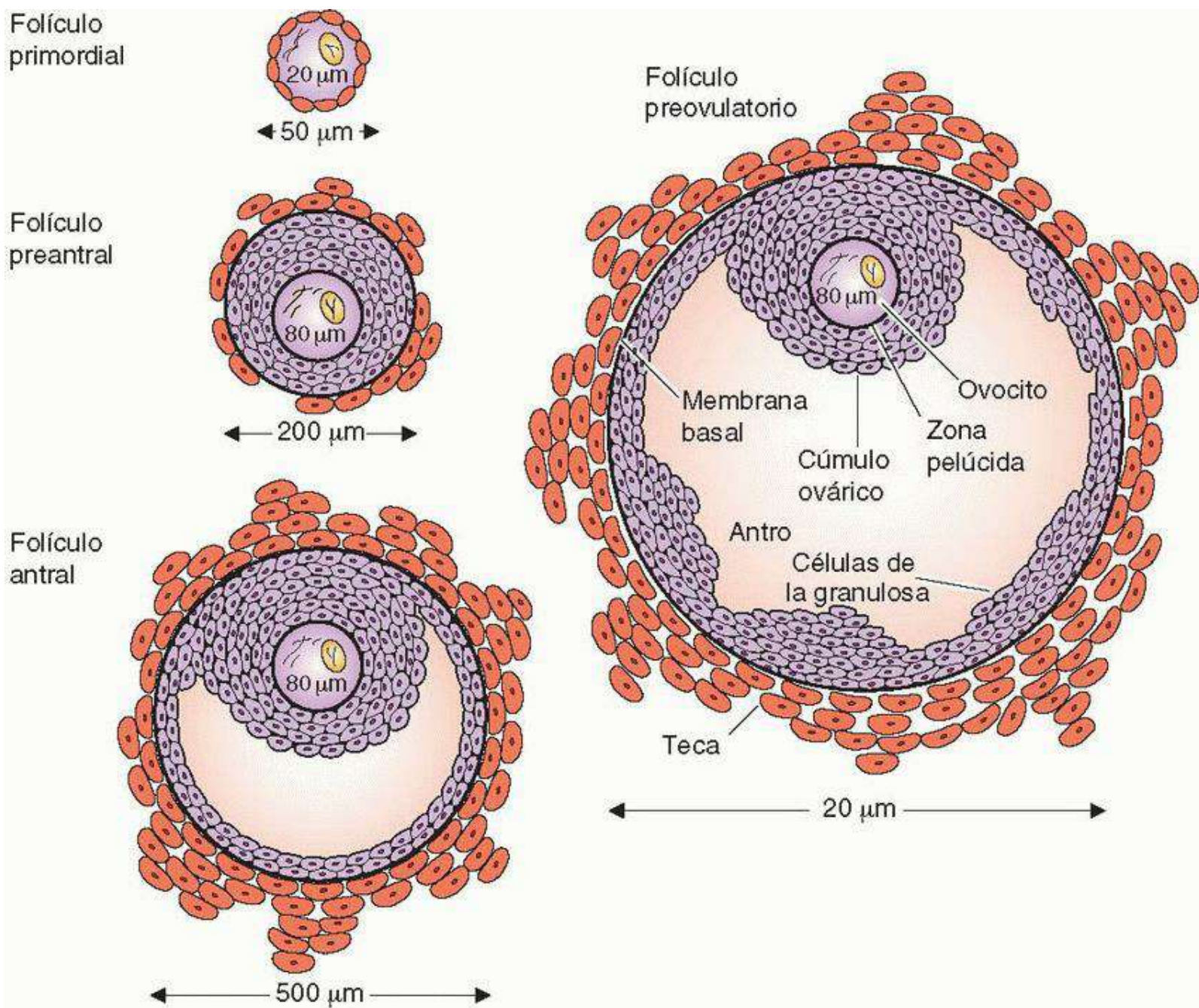
Las células germinativas primordiales se originan en el endodermo del saco vitelino, la alantoides y el intestino posterior del embrión y, entre la 5.^a y 6.^a semanas de gestación, migran a la cresta genital. La rápida multiplicación mitótica de las células germinativas empieza a las 6-8 semanas de gestación, y a las 16-20 semanas se alcanza el número máximo de ovocitos: un total de 6-7 millones en ambos ovarios¹. El folículo primordial no crece y consiste en un ovocito, detenido en el estadio de diplotene de la profase meiótica, rodeado de una única capa de células fusiformes de la granulosa.

Hasta que su número se agota, los folículos primordiales empiezan a crecer y a sufrir atresia en todas las circunstancias fisiológicas. El crecimiento y la atresia no se interrumpen por la gestación, la ovulación ni los períodos anovulatorios. Este proceso dinámico continúa en todas las edades, incluidos el período de lactancia y durante la perimenopausia. Desde su número máximo en las 16-20 semanas de gestación, el número de ovocitos se reduce inexorablemente. La velocidad de reducción es proporcional al número total presente; por lo tanto, la reducción más rápida se produce antes del nacimiento, con una disminución de 6-7 a 2 millones en el momento del nacimiento y a 300 000 en la pubertad. De este gran reservorio, unos 400 folículos ovularán durante los años fecundos de una mujer.

Se desconoce el mecanismo que determina cuáles y cuántos folículos empezarán a crecer en un ciclo concreto. El número de folículos que empieza a crecer en cada ciclo parece depender del tamaño de la reserva residual de folículos primordiales inactivos²⁻³. La reducción de la reserva (p. ej., por ovariectomía unilateral) induce una redistribución de la disponibilidad de los folículos restantes con el tiempo. Es posible que el folículo designado para desempeñar la función principal en un ciclo determinado sea el beneficiario de un oportuno maridaje entre la «aptitud» folicular (quizá preparada por acciones autocrinas-paracrinas en su micromedio) y la adecuada estimulación por hormonas trópicas. El primer folículo capaz de responder a la estimulación puede alcanzar un liderazgo precoz que nunca cede. Sin embargo, cada cohorte de folículos que empieza a crecer participa en una seria competición que finaliza con el éxito de un único folículo.

Rescate de la atresia (apoptosis)

El folículo destinado a ovular es reclutado durante los primeros días del ciclo⁴. El desarrollo precoz de los folículos se produce durante varios ciclos menstruales, aunque el folículo ovulatorio pertenece a una cohorte reclutada en el momento de la transición lútea-folicular⁵⁻⁶. La duración total del período hasta alcanzar el estado preovulatorio es de aproximadamente 85 días. La mayor parte de este tiempo (hasta un estadio tardío) implica respuestas independientes de la regulación hormonal⁷. Finalmente, esta cohorte de folículos alcanza un estadio en el que, salvo que sean reclutados (rescatados) por la hormona foliculoestimulante o folitropina (FSH), la siguiente fase es la atresia. Por lo tanto, los folículos están continuamente disponibles (de 2-5 mm de diámetro) para la respuesta a la FSH. La elevación de la FSH es la característica esencial para rescatar a una cohorte de folículos de la atresia, el destino habitual de la mayoría de folículos, permitiendo que un folículo dominante emerja y siga el camino de la ovulación. Además, el mantenimiento de esta elevación de la FSH durante un período crítico es esencial⁸. Sin la aparición y persistencia de una elevación de la concentración circulante de FSH, la cohorte está sentenciada al proceso de apoptosis, la muerte celular fisiológica programada para eliminar células superfluas⁹. El término «apoptosis» procede del griego y alude a la caída otoñal de las hojas de los árboles.



Herramientas de imágenes

El término «reclutamiento» se ha utilizado tradicionalmente para describir el crecimiento continuo de los folículos antrales en respuesta a la FSH. Un concepto más útil es que la cohorte de folículos que responden a la FSH al inicio de un ciclo es *rescatada* de la apoptosis. Hay que recordar que el desarrollo muy precoz de los folículos empieza de manera continuada e independiente de la influencia gonadotrópica. El destino de casi todos estos folículos es la apoptosis; sólo los expuestos a un incremento de la estimulación de la FSH a causa de la yuxtaposición de su aptitud para responder y el incremento de la FSH durante la transición lútea-folicular tienen la buena suerte de competir para la selección como folículo dominante.

Los primeros signos visibles de desarrollo folicular consisten en un aumento del tamaño del ovocito y la transformación morfológica de las células de la granulosa de escamosas a cúbicas. Estas modificaciones deben considerarse un proceso de maduración más que un proceso de crecimiento. En este mismo momento, se desarrollan pequeñas uniones intercelulares comunicantes entre las células de la granulosa y el ovocito. Las uniones intercelulares comunicantes son canales que, cuando están abiertos, permiten el intercambio de nutrientes, iones y moléculas reguladoras. Por tanto, las uniones intercelulares comunicantes sirven de vía para el intercambio nutricional, metabólico y señalizador entre las células de la granulosa y el ovocito. En una dirección, la inhibición de la maduración final del ovocito (hasta el pico de LH) se mantiene por factores derivados de las células de la granulosa. En otra dirección, el proceso del crecimiento folicular está influido por factores reguladores que se originan en el ovocito.

En los acontecimientos moleculares que regulan la formación del folículo primordial intervienen diversos factores, todos producidos y regulados localmente, entre ellos algunos miembros de la superfamilia de proteínas del factor de crecimiento transformador β (TGF-β) y

otras familias de factores tróficos llamadas neurotrofinas. Las activinas, las inhibinas, la hormona antimülleriana (AMH) y las proteínas morfogénicas óseas (BMP) son miembros de la familia de proteínas del TGF- β . Las activinas promueven y las inhibinas retrasan el desarrollo del folículo primordial, y sus concentraciones locales relativas en el ovario fetal durante el tiempo de formación del folículo pueden determinar el tamaño del conjunto folicular ovárico¹⁰. La AMH es un importante inhibidor del crecimiento del folículo primordial y las BMP ejercen el efecto opuesto¹⁰. Las neurotrofinas y sus receptores son esenciales para la diferenciación y supervivencia de varias poblaciones neuronales en el sistema nervioso central y el periférico, pero su presencia en el ovario en crecimiento sugiere que también tienen un papel en el desarrollo ovárico. Se han identificado cuatro neurotrofinas en los mamíferos, entre ellas el factor de crecimiento nervioso (NGF), el factor neurotrópico derivado del encéfalo (BDNF), la neurotrofina 3 (NT-3) y la neurotrofina 4/5 (NT-4/5), todos los cuales ejercen sus acciones a través de la unión a receptores transmembrana de tirosina cinasa de gran afinidad codificados por miembros de la familia de protooncogenes *trk* (NGF para TrkA, BDNF y NT-4/5 para TrkB, y NT-3 para TrkC)¹¹. Las observaciones realizadas en ratones sin el gen para NGF ni TrkA indican que el NGF estimula la proliferación de las células mesenquimatosas ováricas durante las etapas iniciales de la formación folicular, y promueve la diferenciación y síntesis de los receptores de FSH en las células de la granulosa. Experimentos similares realizados con ratones sin TrkB sugieren que la señalización para éste es necesaria para que el ovocito sobreviva después de la formación folicular y para el desarrollo folicular preantral¹¹. Aún no se han establecido los mecanismos de señalización específicos que intervienen en los efectos de las activinas, inhibinas, BMP y neurotrofinas.

Otros factores paracrinos regulan una comunicación bidireccional entre los ovocitos y las células de la granulosa que los rodean. Los ovocitos se relacionan con su corona de células de la granulosa a través de uniones intercelulares comunicantes que permiten el paso de moléculas pequeñas como iones (p. ej., calcio), metabolitos (p. ej., piruvato, ácidos nucleicos, inositol), aminoácidos (p. ej., L-alanina), colesterol y moléculas de señalización intracelular (p. ej., monofosfato de adenosina cíclico, AMPc) entre los ovocitos y las células de la granulosa. En los ratones, las deleciones específicas de proteínas de uniones intercelulares comunicantes (conocidas como conexinas) alteran el desarrollo ovocitario y folicular¹². Los ovocitos no pueden utilizar la glucosa como fuente de energía para respaldar la maduración meiótica, no pueden transportar ciertos aminoácidos y carecen tanto de las enzimas necesarias para la síntesis del colesterol como de los receptores para su captación desde las fuentes transportadoras. En consecuencia, los ovocitos dependen de las células de la granulosa adyacentes para metabolizar la glucosa en un sustrato de energía utilizable, como el piruvato, para transportar los aminoácidos esenciales como la L-alanina, y para la síntesis y transferencia del colesterol¹³. ***Para satisfacer sus necesidades, los ovocitos estimulan la glucólisis, el transporte de aminoácidos y la síntesis de colesterol en las células de la granulosa mediante señales paracrinas y yuxtacrinas que promueven la expresión de transcritos que intervienen en estos procesos metabólicos, al menos en algunas especies***¹³. Las moléculas de señalización candidatas comprenden los miembros estrechamente relacionados de la familia del TGF- β , el factor de crecimiento diferenciador 9 (GDF-9) y las BMP-15; ambos se expresan sólidamente en los ovocitos y parecen ser esenciales para el desarrollo normal de los folículos ováricos en las especies mamíferas¹⁴.

Las ratonas con una deficiencia genética del factor de crecimiento diferenciador 9 (GDF-9), un péptido sintetizado únicamente en el ovocito después de que el folículo primordial se haya convertido en folículo preantral, son estériles porque el desarrollo folicular no puede progresar y se detiene en el estadio de folículo primordial^{15,16}. Las mutaciones en el GDF-9 son una causa poco frecuente de insuficiencia ovárica, pero no se han documentado mutaciones confirmadas en las BMP-15^{17,18}.

Las mutaciones de *FOXL2*, un gen que codifica un factor de transcripción, causan el síndrome de blefarofimosis/ptosis/epicanto inverso, un trastorno que afecta a los párpados y produce insuficiencia ovárica prematura^{19,20}. Se ha demostrado que este factor de transcripción es esencial para la diferenciación de las células de la granulosa; de hecho, las mutaciones se asocian a una ausencia del primer signo del desarrollo folicular, la transformación morfológica cúbica de las células de la granulosa²¹.

La unión intercelular comunicante está compuesta de canales formados por una disposición de proteínas conocidas como conectinas, y más recientemente como canales de unión de hendidura α (GJA, *gap junction alpha*). Las uniones intercelulares comunicantes de conectinas son esenciales para el crecimiento y la multiplicación de las células de la granulosa y para la nutrición y regulación del desarrollo del ovocito²². La expresión de las conectinas en los folículos ováricos está regulada positivamente por la FSH y negativamente por la LH²³. Además, la FSH mantiene un canal abierto en las uniones intercelulares comunicantes, una vía que cierra la LH²⁴. Tras la ovulación, las uniones intercelulares comunicantes cobran nuevamente importancia en el cuerpo lúteo, momento en que su función está regulada por la oxitocina producida localmente²⁵.

Con la multiplicación de las células cúbicas de la granulosa (hasta aproximadamente 15 células), el folículo primordial se convierte en folículo primario. La capa de la granulosa está separada de las células del estroma por una membrana basal denominada lámina basal. Las células del estroma circundantes se diferencian en capas concéntricas denominadas teca interna (la más próxima a la lámina basal) y teca externa (la región externa). Las capas de la teca aparecen cuando la proliferación de la granulosa produce 3-6 capas de células de la granulosa⁶.

La persistencia de este crecimiento inicial en ratonas mutantes con carencia de gonadotropinas y en fetos anencefálicos avala el concepto de que el inicio del crecimiento folicular es independiente de la estimulación gonadotropínica^{26,27}. En la mayoría de casos, este crecimiento está limitado y va seguido rápidamente de atresia. En estudios de folículos ováricos humanos, la expresión del gen del receptor de la FSH no ha podido detectarse hasta después de que los folículos primordiales empiezan a crecer²⁸. Además, en una mujer con una mutación inactivadora del gen de la subunidad β de la FSH se detectó actividad folicular, aunque el crecimiento satisfactorio y la ovulación no fueron posibles²⁹. El tratamiento con FSH exógena en mujeres con déficit de FSH produce crecimiento folicular, ovulación y gestación, lo que demuestra que los ovocitos y el crecimiento de los folículos hasta la aparición de FSH son normales^{29,30}.

El patrón general de crecimiento limitado y atresia rápida se interrumpe al principio del ciclo menstrual cuando un grupo de folículos (aproximadamente después de 70 días de desarrollo) responde a un cambio hormonal y es impulsado a crecer. En las mujeres jóvenes, esta cohorte es de 3-11 por ovario³¹. El declive de la esteroidogénesis en la fase lútea y la secreción de inhibina A permiten la elevación de la FSH, que empieza unos días antes de la menstruación^{32,33}. La cronología de este importante acontecimiento se basa en datos derivados del inmunoanálisis de FSH. Mediante una determinación sensible de la bioactividad de la FSH, se ha indicado que el incremento de la bioactividad de esta hormona empieza a mitad o a finales de la fase lútea³⁴.

Folículo preantral

Una vez acelerado el crecimiento, el folículo progresa al estadio preantral a medida que el ovocito aumenta de tamaño y se rodea de una membrana, la zona pelúcida. Las células de la granulosa sufren una proliferación en múltiples capas, mientras que la capa de la teca sigue organizándose a partir del estroma circundante. Este crecimiento depende de las gonadotropinas y se relaciona con la creciente producción de estrógenos. Los estudios moleculares han indicado que todas las células de la granulosa en los folículos maduros derivan tan sólo de tres células precursoras³⁵.

Las células de la granulosa del folículo preantral tienen la capacidad de sintetizar tres clases de esteroides; sin embargo, se producen significativamente más estrógenos que andrógenos o progestágenos. Un sistema enzimático de aromatasas actúa para convertir los andrógenos en estrógenos y es un factor limitador de la producción ovárica de estrógenos. La aromatización está inducida o activada a través de la acción de la FSH. La unión de la FSH a su receptor y la activación de la señal mediada por la adenilato ciclasa va seguida de la expresión de múltiples ARNm que codifican las proteínas responsables de la proliferación, la diferenciación y la función celulares. Por tanto, la FSH inicia la esteroidogénesis (producción de estrógenos) en las células de la granulosa y estimula el crecimiento y la proliferación de dichas células³⁶.

No se han detectado receptores específicos de la FSH en las células de la granulosa hasta el estadio preantral²⁸, y el folículo preantral requiere la presencia de FSH para aromatizar los andrógenos y generar su propio micromedio estrogénico³⁷. Por lo tanto, la producción estrogénica está limitada por el contenido de receptores de FSH. La administración de FSH elevará y reducirá la concentración de su propio receptor en las células de la granulosa (regulación al alza y a la baja) tanto *in vivo* como *in vitro*³⁸. Esta acción de la FSH está regulada por factores de crecimiento³⁹. Los receptores de la FSH alcanzan rápidamente una concentración aproximadamente de 1 500 receptores por célula de la granulosa⁴⁰.

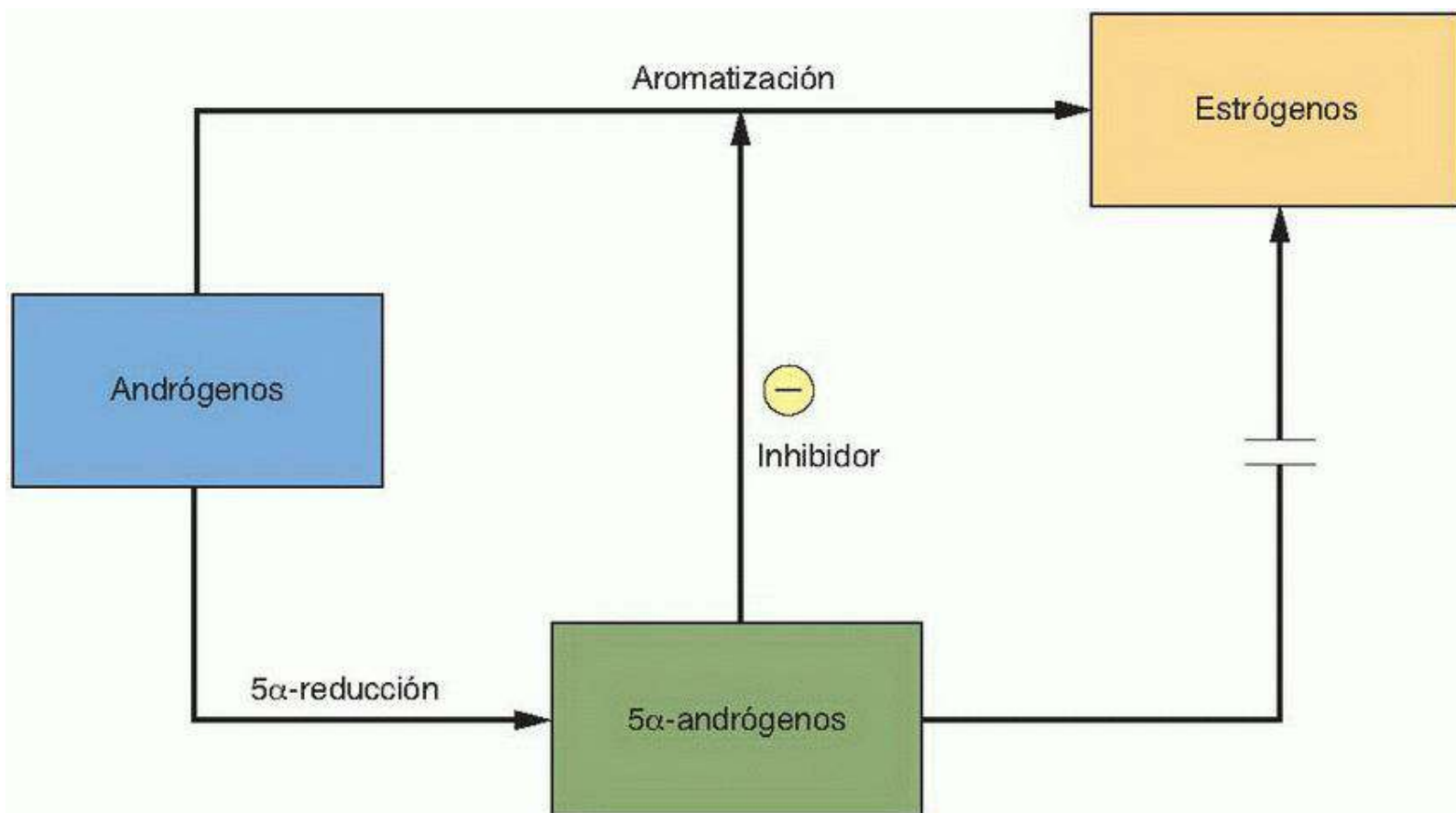
La FSH actúa a través de la proteína G, el sistema de la adenilato ciclasa (descrito en el cap. 2), que está sujeto a regulación a la baja y a modulación por muchos factores, entre ellos un producto intermedio calcio-calmodulina. Aunque la esteroidogénesis en el folículo ovárico está regulada principalmente por las gonadotropinas, participan en ella múltiples vías de señalización que responden a muchos factores, además de las gonadotropinas. Además del sistema enzimático de la adenilato ciclasa, estas vías comprenden los canales iónicos, los receptores de tirosina cinasa y el sistema de la fosfolipasa de los segundos mensajeros. Estas vías están reguladas por una multitud de factores, tales como factores de crecimiento, óxido nítrico, prostaglandinas y péptidos como la gonadoliberina (GnRH), la angiotensina II, el factor de necrosis tumoral α y el péptido intestinal vasoactivo. La unión de la hormona luteinizante o lutropina (LH) a su receptor en el ovario también va seguida de la activación de la vía de la adenilato ciclasa-AMP cíclico a través del mecanismo de la proteína G.

La FSH se combina sinérgicamente con los estrógenos para ejercer (al menos en las especies no primates) una acción mitógena sobre las células de la granulosa a fin de estimular su proliferación. En conjunto, la FSH y los estrógenos promueven una rápida acumulación de receptores de la FSH, lo que refleja en parte el incremento del número de células de la granulosa. La aparición precoz de estrógenos en el seno del folículo permite que éste responda a concentraciones relativamente bajas de FSH, una función autocrina para los estrógenos en el folículo. A medida que sigue el crecimiento, las células de la granulosa se diferencian en varios subgrupos de diferentes poblaciones celulares, lo que parece estar determinado por la posición de las células en relación con el ovocito.

En el seno de los folículos hay un sistema de comunicación. No todas las células contienen necesariamente receptores para las

gonadotropinas. Las células con receptores pueden transferir una señal (por las uniones intercelulares comunicantes) que activa la proteína cinasa en las células que carecen de receptores⁴¹. De este modo, la acción iniciada por la hormona puede transmitirse a través del folículo, a pesar de que sólo una subpoblación celular se une a la hormona. Este sistema de comunicación favorece un funcionamiento coordinado y sincrónico en todo el folículo, un sistema que sigue operando en el cuerpo lúteo.

La función de los andrógenos en el desarrollo folicular precoz es compleja. Las células de la granulosa contienen receptores androgénicos específicos⁴². Los andrógenos no sólo sirven como sustrato para la aromatización inducida por la FSH, sino que, en concentraciones bajas, pueden potenciar la actividad de la aromatasa. Cuando se exponen a un medio rico en andrógenos, las células de la granulosa preantral favorecen la conversión de los andrógenos en otros andrógenos 5α -reducidos más potentes en lugar de estrógenos⁴³. Estos andrógenos no pueden convertirse en estrógenos y, de hecho, inhiben la actividad de la aromatasa⁴⁴. También inhiben la inducción por la FSH de la formación de receptores de la LH, otra etapa esencial del desarrollo folicular⁴⁵.



Herramientas de imágenes

El destino del folículo preantral se encuentra en un delicado equilibrio. En concentraciones bajas, los andrógenos potencian su propia aromatización y contribuyen a la producción de estrógenos. En concentraciones mayores, se supera la limitada capacidad de aromatización, y el folículo se convierte en androgénico y finalmente atrésico⁴⁶. Los folículos progresarán en su desarrollo sólo si emergen cuando la FSH está elevada y la LH baja. Estos folículos que surgen al final de la fase lútea o al principio del ciclo ulterior estarán favorecidos por un medio en el que puede prevalecer la aromatización en las células de la granulosa. ***El éxito de un folículo depende de su capacidad para convertir un micromedio dominado por los andrógenos en un micromedio dominado por los estrógenos***^{47,48}.

RESUMEN — Acontecimientos esenciales en el folículo preantral:

1. El desarrollo folicular inicial se produce independientemente de la influencia hormonal.
2. La estimulación de la FSH impulsa los folículos al estadio preantral.
3. La aromatización inducida por la FSH de los andrógenos en la granulosa induce la producción de estrógenos.

4. En conjunto, la FSH y los estrógenos incrementan el contenido de receptores de FSH del fólculo.

Folículo antral

Bajo la influencia sinérgica de los estrógenos y la FSH se produce un incremento de la producción de líquido folicular, que se acumula en los espacios intercelulares de la granulosa, que finalmente se fusionan para formar una cavidad, a medida que el fólculo atraviesa la gradual transición al estadio antral. La acumulación de líquido folicular facilita un medio en el que el ovocito y las células de la granulosa circundantes pueden nutrirse en un medio endocrino específico. Las células de la granulosa que circundan el ovocito se denominan en este momento cúmulo ovárico. Se cree que la diferenciación de las células del cúmulo es una respuesta a señales que se originan en el ovocito⁴⁹. El líquido folicular, rico en hormonas, factores de crecimiento y citocinas, proporciona el medio necesario para la maduración en forma ordenada y el desarrollo del ovocito y las células circundantes.

En presencia de FSH, los estrógenos se convierten en la sustancia dominante del líquido folicular. Por el contrario, en ausencia de FSH, predominan los andrógenos^{50,51}. La LH no suele encontrarse en el líquido folicular hasta la mitad del ciclo. Si la LH se eleva prematuramente en el plasma y el líquido antral, se reduce la actividad mitótica de la granulosa, se producen cambios degenerativos y aumentan las concentraciones intrafolículos de andrógenos. Por lo tanto, el dominio de los estrógenos y la FSH es esencial para la acumulación sostenida de las células de la granulosa y el crecimiento folicular continuo. Los folículos antrales con las mayores tasas de proliferación de la granulosa contienen las concentraciones más elevadas de estrógenos y los cocientes más bajos de andrógenos/estrógenos, y son los que con mayor probabilidad albergarán un ovocito sano⁵². Un medio androgénico antagoniza la proliferación de la granulosa inducida por estrógenos y, si se mantiene, promueve cambios degenerativos en el ovocito.

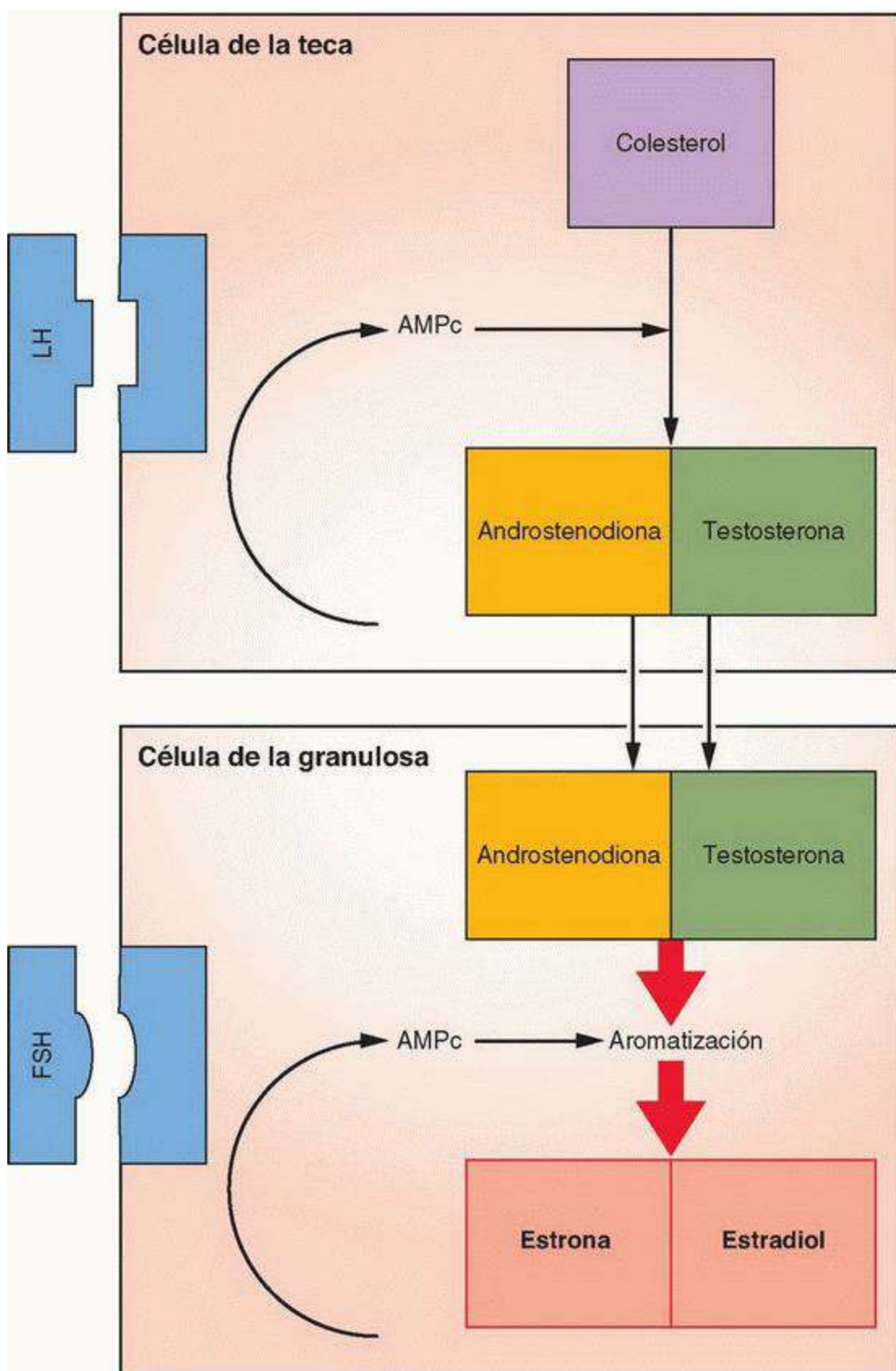
Los esteroides presentes en el líquido folicular pueden alcanzar concentraciones varias veces superiores a las plasmáticas, y reflejan la capacidad funcional de las células de la granulosa y de la teca circundantes. La síntesis de hormonas esteroideas está compartimentada funcionalmente en el seno del fólculo: el sistema de dos células^{40,46,51,53,54}.

Sistema de dos células, dos gonadotropinas

La actividad de la aromatasas de la granulosa supera con mucho la observada en la teca. En los folículos preantrales y antrales humanos, los receptores de la LH sólo se encuentran en las células de la teca, y los receptores de la FSH sólo lo están en las células de la granulosa^{55,56}. Las células intersticiales de la teca, localizadas en la teca interna, tienen aproximadamente 20 000 receptores de LH en las membranas celulares. En respuesta a la LH, el tejido tecal es estimulado para producir andrógenos que, posteriormente, pueden convertirse, a través de la aromatización inducida por la FSH, en estrógenos en las células de la granulosa.

La interacción entre los compartimentos de la granulosa y la teca, con la aceleración de la producción de estrógenos resultante, no es completamente funcional hasta tiempo después en el desarrollo antral. Al igual que las células de la granulosa preantral, la granulosa de los pequeños folículos antrales muestra *in vitro* una tendencia a convertir cantidades significativas de andrógenos en la forma 5 α -reducida, más potente. En cambio, las células de la granulosa aisladas de los grandes folículos antrales metabolizan de manera rápida y preferente los andrógenos a estrógenos. La conversión de un micromedio androgénico en un micromedio estrogénico (conversión esencial para el posterior crecimiento y desarrollo) depende de una sensibilidad creciente a la FSH por la acción de esta hormona y la influencia potenciadora de los estrógenos.

A medida que el fólculo se desarrolla, las células de la teca empiezan a expresar los genes de los receptores de la FSH, P450_{scc} y la 3 β -hidroxisteroide deshidrogenasa⁵⁷. La entrada de colesterol regulada por separado (por la LH) en las mitocondrias, mediante la interiorización del colesterol LDL, es esencial para la esteroidogénesis. **Por lo tanto, la esteroidogénesis ovárica depende de la LH en un grado significativo.** Las células de la granulosa ováricas humanas, tras la luteinización y la vascularización que se producen después de la ovulación, pueden utilizar el colesterol HDL en un sistema que difiere de la vía del colesterol LDL. Las lipoproteínas no son interiorizadas; sino que, más bien, los ésteres de colesterol son extraídos de las lipoproteínas en la superficie celular y posteriormente transferidos al interior de la célula⁵⁸.



A medida que emerge el folículo, las células de la teca se caracterizan por su expresión de P450c17, el paso enzimático limitador de la velocidad para la conversión del sustrato de 21 carbono en andrógenos⁵⁹. Las células de la granulosa no expresan esta enzima y, por tanto, dependen de los andrógenos de la teca para producir estrógenos. La mayor expresión del sistema de aromatización (P450arom) es un marcador de la creciente madurez de las células de la granulosa. La presencia de P450c17 sólo en las células de la teca y de la P450arom sólo en las células de la granulosa es una prueba meridiana que confirma la explicación de dos células, dos gonadotropinas de la producción de estrógenos⁶⁰.

La importancia del sistema dos células, dos gonadotropinas en los primates está avalada por la respuesta de la mujer con déficit de gonadotropinas al tratamiento con FSH recombinante (pura)⁶¹⁻⁶³. Los folículos se desarrollan en estas mujeres (lo que confirma la función esencial de la FSH y la función menos importante de la LH en el reclutamiento y el crecimiento inicial), aunque la producción de estradiol está limitada. Se produce cierta aromatización, quizá utilizando los andrógenos que se originan en las glándulas suprarrenales,

produciendo concentraciones de estradiol al principio de la fase folicular, aunque la enérgica esteroidogénesis habitual es imposible sin la presencia de la LH para la producción tecal del sustrato androgénico. Esta misma respuesta se ha observado en experimentos en los que se ha utilizado un antagonista de la GnRH para producir un déficit de LH en los monos, seguido de la administración de FSH humana pura recombinante^{64,65}. ***Estos resultados indican que sólo se requiere FSH para la foliculogénesis, y que en los primates, los péptidos autocrinos-paracrinos han asumido la importante función intraovárica de la regulación de la respuesta gonadotropínica. Sin embargo, los estadios finales de maduración están optimizados por la LH, aumentando la cantidad de sustrato androgénico para la producción de estrógenos y promoviendo el crecimiento del folículo dominante, mientras simultáneamente se acelera la regresión de los folículos más pequeños***⁶⁶.

Selección del folículo dominante

El éxito en la conversión en un folículo dominante estrogénico marca la «selección» de un folículo destinado a ovular, proceso que, con raras excepciones, sólo consigue un único folículo⁶⁷. Este proceso de selección es, en un grado significativo, el resultado de dos acciones estrogénicas: 1) una interacción local entre los estrógenos y la FSH en el seno del folículo, y 2) el efecto de los estrógenos sobre la secreción hipofisaria de FSH. Mientras que los estrógenos ejercen una influencia positiva en la acción de la FSH en el folículo que madura, la relación de retroalimentación negativa con la FSH en el eje hipotálamo-hipofisario sirve para retirar el soporte gonadotropínico de los demás folículos menos desarrollados. El descenso de la FSH induce un declive de la actividad de la aromatas dependiente de FSH, limitando la producción estrogénica en los folículos menos maduros. Incluso si un folículo menor tuviera éxito en alcanzar un micromedio estrogénico, la reducción del soporte de la FSH interrumpiría la proliferación y la función de la granulosa, favorecería la conversión a un micromedio androgénico y, por lo tanto, induciría un cambio atrésico irreversible. De hecho, el primer acontecimiento en este proceso de atresia es una reducción de los receptores de FSH en la capa de la granulosa.

La pérdida de ovocitos (y folículos) a través de la atresia es una respuesta a cambios en muchos factores. Ciertamente, la estimulación y la desaparición de gonadotropinas son importantes, aunque también participan los esteroides ováricos y factores autocrinos-paracrinos. La consecuencia de estos cambios desfavorables, la atresia, es un proceso denominado ***apoptosis***, o muerte celular programada. Este proceso está anunciado por alteraciones del ARNm necesario para las proteínas celulares, que mantienen la integridad del folículo⁶⁸. Este tipo de «muerte natural» es un proceso fisiológico que contrasta con la muerte celular patológica o necrosis. Una vez que las células han entrado en el proceso de apoptosis, su respuesta a la FSH está regulada por factores locales de crecimiento. El factor de necrosis tumoral (TNF), producido en las células de la granulosa, inhibe la estimulación de la secreción de estradiol por la FSH, excepto en el folículo dominante⁶⁹. Existe una relación inversa entre la expresión del TNF y la estimulación gonadotropínica de las células de la granulosa. Por lo tanto, a medida que el folículo victorioso aumenta su respuesta a las gonadotropinas, disminuye su producción de TNF. Los folículos con una insuficiente respuesta a las gonadotropinas aumentan su producción de TNF, acelerando su desaparición.

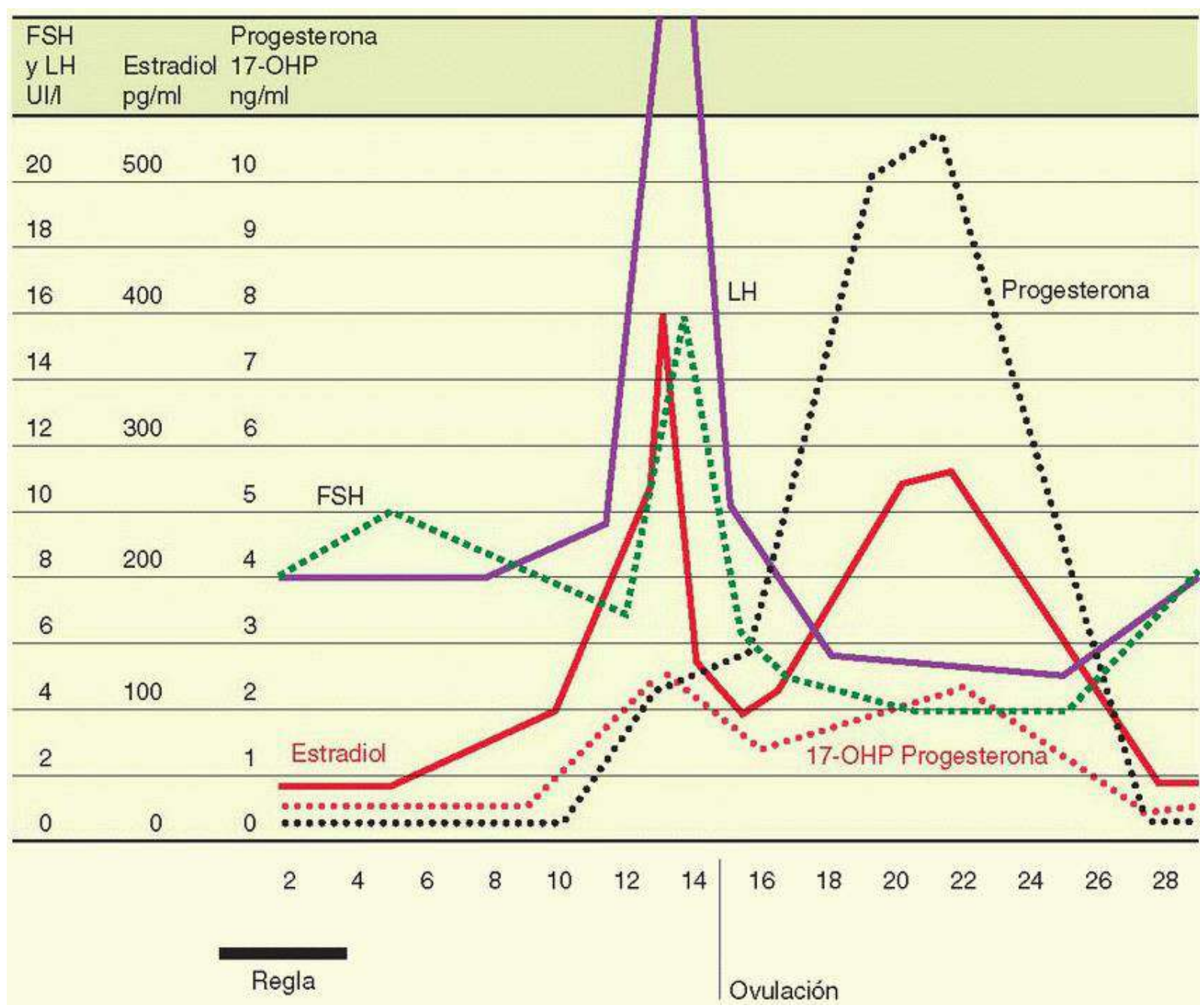
Aunque la función principal de la hormona antimülleriana (AMH) es provocar la regresión de los conductos de Müller durante la diferenciación sexual masculina, se detecta en las células de la granulosa de los folículos primordiales iniciales y alcanza concentraciones máximas en los folículos antrales pequeños⁷⁰. Su secreción parece estar regulada por el ovocito maduro, y la AMH disminuye cuando se produce el crecimiento folicular estimulado por la FSH y la producción de estrógenos^{71,72}. Los estudios de modelos murinos con inactivación génica han indicado que la AMH inhibe el reclutamiento de folículos primordiales⁷³. La actividad paracrina de la AMH inhibe el crecimiento folicular estimulado por la FSH, inhibiendo el crecimiento de folículos más pequeños y permitiendo la aparición del folículo dominante. A causa de estas actividades, la concentración circulante de AMH refleja el número de folículos en crecimiento, y la concentración plasmática de AMH puede ser una medición del envejecimiento ovárico y pronóstica de fecundidad⁷⁴. Dado que los niveles de AMH no están afectados por las gonadotropinas ni los esteroides sexuales, la medición de la AMH es fiable en cada uno de los días de un ciclo menstrual concreto, incluso en las mujeres que utilizan anticonceptivos esteroideos⁷⁵.

Hacia el día 5 del ciclo, puede detectarse en el retorno venoso ovárico una asimetría de la producción ovárica de estrógenos, una expresión del folículo dominante emergente, que corresponde al descenso gradual de las concentraciones de FSH observado en la mitad de la fase folicular y que precede al incremento del tamaño ovárico que marca la aparición física del folículo dominante⁷⁶. Éste es un momento crucial del ciclo. Los estrógenos exógenos, administrados incluso tras la selección del folículo dominante, interrumpen el desarrollo preovulatorio e inducen atresia al reducir las concentraciones de FSH por debajo de la concentración de mantenimiento. Como los folículos menores han entrado en el proceso de atresia, la pérdida del folículo dominante durante este período requiere un nuevo inicio, con el reclutamiento de otro conjunto de folículos preantrales⁷⁷.

La retroalimentación negativa de los estrógenos sobre la FSH sirve para inhibir el desarrollo de todos los folículos, menos el dominante. El folículo seleccionado sigue dependiendo de la FSH y debe completar su desarrollo preovulatorio frente las concentraciones plasmáticas decrecientes de FSH. El folículo dominante, por lo tanto, debe eludir las consecuencias de la supresión de la FSH inducida por su propia producción acelerada de estrógenos. ***El folículo dominante tiene dos ventajas significativas, un mayor contenido de***

receptores de FSH adquiridos porque la velocidad de proliferación de la granulosa supera la de sus cohortes y la potenciación de la acción de la FSH por su elevada concentración estrogénica intrafolicular, una consecuencia de moléculas autocrinas-paracrinas locales. Por lo tanto, el folículo dominante es más sensible a la FSH y, en la medida en que la duración crítica de la exposición a la FSH estuviera inicialmente presente, el folículo dominante sigue su desarrollo⁸. Como resultado, el estímulo de la aromatización, la FSH, puede mantenerse al tiempo que desaparece de los folículos menos desarrollados. Por consiguiente, se observa una oleada de atresia en los folículos más pequeños en paralelo con la elevación estrogénica.

La acumulación de una masa superior de células de la granulosa se acompaña de un desarrollo avanzado de la vascularización de la teca. Hacia el día 9, la vascularización de la teca en el folículo dominante es el doble de la de los demás folículos preantrales⁷⁸, lo que permite una liberación preferente de gonadotropinas al folículo, un mecanismo adicional por el cual el folículo dominante conserva la reactividad a la FSH y mantiene un desarrollo y función continuos, a pesar de las concentraciones decrecientes de gonadotropinas. El ovario de las monas expresa un potente factor de crecimiento (factor de crecimiento endotelial vascular) que induce angiogénesis, y esta expresión se observa en los dos puntos evolutivos en los que es importante la proliferación de capilares: el folículo dominante emergente y el cuerpo lúteo precoz^{79,80}.



Herramientas de imágenes

Para responder al pico ovulatorio y convertirse en un cuerpo lúteo viable, las células de la granulosa deben adquirir receptores para la

LH. La FSH induce el desarrollo de receptores de la LH en las células de la granulosa de los grandes folículos antrales. Nuevamente, los estrógenos y los péptidos locales autocrinos-paracrinos (primates) actúan como principales coordinadores. Con las crecientes concentraciones de estrógenos en el seno del folículo, la FSH cambia su objetivo de acción, de la regulación a la baja de sus propios receptores a la generación de receptores de la LH⁸¹. La combinación de una capacidad de respuesta continua a pesar de las concentraciones decrecientes de FSH y un rico medio estrogénico en el folículo dominante facilita las condiciones óptimas para el desarrollo de los receptores de LH. La LH puede inducir la formación de sus propios receptores en las células de la granulosa sensibilizadas por la FSH, aunque el mecanismo principal utiliza la estimulación de la FSH y la potenciación estrogénica^{82,83}. La función del estrógeno va más allá de la sinergia y la potenciación, y es obligatoria.

Las pruebas de una estimulación ovárica para la fecundación *in vitro* indican que la LH desempeña una función esencial en los estadios tardíos del desarrollo folicular, prestando apoyo para la maduración final y función del folículo dominante^{66,84}. Al menos una contribución de la LH durante la fase folicular tardía es la estimulación de la producción de andrógenos en la teca a fin de proveer las grandes cantidades de estrógenos necesarias en este punto del ciclo. Además, los andrógenos de la teca pueden tener un efecto beneficioso directo sobre los factores de crecimiento esenciales en el interior del folículo.

Por lo tanto, la presencia de LH en el folículo antes de la ovulación es un importante factor contribuyente al desarrollo folicular óptimo que finalmente culmina en un ovocito sano^{85,86}. Se cuestionó la acción local de los estrógenos en el folículo ovárico cuando los estudios iniciales no pudieron detectar receptores estrogénicos en ninguno de los compartimentos ováricos significativos⁸⁷. Posteriormente, se descubrió que las células de la granulosa humanas y los ovocitos de los primates contienen sólo ARNm para los receptores estrogénicos β ⁸⁸⁻⁹¹. La expresión dinámica de los receptores estrogénicos β concuerda con una importante función local para los estrógenos en el crecimiento y la función del folículo ovárico y el cuerpo lúteo.

Aunque la prolactina siempre está presente en el líquido folicular, no se dispone de datos que indiquen que esta hormona sea importante durante los ciclos ovulatorios normales en los primates.

Sistema de retroalimentación

A través de su propia producción de estrógenos y péptidos, el folículo dominante asume el control de su propio destino. Al alterar la secreción de gonadotropinas mediante mecanismos de retroalimentación se optimiza su propio medio en detrimento de los folículos menores.

Como se revisa en el capítulo 5, la gonadoliberina (GnRH) desempeña una función obligada en el control de la secreción de gonadotropinas, aunque el patrón de secreción gonadotropínica observado en el ciclo menstrual es el resultado de la regulación por retroalimentación de los esteroides y péptidos que se originan en el folículo dominante, actuando directamente sobre el hipotálamo y la adenohipófisis⁴. Se ha documentado en las monjas, pero no en las mujeres, un incremento de la GnRH que acompaña al pico de LH, lo que indica que la retroalimentación positiva estrogénica actúa en la hipófisis y el hipotálamo^{92,93}. Los estudios realizados en mujeres mediante tomografía por emisión de positrones indican que los efectos de la retroalimentación positiva estrogénica sobre la LH se producen en la hipófisis⁹⁴.

Los estrógenos ejercen sus efectos inhibidores tanto en el hipotálamo como en la adenohipófisis, reduciendo la secreción pulsátil de GnRH y la respuesta hipofisaria a esta hormona⁹⁵. La progesterona también actúa en dos localizaciones. La acción inhibidora se encuentra en el hipotálamo y su acción positiva se dirige hacia la hipófisis⁹⁶. Según lo detectado mediante la tomografía por emisión de positrones, el punto principal de retroalimentación negativa estrogénica sobre la LH es el hipotálamo⁹⁴.

La secreción de FSH es muy sensible a los efectos inhibidores negativos de los estrógenos, incluso con concentraciones bajas. Con concentraciones superiores, los estrógenos se combinan con la inhibina para la inhibición profunda y sostenida de la FSH. En cambio, la influencia de los estrógenos en la liberación de la LH varía según la concentración y la duración de la exposición. Con concentraciones bajas, los estrógenos imponen una relación de retroalimentación negativa con la LH. Sin embargo, con concentraciones superiores, los estrógenos son capaces de ejercer una retroalimentación estimuladora positiva sobre la liberación de la LH.

La transición de la supresión a la estimulación de la liberación de la LH se produce a medida que el estradiol aumenta durante la parte media de la fase folicular. Este mecanismo tiene dos características fundamentales: 1) la concentración de estradiol, y 2) el tiempo durante el cual se mantiene la elevación del estradiol. En las mujeres, la concentración de estradiol necesaria para alcanzar una retroalimentación positiva es superior a 200 pg/ml, concentración que debe mantenerse aproximadamente durante 50 h⁹⁷. Esta concentración de estrógenos básicamente nunca se observa hasta que el folículo dominante alcanza un diámetro de 15 mm⁹⁸. El estímulo estrogénico debe mantenerse más allá del inicio del pico de LH, hasta después del inicio real del pico. Si no fuera así, el pico de LH se

acortaría o incluso no llegaría a producirse.

En el bien establecido patrón mensual, las gonadotropinas se secretan en forma pulsátil con una frecuencia y una magnitud que varían con la fase del ciclo. El patrón pulsátil se debe directamente a una secreción pulsátil similar de GnRH, aunque la regulación de la amplitud y la frecuencia son la consecuencia de la retroalimentación esteroidea sobre el hipotálamo y la adenohipófisis⁹⁹⁻¹⁰¹. ***La secreción pulsátil es más frecuente, aunque de inferior amplitud, durante la fase folicular que durante la fase lútea, con un ligero incremento de la frecuencia observado a medida que la fase folicular progresa hacia la ovulación.***

El patrón pulsátil de la FSH no se discierne fácilmente por su semivida relativamente más prolongada en comparación con la LH, aunque los datos experimentales indican que la FSH y la LH se secretan simultáneamente y que la GnRH estimula la secreción de ambas gonadotropinas. Incluso en un momento tan tardío como 36-48 h antes de la menstruación, la secreción de gonadotropinas aún se caracteriza por infrecuentes pulsos de LH y bajas concentraciones de FSH, típicos de la fase lútea tardía¹⁰⁰. Durante la transición de la fase lútea previa a la próxima fase folicular, se liberan GnRH y gonadotropinas por los efectos inhibidores del estradiol, la progesterona y la inhibina. Un incremento progresivo y bastante rápido de la secreción pulsátil de GnRH se asocia a una secreción preferente de FSH en comparación con la LH. La frecuencia de los pulsos de GnRH y LH aumenta 4,5 veces durante este período, acompañada de un incremento de 3,5 veces de las concentraciones circulantes de FSH y un incremento inferior, de 2 veces, de las concentraciones de LH¹⁰².

Los cambios de la frecuencia de los pulsos de GnRH en la fase lútea se correlacionan con la duración de la exposición a la progesterona, mientras que los cambios de la amplitud del pulso parecen estar influidos por variaciones de las concentraciones de progesterona⁹⁹. Se requieren tanto estradiol como progesterona para alcanzar el bajo patrón secretor inhibido de GnRH durante la fase lútea¹⁰³. Los estudios indican que los esteroides influyen en la liberación hipotalámica de GnRH en cuanto a los cambios de frecuencia y sobre la hipófisis en cuanto a la amplitud de los pulsos gonadotropínicos. Esta acción inhibidora de los esteroides de la fase lútea parece estar mediada por un incremento de los péptidos opioides endógenos hipotalámicos. Tanto los estrógenos como la progesterona pueden aumentar los opioides endógenos, y la administración de clomifeno (un antagonista de los estrógenos) durante la fase lútea aumenta la frecuencia de los pulsos de LH sin efecto alguno sobre la amplitud¹⁰⁴. Por lo tanto, los estrógenos parecen potenciar la acción estimuladora de la progesterona en la fase lútea sobre los péptidos opioides endógenos, lo que crea unas concentraciones relativamente altas de opioides endógenos durante la fase lútea.

Las endorfinas plasmáticas empiezan a aumentar en los 2 días previos al pico de LH, coincidiendo con el pico de gonadotropinas de la mitad del ciclo¹⁰⁵. La concentración máxima se alcanza inmediatamente después del pico de LH, coincidiendo con la ovulación. Las concentraciones descienden gradualmente hasta alcanzar el punto más bajo durante la menstruación y en la fase folicular inicial. Las monas presentan la concentración máxima de β -endorfinas en la sangre portal hipofisaria en la mitad del ciclo¹⁰⁶. ***Los ciclos normales necesitan períodos secuenciales de actividad opioide hipotalámica alta (fase media del ciclo y fase lútea) y baja (durante la menstruación).***

Los estrógenos tienen otra acción importante. Existe una disparidad entre los patrones de secreción de FSH y LH, según se ha determinado por inmunoanálisis y bioanálisis, lo que indica que una cantidad superior de gonadotropinas biológicamente activas se secreta en la mitad del ciclo más que en otros momentos del ciclo^{107,108}. Esta cualidad, bioactividad frente a inmunorreactividad, está determinada por la estructura molecular de la molécula de gonadotropina, un concepto al que se alude en el capítulo 2 como heterogeneidad de las hormonas trópicas. Se ha descrito una relación bien establecida entre la actividad y la semivida de las hormonas glucoproteicas y su contenido de ácido siálico. Los efectos de la retroalimentación de los estrógenos comprenden la regulación de la sialilación y la magnitud y la actividad de las gonadotropinas ulteriormente liberadas, así como un incremento de la liberación secretora de gonadotropinas biológicamente activas estimulada por la GnRH. Ciertamente, es lógico intensificar el efecto de las gonadotropinas en la mitad del ciclo. La retroalimentación positiva de los estrógenos, por tanto, incrementa la cantidad y la calidad (la bioactividad) de la FSH y la LH. Además de los cambios en la mitad del ciclo que favorecen la actividad gonadotropínica en el folículo ovárico, las isoformas de la FSH con mayor actividad biológica también aumentan durante la fase lútea tardía, un cambio adecuadamente orientado a impulsar el nuevo crecimiento folicular ovárico para el siguiente ciclo¹⁰⁹.

La secreción de FSH y LH sigue un ritmo diurno¹¹⁰. A diferencia de la elevación nocturna observada con la corticotropina (ACTH), la tirotrópina (TSH), la somatotropina y la prolactina, la FSH y la LH muestran un descenso nocturno, probablemente mediado por los opioides endógenos. Este ritmo diurno de la LH se observa sólo en la fase folicular precoz, mientras que la FSH mantiene un ritmo circadiano durante el ciclo menstrual (y, por tanto, no está influida por la retroalimentación de las hormonas esteroideas) e incluso durante la posmenopausia.

Inhibina, activina y folistatina

Esta familia de péptidos está sintetizada por las células de la granulosa en respuesta a la FSH y secretada al líquido folicular y al retorno venoso ovárico¹¹¹⁻¹¹⁴. La expresión de estos péptidos no está limitada al ovario; se encuentran en muchos tejidos orgánicos y actúan como reguladores autocrinos-paracrinos. La inhibina es un importante inhibidor de la secreción de FSH. La activina estimula la liberación de FSH en la hipófisis y aumenta la acción de la FSH en el ovario. La folistatina suprime la actividad de la FSH al unirse a la activina.

La inhibina consiste en dos péptidos diferentes (conocidos como subunidades α y β) unidos por enlaces disulfuro. Se han purificado dos formas de inhibina (inhibina A e inhibina B); cada una contiene una subunidad α idéntica y subunidades β distintas, pero relacionadas. Por tanto, las inhibinas pueden tener 3 subunidades: alfa, beta A y beta B. Cada subunidad es un producto de diferentes ARN mensajeros, derivado cada uno de su propia molécula precursora.

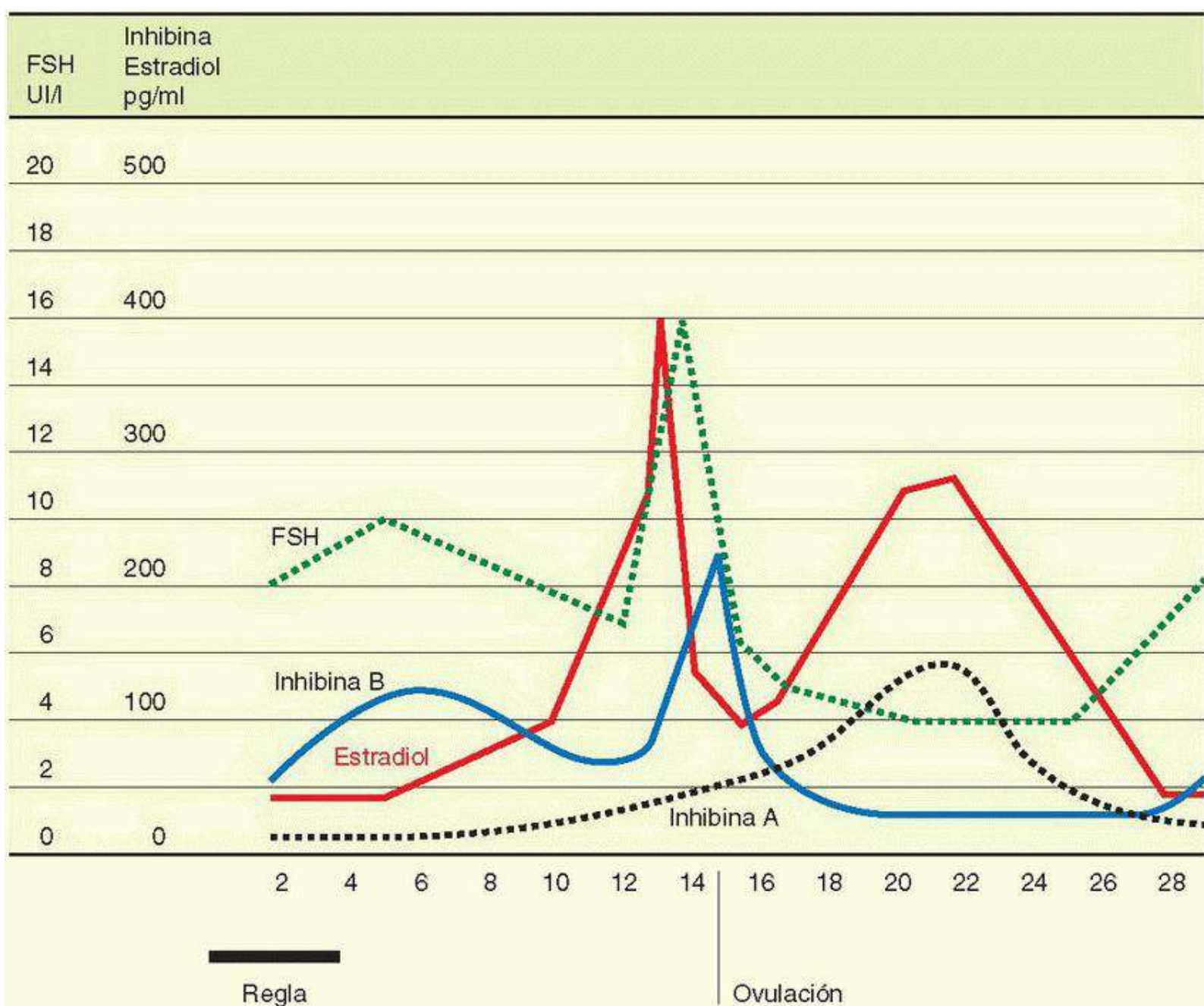
Formas de inhibina:

Inhibina A: Alfa-Beta_A

Inhibina B: Alfa-Beta_B

La FSH estimula la secreción de inhibina por las células de la granulosa y, a su vez, es suprimida por la inhibina, una relación recíproca^{115,116}. El perfeccionamiento de las técnicas analíticas ha demostrado que la inhibina B es la forma de inhibina secretada predominantemente por las células de la granulosa en la fase folicular del ciclo^{117,118}. La secreción de inhibina también está bajo control local autocrino-paracrino. La GnRH y el factor de crecimiento epidérmico reducen la secreción de inhibina estimulada por la FSH, mientras que el factor de crecimiento insulinoide I potencia la producción de inhibina. Los efectos inhibidores de la GnRH y del factor de crecimiento epidérmico concuerdan con su conocida capacidad para reducir la producción de estrógenos y la formación de receptores de LH estimuladas por la FSH. Las dos formas de GnRH (GnRH-I y GnRH-II), junto con sus receptores, se expresan en las células de la granulosa^{119,120}.

La secreción de inhibina B en la circulación potencia aun más la reducción de FSH de los otros folículos, otro de los mecanismos por el que un folículo emergente se asegura el predominio. La inhibina B aumenta de forma lenta pero constante, con carácter pulsátil (con una periodicidad de 60-70 min), y alcanza concentraciones máximas en las fases foliculares precoz y media, que posteriormente descienden en la fase folicular tardía antes de la ovulación para alcanzar el valor más bajo en la mitad de la fase lútea^{33,117,121,122}. Un pico de inhibina B el día después de la ovulación probablemente sea el resultado de la liberación del folículo roto. Esta relación entre la inhibina B y la FSH está respaldada por la demostración de que las concentraciones de inhibina B son inferiores y las concentraciones de FSH son superiores en la fase folicular en las mujeres de 45-49 años en comparación con mujeres más jóvenes^{121,123}. Un fibrotecoma ovárico secretor de inhibina B se asoció previsiblemente a amenorrea secundaria y esterilidad por supresión de la secreción de FSH¹²⁴.



Herramientas de imágenes

Con la aparición de los receptores de LH en las células de la granulosa del folículo dominante y el posterior desarrollo del folículo en un cuerpo lúteo, la expresión de la inhibina pasa al control de la LH, y la expresión cambia de la inhibina B a la inhibina A¹²⁵. Las concentraciones circulantes de inhibina A ascienden en la fase folicular tardía hasta alcanzar un máximo en la mitad de la fase lútea^{33,126}. Por lo tanto, la inhibina A contribuye a la supresión de la FSH hasta las concentraciones más bajas durante la fase lútea y a variaciones en la transición lútea-folicular.

La inhibina tiene efectos inhibitorios múltiples y diversos sobre la secreción de gonadotropinas. Puede bloquear la síntesis y secreción de la FSH, evitar la regulación al alza de los receptores de la GnRH por la GnRH, reducir el número de receptores de la GnRH presentes y, en elevadas concentraciones, promover la degradación intracelular de gonadotropinas.

La activina, derivada de las células de la granulosa, pero presente también en las células gonadótropas hipofisarias, contiene dos subunidades idénticas a las subunidades β de las inhibinas A y B. Además, se han identificado activinas con variantes de las subunidades β, designadas como beta C, beta D y beta E¹²⁷. Se ha demostrado que los genes de la activina beta C y beta E no son esenciales en modelos murinos con inactivación génica¹²⁸. La activina aumenta la secreción de FSH e inhibe las respuestas de prolactina, ACTH y somatotropina¹²⁹⁻¹³². La activina aumenta la respuesta hipofisaria a la GnRH potenciando la formación de receptores de GnRH^{133,134}. La inhibina y la folistatina bloquean los efectos de la activina¹³⁵. La estructura de los genes de la activina es homóloga a la del factor de crecimiento transformador β, lo que indica que dichos productos proceden de la misma familia genética¹³⁶. Otro miembro importante de

esta familia es la hormona antimülleriana, así como una proteína activa durante la embriogénesis de los insectos y una proteína activa en los embriones de las ranas.

Hay tres formas de activina:

Activina A: $\text{Beta}_A\text{-Beta}_A$

Activina AB: $\text{Beta}_A\text{-Beta}_B$

Activina B: $\text{Beta}_B\text{-Beta}_B$

La activina se encuentra en muchos tipos celulares, regulando el crecimiento y la diferenciación. En el folículo ovárico, la activina aumenta la unión de la FSH en las células de la granulosa (regulando el número de receptores) y aumenta la estimulación por la FSH de la aromatización y la producción de inhibina¹¹³. Se dispone de abundantes datos derivados de células humanas que indican que la inhibina y la activina actúan directamente sobre las células tecaes para regular la síntesis de andrógenos¹³⁷⁻¹³⁹. La inhibina potencia la acción estimuladora de la LH o el IGF-I, mientras que la activina suprime dicha acción. La inhibina en dosis crecientes puede superar la acción inhibitoria de la activina. Antes de la ovulación, la activina suprime la producción de progesterona de la granulosa, evitando quizá la luteinización prematura. Se ha descrito una multitud de receptores cinasa celulares transmembrana para la activina, con diferentes afinidades de unión y estructuras de dominio¹⁴⁰. Esta heterogeneidad del receptor permite que un único péptido suscite muchas respuestas diferentes. Se ha demostrado que la activina A y la inhibina A son potentes estimulantes *in vitro* de la maduración de los ovocitos que posteriormente facilitarían una elevada tasa de fecundación¹⁴¹.

En el hombre, la activina inhibe y la inhibina facilita la estimulación de la biosíntesis de andrógenos por la LH en las células de Leydig. Además, la activina estimula y la inhibina reduce la proliferación de las espermatogonias; la inhibina se produce en las células de Sertoli, que desempeñan la función principal en la regulación de la espermatogénesis. Por tanto, la activina y la inhibina desempeñan similares funciones autocrinas-paracrinas en las gónadas del hombre y la mujer.

La adenohipófisis expresa las subunidades inhibina-activina, y la activina B producida localmente aumenta la secreción de FSH. Se ha demostrado que la activina A estimula directamente la síntesis de receptores de GnRH en las células hipofisarias¹⁴². La folistatina es un péptido secretado por diversas células hipofisarias, incluidas las gonadotropas¹⁴³. Este péptido también se ha denominado proteína supresora de la FSH por su acción principal: inhibición de la síntesis y secreción de la FSH y de la respuesta de la FSH a la GnRH al unirse a la activina y, por lo tanto, reduciendo la actividad de la activina^{144,145}. La activina estimula la producción de folistatina y la inhibina evita esta respuesta. La folistatina también es expresada por las células de la granulosa en respuesta a la FSH y, por tanto, la folistatina, al igual que la inhibina y la activina, actúa localmente en el folículo y la hipófisis¹⁴⁶. Las concentraciones circulantes de activina aumentan en la fase lútea tardía para alcanzar un máximo durante la menstruación; sin embargo, la activina A se une ampliamente en la circulación y su función endocrinológica es incierta¹⁴⁷. Sin embargo, el momento es adecuado para que la activina contribuya a la elevación de la FSH durante la transición lútea-folicular.

En resumen, la secreción hipofisaria de FSH puede regularse significativamente por el equilibrio entre activina e inhibina; la folistatina desempeña una función al inhibir la actividad de la activina y al potenciar la actividad de la inhibina. En el seno del folículo ovárico, la activina y la inhibina influyen en el crecimiento y el desarrollo regulando las respuestas de la teca y la granulosa a las gonadotropinas.

La familia de péptidos inhibina-activina (que también incluye la hormona antimülleriana y el factor de crecimiento transformador β) inhibe el crecimiento celular y puede considerarse una clase de proteínas supresoras tumorales. Se han generado ratones con deficiencia del gen de la subunidad α de la inhibina¹¹⁴. Los ratones homocigotos y que carecen de inhibina están predispuestos al desarrollo de tumores gonadales del estroma, que aparecen tras la diferenciación y desarrollo sexual normales. Por lo tanto, el gen de la inhibina α es un antioncogén específico de las gónadas. Un factor que contribuye al desarrollo de este tumor podría ser la elevada concentración de FSH asociada a la carencia de inhibina.

Factores de crecimiento

Los factores de crecimiento son polipéptidos que regulan la proliferación y la diferenciación celulares, actuando a través de la unión a receptores específicos de la membrana celular. No son sustancias endocrinas clásicas; actúan localmente de modo paracrino y autocrino. Hay muchos factores de crecimiento, y la mayoría de las células contiene múltiples receptores para los diversos factores de crecimiento.

Factores de crecimiento insulinoideos

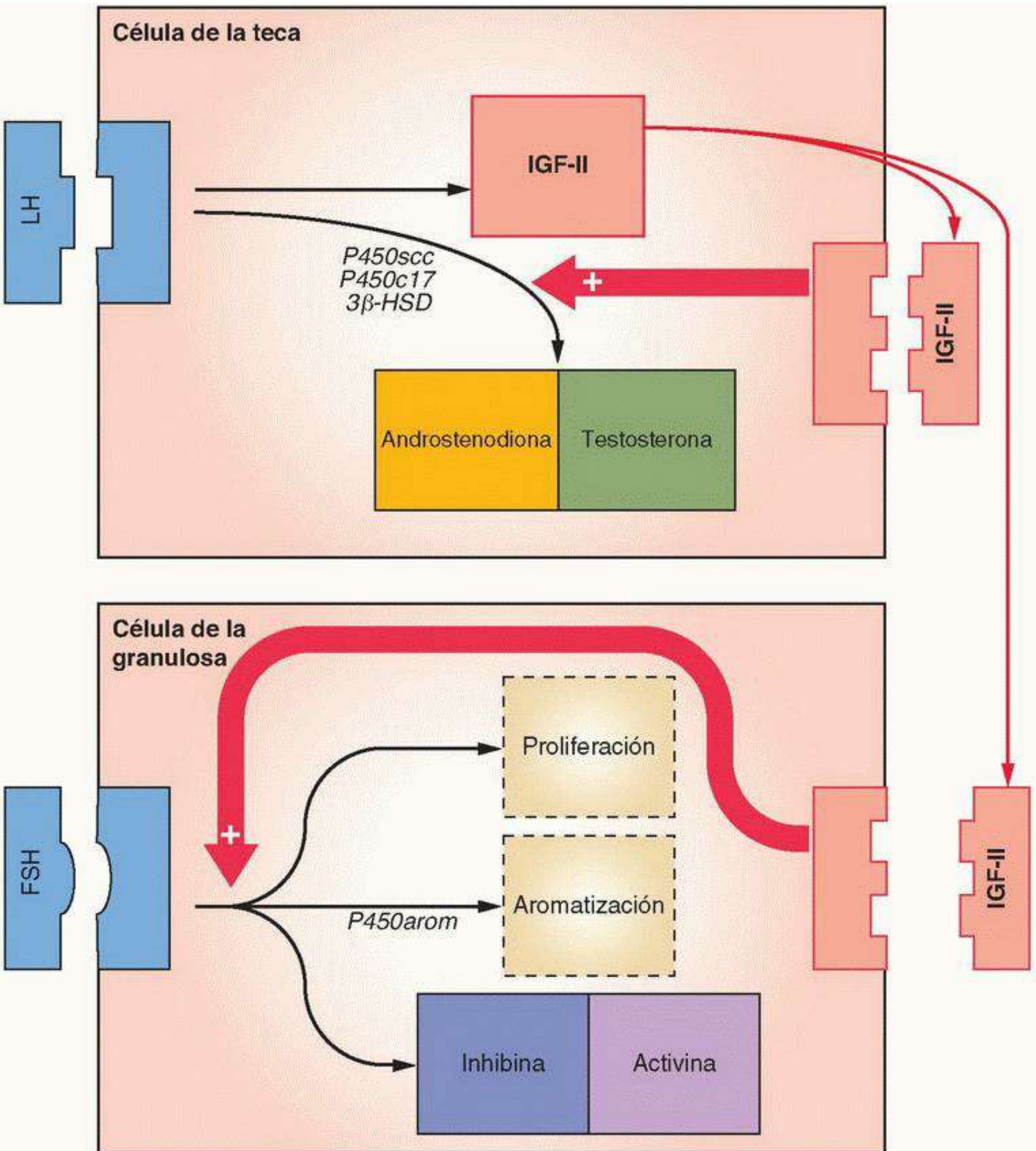
Los factores de crecimiento insulinoideos (anteriormente denominados somatomedinas) son péptidos con semejanza estructural y funcional con la insulina que median la acción de la somatotropina¹⁴⁸. El factor de crecimiento insulinoide I (IGF-I) y el factor de crecimiento insulinoide II (IGF-II) son polipéptidos monocatenarios que contienen tres enlaces disulfuro. El IGF-I está codificado en el brazo largo del cromosoma 12, y el IGF-II, en el brazo corto del cromosoma 11 (que también contiene el gen de la insulina). Los genes están sujetos a una variedad de promotores y, por tanto, la regulación diferencial puede regir las acciones finales.

El IGF-I media las acciones promotoras del crecimiento de la somatotropina. La mayor parte del IGF-I circulante procede de la síntesis hepática dependiente de la somatotropina. Sin embargo, el IGF-I se sintetiza en muchos tejidos en los que la producción puede ser regulada junto con la somatotropina o independientemente por otros factores.

El IGF-II tiene escasa dependencia de la somatotropina. Se cree que es importante en el crecimiento y el desarrollo fetales. Ambos IGF inducen la expresión de genes celulares responsables de la proliferación y diferenciación celulares.

Proteínas fijadoras de factores de crecimiento insulinoideos. Se conocen seis péptidos no glucosilados que actúan como proteínas fijadoras de IGF: IGFBP-1 a IGFBP-6¹⁴⁹. Estas proteínas fijadoras sirven para transportar los IGF en el suero, prolongar sus semividas y regular los efectos tisulares de los IGF. La acción reguladora parece deberse a la unión y al secuestro de los IGF, evitando su acceso a los receptores de la membrana de la superficie celular y, por tanto, no permiten las acciones sinérgicas que resultan cuando se combinan las gonadotropinas y los factores de crecimiento. Las IGFBP también pueden ejercer acciones directas sobre las funciones celulares, independientemente de las funciones de los factores de crecimiento. La IGFBP-1 es la principal proteína fijadora en el líquido amniótico; la IGFBP-3 es la principal proteína fijadora en el suero, y su síntesis, principalmente hepática, depende de la somatotropina. Las concentraciones circulantes de IGFBP-3 reflejan la concentración total de IGF (IGF-I más IGF-II) y pueden transportar al menos el 90 % de los IGF circulantes. Las proteínas fijadoras no se unen a la insulina; varían con la edad (reducción de las concentraciones de IGFBP-3) y durante la gestación (reducción de IGFBP-3 por una proteasa circulante exclusiva de la gestación).

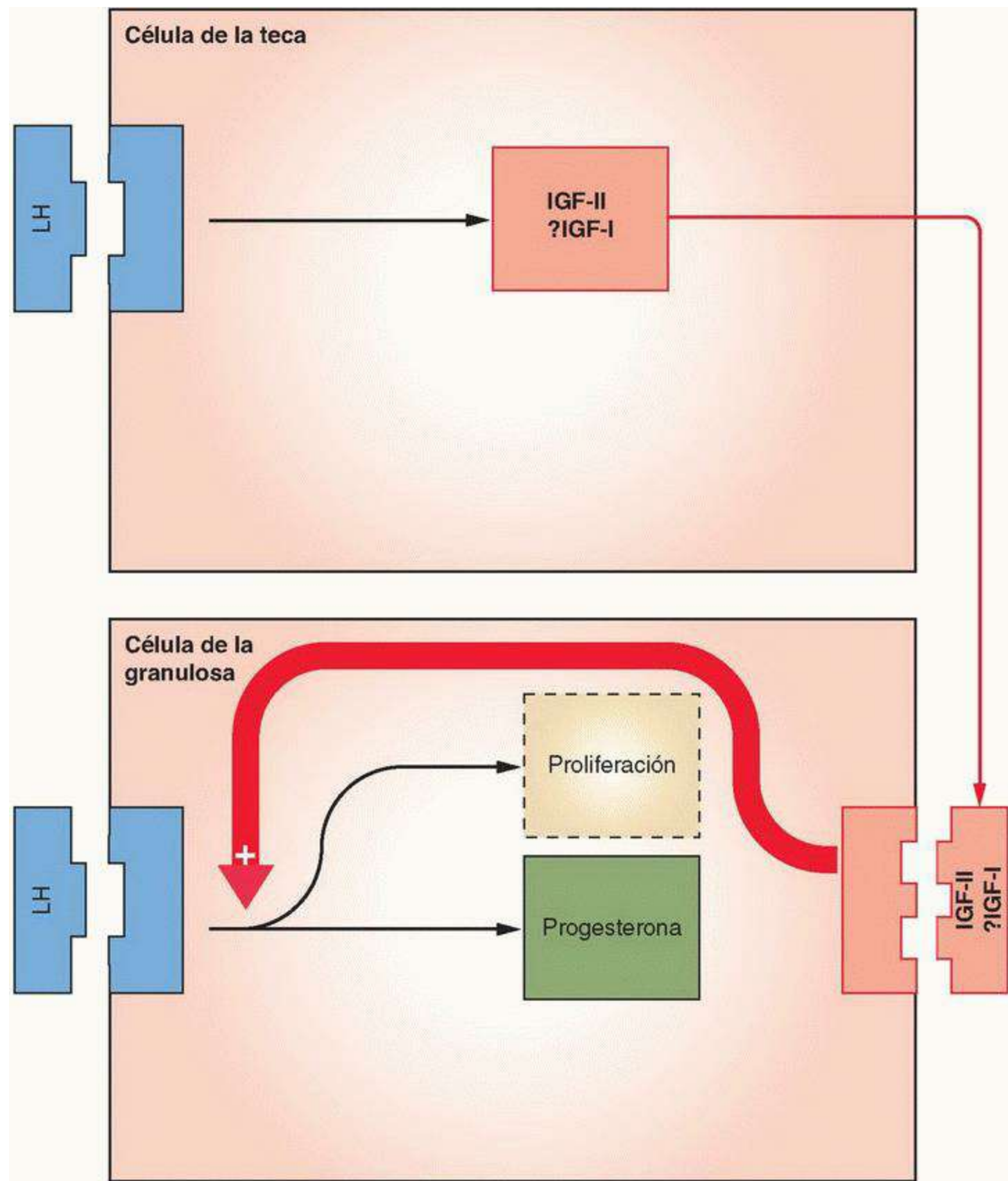
Receptores de IGF. El receptor de tipo I se une preferentemente al IGF-I y puede denominarse receptor de IGF-I. El receptor de tipo II, de un modo similar, puede denominarse receptor de IGF-II. El IGF-I también se une al receptor de la insulina, pero con escasa afinidad. La insulina se une al receptor IGF-I con moderada afinidad. El receptor del IGF-I y el receptor de la insulina son estructuralmente similares: tetrámeros compuestos de dos subunidades α y dos subunidades β unidas por enlaces disulfuro. El componente intracelular de la subunidad β es una tirosina cinasa activada por autofosforilación. El receptor del IGF-II no se une a la insulina. Es una glucoproteína monocatenaria y el 90 % de su estructura se extiende intracelularmente. Este receptor actúa como un receptor acoplado a una proteína G. Los efectos fisiológicos del IGF I están mediados por su propio receptor, aunque el IGF-II puede ejercer sus acciones a través de ambos receptores. De hecho, el receptor del IGF-I se une a IGF-I e IGF-II con igual afinidad. En las células humanas, el receptor del IGF-I y el receptor del IGF-II se encuentran en las células de la teca y la granulosa y en las células de la granulosa luteinizadas. El estroma ovárico contiene receptores del IGF-I.



Fase folicular temprana
Herramientas de imágenes

Acciones ováricas de los IGF. Se ha demostrado que el IGF-I estimula los siguientes acontecimientos en las células de la teca y la granulosa: síntesis de ADN, esteroidogénesis, actividad de la aromataza, síntesis de receptores de LH y secreción de inhibina. El IGF-II estimula la mitosis de la granulosa. En las células ováricas humanas, el IGF-I, de forma sinérgica con la FSH, estimula la síntesis proteica y la esteroidogénesis. Tras la aparición de los receptores de LH, el IGF-I potencia la síntesis de progesterona inducida por la LH y estimula la proliferación de las células de la granulosa y lúteas. El IGF-I, de forma sinérgica con la FSH, es muy activo para estimular la actividad de la aromataza en los folículos preovulatorios. Por lo tanto, el IGF-I puede participar tanto en la síntesis de estradiol como de progesterona.

En experimentos animales, la síntesis de IGF-I por las células de la granulosa depende de la FSH, aunque potenciada por el estradiol. La somatotropina también actúa de forma sinérgica con la FSH y el estradiol para incrementar la síntesis de IGF. Este contexto adquiere cierta confusión cuando se estudian varios factores de crecimiento y reguladores, por sus diversos efectos estimuladores e inhibidores. En la rata, las células de la granulosa constituyen el lugar principal de la expresión del gen del IGF-I, activo únicamente antes de la ovulación. No se ha detectado en los folículos atrésicos ni en los cuerpos lúteos. También en la rata, la expresión del gen del IGF-II parece limitarse a las células teca e intersticiales. Sin embargo, el lugar de expresión de los IGF es diferente en los primates.



Folículo preovulatorio
Herramientas de imágenes

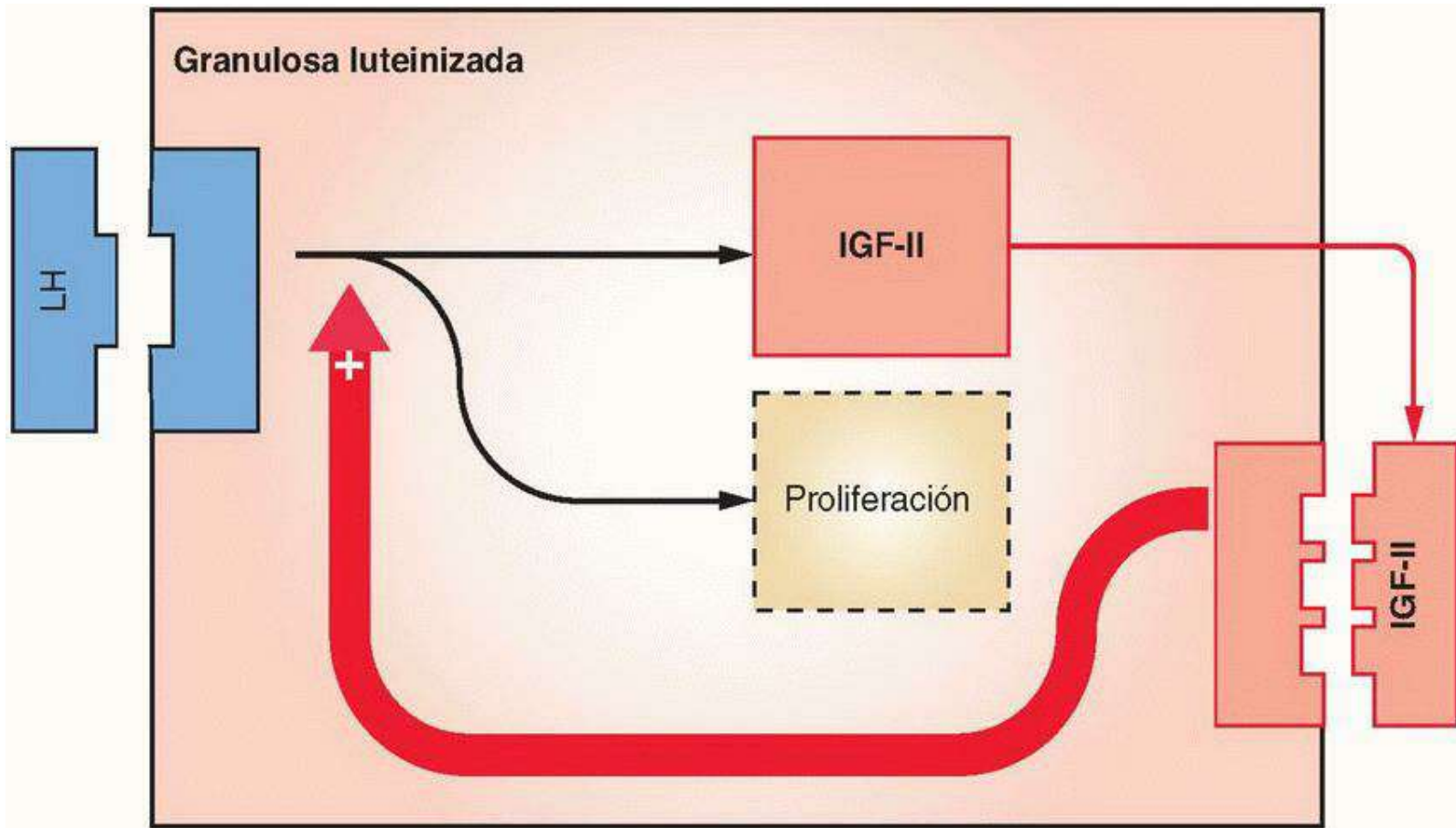
En estudios de tejido ovárico humano, el IGF-II se expresa considerablemente en las células de la teca y de la granulosa; sin embargo, el

nivel es máximo en la granulosa y aumenta con el crecimiento del folículo^{150,151}. El IGF- II también es sintetizado por la granulosa luteinizada y parece actuar localmente de manera autocrina¹⁵². Estas observaciones indican que el IGF-II es el principal IGF en el ovario humano. Sin embargo, el IGF-I sigue siendo un producto significativo de las células tecaes humanas¹⁵³.

Las células tecaes humanas expresan transcritos de ARNm que codifican receptores para IGF-I e insulina¹⁵⁴. Como la insulina y el IGF-II pueden activar los receptores de IGF-I, esta vía proporciona un método para ejercer una influencia paracrina sobre las células de la granulosa y una actividad autocrina en la teca (aumentando la estimulación de la producción de andrógenos por la LH). Estudios *in vitro* han confirmado que el IGF-II es capaz de estimular la esteroidogénesis y la proliferación de las células de la teca y la granulosa humanas¹⁵⁵⁻¹⁵⁷. La somatotropina potencia estas acciones, con lo que aumenta la producción de IGF y, por lo tanto, indirectamente, refuerza la estimulación de los folículos ováricos por las gonadotropinas¹⁵⁸.

En los primates, esta situación está respaldada por la observación de concentraciones superiores de IGF-II, pero no de IGF-I, en el líquido folicular de los folículos en desarrollo, con las máximas concentraciones presentes en los folículos dominantes¹⁵⁹. Las concentraciones de IGF en el líquido folicular se correlacionan con las concentraciones de estradiol y experimentan un breve incremento adicional tras el pico de LH. No se observan modificaciones del ciclo menstrual en las concentraciones circulantes de IGF-I, IGF-II, IGFBP-1 o IGFBP-3; las concentraciones elevadas en el folículo dominante no se asocian a un incremento de las concentraciones circulantes¹⁶⁰.

En estudios con tejidos humanos, la IGFBP-1 inhibe la esteroidogénesis y la proliferación de las células luteinizadas de la granulosa mediadas por el IGF-I. La síntesis de las IGFBP por la granulosa humana es inhibida por la FSH, el IGF-I y el IGF-II^{161,162}. Estas observaciones se ajustan a la idea global de que las proteínas fijadoras contrarrestan los resultados sinérgicos de las gonadotropinas y factores de crecimiento. En general, se observa expresión de la IGFBP-1 en las células de la granulosa de los folículos en crecimiento; la IGFBP-3, en las células de la teca y la granulosa del folículo dominante; la IGFBP-2, 4 y 5, en la teca y la granulosa de los folículos antrales y atrésicos, y la IGFBP-6 no se ha detectado en el ovario¹⁵⁰. Las proteínas fijadoras predominantes en los folículos preovulatorios son la IGFBP-2, en la granulosa, y la IGFBP-3, en la teca, que aumentan progresivamente en el folículo que emerge como folículo dominante y posteriormente se reducen en la fase folicular tardía^{151,163,164}. Esto indica que las proteínas fijadoras 1, 2 y 3 desempeñan alguna función en los folículos en crecimiento, y las proteínas 2, 4 y 5, en los folículos atrésicos y en los que fracasan. La expresión de las IGFBP en los ovarios poliquísticos es similar a la observada en los folículos atrésicos. La reducción de la IGFBP-3 que se produce en los folículos dominantes debiera permitir un incremento de las concentraciones y la actividad del IGF. El aumento de la IGFBP-2 en los folículos que fracasan probablemente se relaciona con el secuestro de IGF, lo que priva al folículo de una fuerza importante en el aumento de gonadotropinas.



Herramientas de imágenes

Las concentraciones circulantes de IGFBP-1 descienden en respuesta a la insulina y, por tanto, están reducidas en las mujeres con anovulación y poliquistosis ovárica que presentan hiperinsulinemia¹⁶⁵. Estas pacientes también presentan una elevación de las concentraciones circulantes de IGF-I, probablemente como consecuencia de la síntesis y secreción en las células tecales estimuladas por la LH. La concentración de IGFBP-1 en el líquido folicular de los ovarios poliquísticos se reduce; por tanto, esta proteína fijadora no desempeña una función en la inhibición de la acción de IGF-I en los ovarios poliquísticos. Las concentraciones de IGFBP-2 e IGFBP-4 en el líquido folicular de los folículos de pacientes anovuladoras aumentan (como en los folículos atreólicos)^{150,166}. Incluso aunque estos cambios pueden desempeñar alguna función en la fisiopatología de la anovulación, son compatibles con el fracaso evolutivo y, por tanto, posiblemente no constituyan un factor etiológico.

La actividad del IGF también puede estar modulada por las proteasas que regulan la actividad de las proteínas fijadoras de los IGF¹⁶⁷. El líquido folicular dominante en estrógenos contiene concentraciones muy bajas de IGFBP-4, a diferencia de las elevadas concentraciones presentes en el líquido folicular dominante en andrógenos. La baja concentración de IGFBP-4 en el líquido folicular dominante en estrógenos se asocia a la presencia de una proteasa específica de la IGFBP-4. Esta proteasa reduciría la actividad de la IGFBP y potenciaría la actividad de los IGF, otro mecanismo para garantizar el éxito del folículo dominante.

La historia del factor de crecimiento insulinoide es a la vez compleja, fascinante y convincente. Sin embargo, su contribución puede ser facilitadora y no esencial. El enanismo de Laron se caracteriza por una carencia de IGF-I secundaria a una anomalía de los receptores de la hormona del crecimiento. A pesar de las bajas concentraciones de IGF-I y las elevadas concentraciones de IGFBP, una mujer con enanismo de Laron respondió a la estimulación con gonadotropinas exógenas con la producción de múltiples folículos maduros con una buena producción de estrógenos y ovocitos fecundables¹⁶⁸. Otra explicación de esta observación estriba en que es el IGF-II, en lugar del IGF-I, el factor importante en el folículo humano dominante. Esta posibilidad está respaldada por datos que indican que el IGF-II es el IGF más abundante en los folículos ováricos humanos^{150,151}. Otra posibilidad estriba en que el enanismo de Laron entraña una carencia únicamente del IGF-I dependiente de la somatotropina y que los IGF ováricos no son totalmente dependientes de dicha hormona.

RESUMEN — Acción del factor de crecimiento insulinoide en el ovario:

1. El IGF-II estimula la proliferación de las células de la granulosa, la actividad de la aromatasa y la síntesis de progesterona.
2. El IGF-II se produce en las células de la teca, las células de la granulosa y las células de la granulosa luteinizadas. En la teca y en la

rata, el principal IGF es IGF-I.

3. Las gonadotropinas estimulan la producción de IGF y, en experimentos con animales, esta estimulación está potenciada por el estradiol y la somatotropina.
4. Los receptores del IGF-I se encuentran en las células de la teca y de la granulosa, y sólo los receptores del IGF-II están presentes en las células de la granulosa luteinizadas. El IGF-II activa tanto a los receptores de IGF-I como a los receptores de IGF-II.
5. El IGF más abundante en los folículos humanos es el IGF-II.
6. La FSH inhibe la síntesis de proteínas fijadoras y, por lo tanto, aumenta al máximo la disponibilidad de factores de crecimiento.

Factor de crecimiento epidérmico

El factor de crecimiento epidérmico es mitógeno para varias células y su acción está potenciada por otros factores de crecimiento. Las células de la granulosa, en particular, responden a este factor de crecimiento de diversas formas relacionadas con la estimulación gonadotropínica, incluida la proliferación celular. El factor de crecimiento epidérmico suprime la regulación positiva de la FSH sobre su propio receptor³⁹. La antirregulina y la epirregulina, ligandos similares al factor de crecimiento epidérmico, se producen en las células de la granulosa luteinizadas en respuesta a la LH e inducen la síntesis de la progesterona en el cuerpo lúteo¹⁶⁹.

Factor de crecimiento transformador

El TGF- α es un análogo estructural del factor de crecimiento epidérmico y puede unirse a los receptores de dicho factor. El TGF- β utiliza un receptor distinto del receptor del factor de crecimiento epidérmico. Se cree que estos factores son reguladores autocrinos del crecimiento. La inhibina y la activina derivan de la misma familia de genes. El TGF- β , secretado por las células de la teca, potencia la inducción de los receptores de LH por la FSH en las células de la granulosa, una acción opuesta a la del factor de crecimiento epidérmico¹⁷⁰. Mientras que puede considerarse que esta acción tiene un efecto positivo sobre las células de la granulosa, en la teca el TGF- β ejerce una acción negativa, inhibiendo la producción de andrógenos¹⁷¹. El factor de crecimiento diferenciador 9 (GDF-9) es un miembro de la familia de los TGF- β que se origina en el ovocito y es esencial para el crecimiento y desarrollo normales del folículo ovárico¹⁶.

Factor de crecimiento de los fibroblastos

Este factor es mitógeno para varias células y se encuentra en todos los tejidos productores de esteroides. Las funciones importantes en el folículo ovárico consisten en la estimulación de la mitosis en las células de la granulosa, la estimulación de la angiogénesis, la estimulación del activador del plasminógeno, la inhibición de la regulación positiva de la FSH de sus propios receptores y la inhibición de la expresión de los receptores de la LH y la producción de estrógenos inducidas por la FSH^{39,172}. Estas acciones son opuestas a las del factor de crecimiento transformador β .

Factor de crecimiento derivado de las plaquetas

Este factor de crecimiento modifica las vías del AMP cíclico en respuesta a la FSH, especialmente, las implicadas en la diferenciación de las células de la granulosa. Tanto el factor de crecimiento derivado de las plaquetas como el factor de crecimiento epidérmico también pueden modificar la producción de prostaglandinas en el seno del folículo.

Factores de crecimiento angiogénicos

La vascularización del folículo está influida por péptidos en el líquido folicular, especialmente el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), una citocina producida en las células de la granulosa en respuesta a la LH^{173,174}. Las células lúteas responden a la gonadotropina coriónica humana (GCh) con una producción superior de VEGF, un probable mecanismo que contribuye al incremento de la permeabilidad vascular asociada a la hiperestimulación ovárica que puede surgir con la administración exógena de gonadotropinas (cap. 31)¹⁷⁵. Las angiopoyetinas se unen a un receptor endotelial (Tie 2) y ejercen una influencia inhibitoria sobre la angiogénesis. La angiopoyetina 1 es el agente activo, en oposición a la angiopoyetina 2, que compite por el receptor Tie 2 en las células endoteliales. La expresión diferencial de estos factores angiogénicos participa en el crecimiento y la regresión coordinados de los folículos y el cuerpo lúteo¹⁷⁶⁻¹⁷⁸. La inyección de antagonistas de las angiopoyetinas y VEGF directamente en los folículos dominantes de las monas interfiere tanto con el proceso físico de la ovulación como con la ulterior función del cuerpo lúteo¹⁷⁹.

Sistema de la interleucina 1

Los leucocitos son un componente predominante del folículo ovárico y una fuente principal de interleucinas. La interleucina 1 es un miembro de la familia de inmunomediadores citocínicos. El ovario humano contiene el sistema completo de la interleucina 1 (ligando y receptor). En la rata, la interleucina 1 estimula la síntesis ovárica de prostaglandinas y posiblemente desempeñe alguna función en la ovulación¹⁸⁰.

Factor de necrosis tumoral α

El TNF- α también es un producto de los leucocitos (macrófagos). Muy probablemente es fundamental en el proceso de apoptosis, una característica de la atresia folicular, así como de la luteólisis del cuerpo lúteo.

Otros péptidos

¡El líquido folicular es una verdadera sopa de proteínas! Está compuesto de exudados del plasma y secreciones de las células foliculares. En el líquido folicular pueden encontrarse diversas hormonas, así como enzimas y péptidos, que desempeñan importantes funciones en el crecimiento y el desarrollo foliculares, la ovulación y la regulación de las respuestas hormonales.

El líquido folicular contiene **prorenina**, el precursor inactivo de la renina, en una concentración aproximadamente 12 veces superior a las concentraciones plasmáticas¹⁸¹. La LH estimula su síntesis en el folículo, y se ha observado un pico de las concentraciones plasmáticas de prorenina en la mitad del ciclo. Las concentraciones circulantes de prorenina también aumentan (10 veces) durante la fase inicial de la gestación, el resultado de la estimulación ovárica por la elevación de la GCh. Estos incrementos de la prorenina del ovario no son responsables de ningún cambio significativo de las concentraciones plasmáticas de la forma activa, la renina. Las posibles funciones de este sistema ovárico prorenina-renina-angiotensina consisten en la estimulación de la esteroidogénesis para facilitar un sustrato androgénico para la producción de estrógenos, la regulación del metabolismo del calcio y las prostaglandinas, y la estimulación de la angiogénesis. Esto puede alterar las funciones vasculares y tisulares dentro y fuera del ovario.

En el líquido folicular humano se encuentran miembros de la familia de la proopiomelanocortina¹⁸². Las concentraciones foliculares de **ACTH** y **β -lipotropina** se mantienen constantes durante el ciclo, aunque las concentraciones de **β -endorfina** alcanzan un pico inmediatamente antes de la ovulación. Además, la encefalina está presente en concentraciones relativamente constantes. El sistema de la corticoliberina (CRH) está presente en las células de la teca, pero no en las células de la granulosa, completado con la CRH, los receptores de la CRH y la proteína de unión a la CRH¹⁸³. La CRH inhibe la producción de andrógenos estimulada por la LH en las células de la teca, aparentemente suprimiendo la expresión del gen *P450c17*¹⁸⁴.

La **hormona antimülleriana**, miembro de la familia del factor de crecimiento transformador β como la inhibina y la activina, está producida por las células de la granulosa y puede desempeñar alguna función en la maduración del ovocito (inhibe su meiosis) y el desarrollo folicular^{185,186}. La AMH inhibe directamente la proliferación de las células de la granulosa y las células lúteas, así como la proliferación celular estimulada por el factor de crecimiento epidérmico. Su función paracrina puede ser la inhibición del crecimiento de todos los folículos menos el dominante en cada ciclo⁷⁰. La concentración circulante de AMH más alta se produce al final de la fase folicular, con un pico simultáneo al de la inhibina A justo antes de la ovulación¹⁸⁷. Datos experimentales sugieren que la fuente de la AMH es la cohorte completa de folículos a excepción del folículo dominante y, por lo tanto, la concentración circulante está directamente relacionada con la cantidad de folículos y el potencial de fecundidad^{188,189}. Con la edad y la reducción en la cantidad de folículos, las concentraciones de AMH también declinan. La AMH puede medirse durante cualquier día del ciclo menstrual, incluso en las mujeres que utilizan anticonceptivos esteroideos, porque la secreción de esta hormona no está lo suficientemente afectada por las gonadotropinas o los esteroides sexuales como para producir cambios clínicamente significativos⁷⁵.

El líquido folicular evita la reanudación de la meiosis hasta que el pico preovulatorio de LH supera o anula esta inhibición. Esta acción se atribuye al **inhibidor de la maduración del ovocito (OMI)**. La **proteína plasmática A asociada a la gestación**, encontrada en la placenta, también se encuentra en el líquido folicular. Puede inhibir la actividad proteolítica en el seno del folículo antes de la ovulación. La **endotelina 1** es un péptido, producido en las células vasculares endoteliales, sustancia conocida anteriormente como inhibidor de la luteinización; la expresión de los genes de la endotelina está inducida por la hipoxia asociada a la granulosa avascular e inhibe la producción de progesterona inducida por la LH¹⁹⁰. No se sabe con certeza si los **péptidos de tipo GnRH** tienen una función folicular o representan **GnRH secuenciada**. La **oxitocina** se encuentra en los folículos preovulatorios y en el cuerpo lúteo. La proteína fijadora de somatotropina se encuentra en el líquido folicular y es de características similares a la misma proteína fijadora presente en el suero.

RESUMEN — Acontecimientos fundamentales en el folículo antral:

1. La producción de estrógenos de la fase folicular se explica por el mecanismo de dos células, dos gonadotropinas.

2. La selección del folículo dominante se establece durante los días 5-7 y, por consiguiente, las concentraciones periféricas de estradiol empiezan a aumentar significativamente hacia el día 7 del ciclo.
3. Las concentraciones de estradiol, derivadas del folículo dominante, aumentan de forma continua y, por retroalimentación negativa, ejercen una influencia progresivamente mayor sobre la liberación de FSH.
4. Al tiempo que dirige la reducción de las concentraciones de FSH, la elevación del estradiol en la mitad de la fase folicular ejerce una retroalimentación positiva sobre la secreción de LH.
5. La acción positiva de los estrógenos también incluye la modificación de la molécula de gonadotropina, aumentando la calidad (la bioactividad) así como la cantidad de FSH y LH en la mitad del ciclo.
6. Las concentraciones de LH aumentan continuamente durante la fase folicular, lo que estimula la producción de andrógenos en la teca.
7. La reactividad exclusiva a la FSH permite al folículo dominante utilizar los andrógenos como sustrato y acelera aun más la producción de estrógenos.
8. La FSH induce la aparición de receptores de la LH en las células de la granulosa.
9. La respuesta folicular a las gonadotropinas está regulada por una serie de factores de crecimiento y péptidos autocrinos-paracrinos.
10. La inhibina B, secretada por las células de la granulosa en respuesta a la FSH, suprime directamente la secreción hipofisaria de FSH.
11. La activina, originada en la hipófisis y la granulosa, aumenta la secreción y la acción de la FSH.

Crecimiento y desarrollo folicular en el ovario de los primates

Los datos indican con claridad que los péptidos autocrinos-paracrinos, no los estrógenos, desempeñan la función principal de regular el crecimiento y el desarrollo de los folículos ováricos en los primates. En experimentos realizados en monas, no se redujo el número total ni el tamaño de los folículos cuando se inhibió la producción de estradiol por tratamiento con un inhibidor del sistema enzimático de las aromatasas o con un inhibidor de la 3β -hidroxisteroide deshidrogenasa¹⁹¹⁻¹⁹³. No se alteró el desarrollo de los ovocitos, aunque este tratamiento redujo la ulterior tasa de fecundación. Otro argumento en contra de una función esencial de los estrógenos en el crecimiento y el desarrollo foliculares estriba en la adecuada estimulación con gonadotropinas de dicho crecimiento y desarrollo folicular en mujeres con déficit de 17α -hidroxilasa (un trastorno hereditario que impide la producción de andrógenos y estrógenos)^{194,195}.

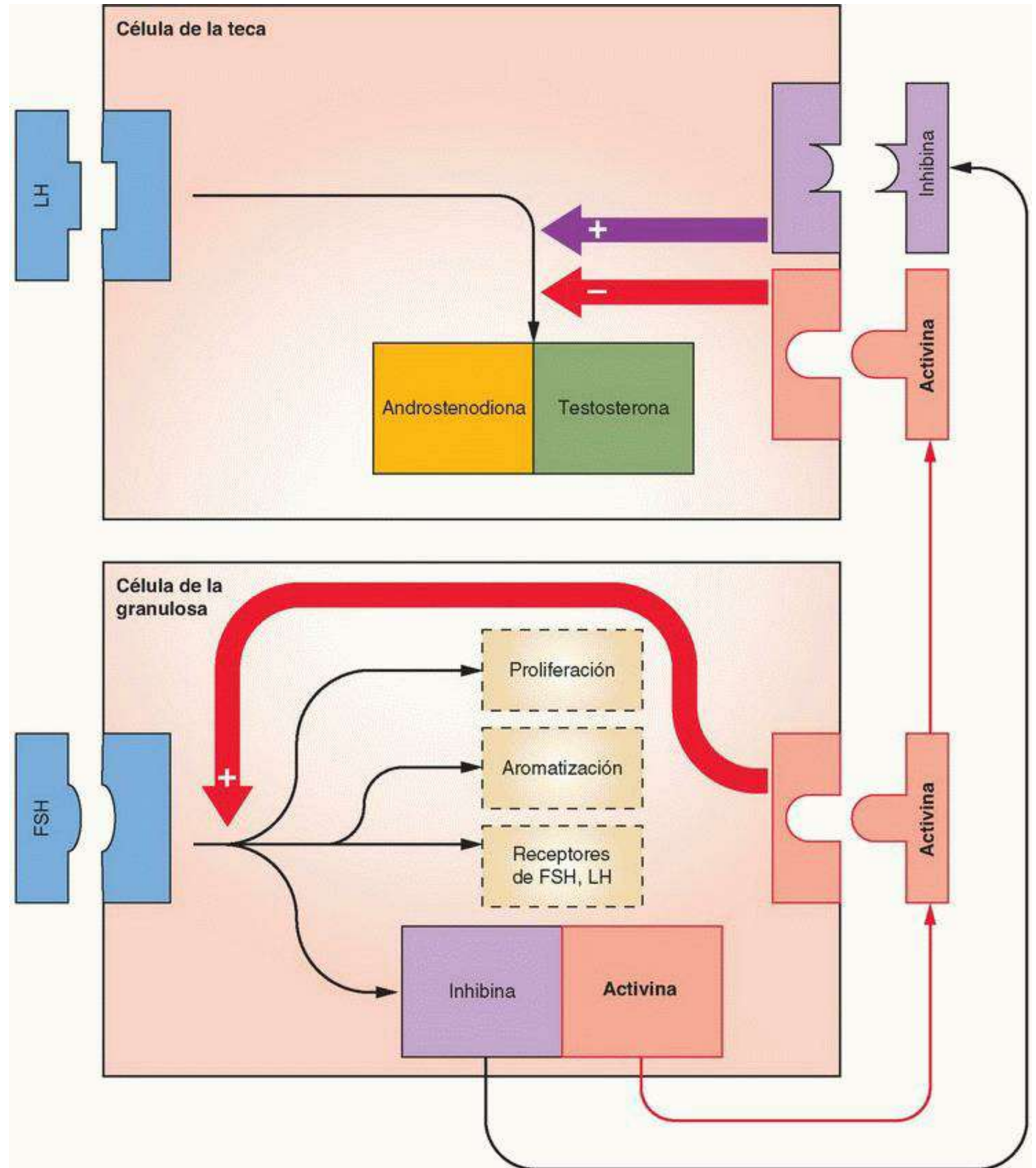
Una función menos importante de los estrógenos está avalada también por la respuesta de las mujeres con déficit de gonadotropinas al tratamiento con FSH recombinante (pura)⁶¹⁻⁶³. Se produce cierta aromatización, posiblemente por el uso de andrógenos originados en las glándulas suprarrenales, con producción de concentraciones de estradiol en la fase folicular inicial, aunque fue imposible la sólida esteroidogénesis normal sin la presencia de LH para la producción tecal del sustrato androgénico. Sin embargo, se recuperaron ovocitos y, mediante fecundación in vitro, se produjo la gestación. Se ha observado esta misma respuesta en experimentos en que se ha utilizado un antagonista de la GnRH para inducir déficit de LH en las monas, seguido de la administración de FSH humana pura recombinante^{64,65}.

Estos resultados indican que sólo se necesita FSH para la foliculogénesis inicial y que, en los primates, los péptidos autocrinos-paracrinos han sustituido a los estrógenos en la importante función de regular la respuesta gonadotropínica. Deben considerarse las siguientes acciones demostradas en los ovarios de los primates:

- 1. La inhibina y la activina regulan la síntesis de andrógenos en las células de la teca humanas. La inhibina potencia y la activina inhibe la acción estimuladora de la LH y/o el IGF-I, y la inhibina puede superar la acción inhibitoria de la activina sobre las células de la teca¹³⁷⁻¹³⁹.*
- 2. En las células de la granulosa inmaduras, la activina aumenta todas las actividades de la FSH, especialmente la actividad aromatasas (producción de estrógenos)^{113,196}.*
- 3. En las células de la granulosa luteinizantes, la activina tiene actividad mitógena directa e inhibe la esteroidogénesis en respuesta a la LH, mientras que la inhibina carece de efecto sobre la aromatasas dependiente de la LH en las células de la granulosa maduras^{196,197}.*

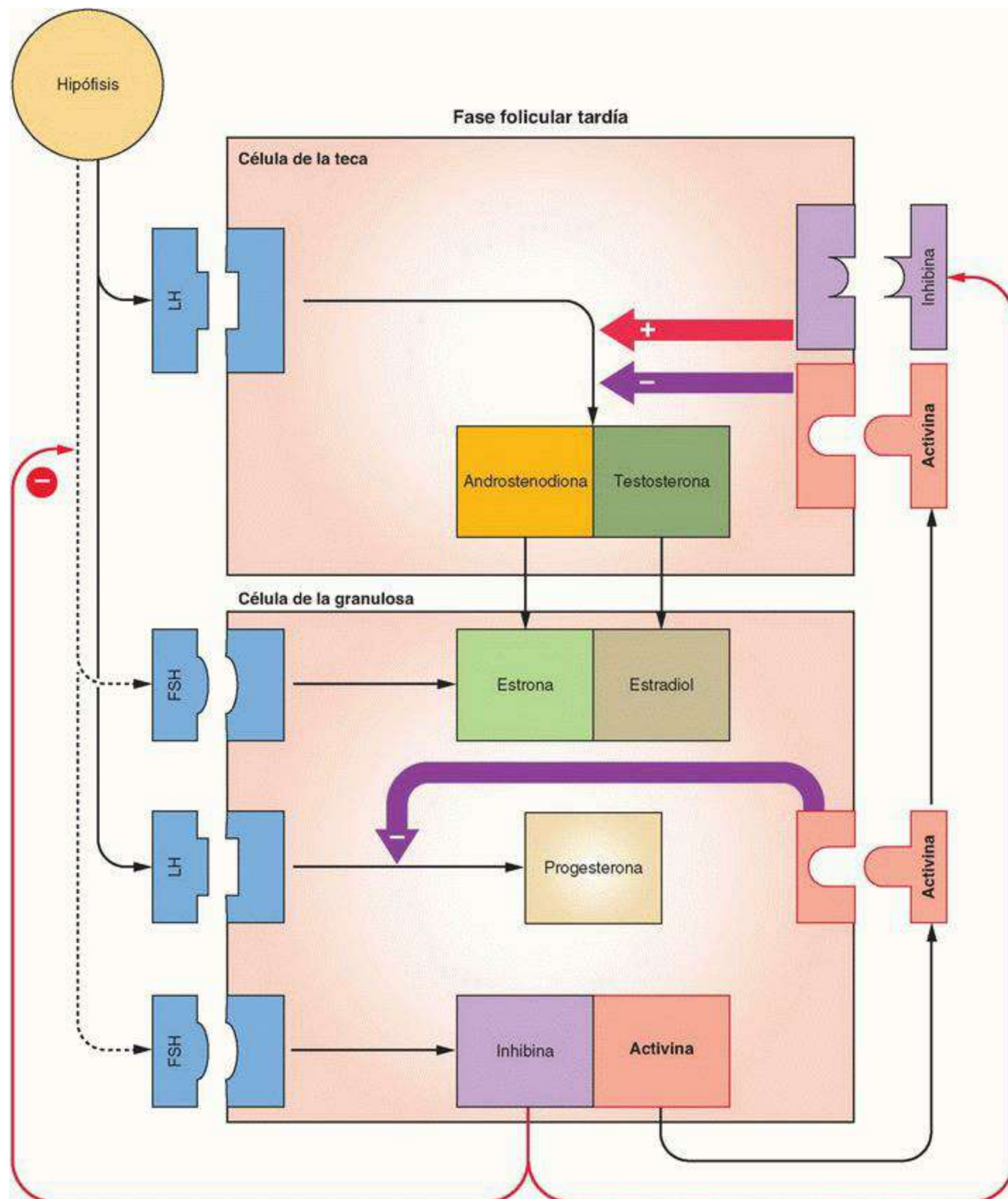
4. En la fase folicular, la producción de inhibina por la granulosa está bajo el control de la FSH, aunque durante la fase folicular tardía se produce un cambio, que culmina en el control de la síntesis lútea de inhibina por la LH^{198,199}.

5. A medida que crece el folículo, se reduce la producción de activina y aumenta la producción de la inhibina^{200,201}. Además, las concentraciones de folistatina aumentan en el líquido folicular con el crecimiento del folículo, un mecanismo para reducir la actividad de la activina²⁰². En la fase folicular temprana, la FSH y el estradiol potencian la secreción de inhibina B, probablemente de manera indirecta aumentando el número de células de la granulosa, mientras que más tarde en la fase folicular, cuando aumentan las concentraciones de LH, se favorece la secreción de inhibina A²⁰³.



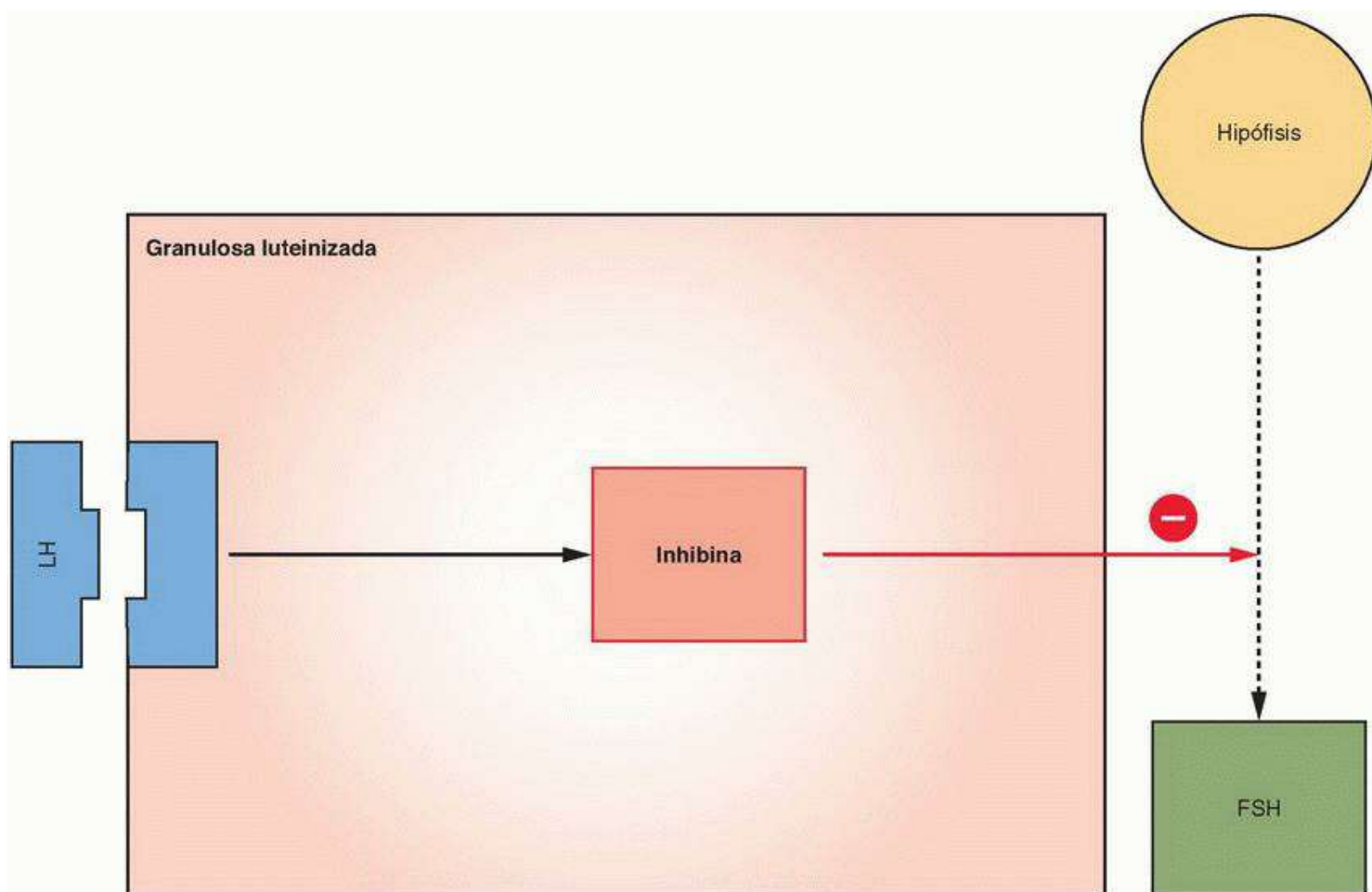
Herramientas de imágenes

Estas acciones se combinan. En la fase folicular temprana, la activina producida por la granulosa en los folículos inmaduros potencia la acción de la FSH sobre la actividad de la aromatasas y la formación de receptores de FSH y LH, mientras que se suprime simultáneamente la síntesis tecal de andrógenos. En la fase folicular tardía, el incremento de la producción de inhibina (específicamente, inhibina B) por la granulosa (y la reducción de la activina) potencian la síntesis de andrógenos en la teca en respuesta a la LH y el IGF-II a fin de facilitar sustrato para una producción de estrógenos aún mayor en la granulosa. En la granulosa madura del folículo preovulatorio dominante, la activina sirve para evitar la luteinización prematura y la producción de progesterona.



Herramientas de imágenes

El folículo victorioso es el que adquiere el mayor nivel de actividad de aromatasas y de receptores de la LH en respuesta a la FSH. El folículo victorioso se caracteriza por la mayor producción de estrógenos (por retroalimentación central) y de inhibina (por acciones local y central). Este logro se produce sincrónicamente con la adecuada expresión de activina. El máximo nivel de actividad génica para la codificación de activina se observa en los folículos antrales inmaduros y el nivel menor, en los folículos preovulatorios. Por tanto, las proteínas de la activina (que potencia la actividad de la FSH) se producen en mayor cantidad al principio del desarrollo folicular para potenciar la receptividad a la FSH. Como sucede con las concentraciones circulantes de inhibina, la inhibina B es la inhibina predominante en el líquido folicular de los folículos preantrales, y la inhibina A aumenta cuando los folículos aumentan de tamaño y maduran²⁰⁴⁻²⁰⁶. La síntesis y la secreción de inhibina durante la fase folicular están reguladas por la FSH y los factores de crecimiento²⁰⁷.



Herramientas de imágenes

La concentración adecuada de andrógenos en las células de la granulosa promueve la actividad de la aromatasas y la producción de inhibina y, a su vez, la inhibina promueve la síntesis tecal de andrógenos por la estimulación de la LH. Con el desarrollo del folículo, la expresión de la inhibina (específicamente, la inhibina A) pasa al control de la LH. Una de las claves para el éxito de la ovulación y de la función lútea es la conversión de la producción de inhibina en la reactividad de la LH para mantener la supresión central de la FSH y la potenciación local de la acción de la LH.

Las respuestas de los folículos ováricos a la estimulación con FSH y LH exógenas para la fecundación *in vitro* indican que la maduración y la función finales del folículo dominante antes de la ovulación están influidas significativamente por la LH⁸⁴. La maduración final del folículo dominante y la salud del ovocito se optimizan en presencia de la LH^{66,85,86,208}.

Se asigna una función menos importante a los factores de crecimiento insulinoideos en vista del éxito de la producción de múltiples folículos productores de estrógenos que generaron ovocitos fecundables en una mujer con carencia del IGF-I tratada

con gonadotropinas¹⁶⁸. Los factores de crecimiento asumen una función importante, aunque quizá no esencial, como agentes facilitadores. Sin embargo, el éxito en la gestación de una mujer con carencia de IGF-I puede indicar la mayor relevancia del IGF-II.

RESUMEN — Acontecimientos en el folículo ovárico de los primates:

1. La FSH tiene actividades múltiples en las células de la granulosa, estimulando la aromatización de los andrógenos a estrógenos, incrementando el contenido de receptores de FSH y LH en las células de la granulosa, estimulando la proliferación de las células de la granulosa y produciendo factores autocrinos-paracrinos, especialmente activina e inhibina.
2. En la granulosa de la fase folicular temprana, la activina aumenta las actividades de la FSH: expresión de los receptores de FSH, aromatización, producción de activina e inhibina y expresión de los receptores de LH. En la teca, la activina inhibe la producción de andrógenos, permitiendo la aparición de un microambiente estrogénico.
3. En un momento tardío de fase folicular, la inhibina potencia la estimulación de la síntesis de los andrógenos por la FSH en la teca a fin de facilitar un sustrato para la aromatización a estrógenos en la granulosa, proporcionando la gran cantidad de estrógenos necesaria para las acciones foliculares locales y para desencadenar el pico de LH.
4. La inhibina B es secretada por las células de la granulosa a la circulación, donde actúa de un modo endocrino clásico para suprimir la secreción de FSH por la hipófisis, un mecanismo importante para garantizar el dominio de un único folículo.
5. Con la aparición de los receptores de LH, la producción de inhibina se mantiene en tanto pasa al control de la LH.
6. Avanzada la fase folicular, la maduración folicular final para proporcionar el grado más favorable de esteroidogénesis y un ovocito con la mejor viabilidad requiere la presencia de un nivel umbral de LH.
7. Todas las funciones están reguladas por una serie de factores de crecimiento, y el IGF-II puede ser especialmente importante.

Folículo preovulatorio

Las células de la granulosa en el folículo preovulatorio aumentan de tamaño y adquieren inclusiones lipídicas mientras la teca se vacuoliza y adquiere una rica vascularización, lo que confiere al folículo preovulatorio un aspecto hiperémico. El ovocito prosigue con la meiosis, aproximándose al final de su división reductora.

Cuando se acerca la madurez, el folículo preovulatorio produce cantidades cada vez mayores de estrógenos. Durante la fase folicular tardía, los estrógenos aumentan primero lentamente y después con rapidez hasta alcanzar un pico aproximadamente en las 24-36 h previas a la ovulación²⁰⁹. El pico de LH se inicia cuando se alcanzan las concentraciones máximas de estradiol²¹⁰. Al facilitar el estímulo ovulatorio al folículo seleccionado, el pico de LH sella el destino de los folículos restantes, con su inferior contenido de estrógenos y FSH, aumentando aun más la superioridad androgénica.

Actuando a través de sus propios receptores, la LH promueve la luteinización de la granulosa en el folículo dominante, con el resultado de la producción de progesterona. Los receptores de la LH, una vez expresados, inhiben el ulterior crecimiento celular y centran la energía de la célula en la esteroidogénesis (acciones potenciadas por los IGF)²¹¹. Puede detectarse un aumento de la progesterona en el retorno venoso del ovario portador del folículo preovulatorio ya en el día 10 del ciclo⁷⁶. Este incremento pequeño, aunque significativo, de la producción de progesterona en el período preovulatorio tiene una inmensa importancia fisiológica. Antes de la aparición de esta progesterona folicular, la concentración circulante de progesterona procede de la glándula suprarrenal²¹².

Los receptores de progesterona empiezan a aparecer en las células de la granulosa del folículo dominante en el período preovulatorio⁸⁷. Según la idea tradicional, los receptores de progesterona se expresan en respuesta a los estrógenos a través de un mecanismo mediado por los receptores estrogénicos; sin embargo, esto no es así. Los datos experimentales observados en monas han demostrado que la LH estimula la expresión de receptores de progesterona en las células de la granulosa²¹³. Datos *in vitro* con células humanas sugieren que la progesterona preovulatoria y la expresión de los receptores de progesterona inhiben directamente la mitosis de las células de la granulosa, lo que probablemente explique la limitación de la proliferación de las células de la granulosa a medida que adquieren receptores de LH²¹⁴.

La progesterona altera la respuesta de retroalimentación positiva a los estrógenos de un modo dependiente tanto del tiempo como de la dosis. Cuando se introduce tras una adecuada sensibilización estrogénica, la progesterona facilita la retroalimentación positiva, en una acción directa sobre la hipófisis, y en presencia de concentraciones de estradiol por debajo del umbral, puede inducir un pico de LH

característico^{215,216}, lo que explica el sorprendente inicio de la ovulación observado ocasionalmente en una mujer amenorreica que no ovula cuando se somete a una prueba de provocación con progestágenos. Cuando se administra antes del estímulo estrogénico o en dosis altas (alcanzando una concentración plasmática superior a 2 ng/ml), la progesterona bloquea el pico de LH de la mitad del ciclo.

Las concentraciones adecuadamente bajas de progesterona derivadas del folículo en maduración contribuyen a la sincronización exacta del pico de la mitad del ciclo. Además de su acción facilitadora sobre la LH, la progesterona en la mitad del ciclo es significativamente responsable del pico de FSH²¹⁶. Esta acción de la progesterona puede considerarse como un paso más para garantizar la acción completa de la FSH sobre el folículo, asegurando especialmente que en la capa de la granulosa haya una dotación completa de receptores de LH. En determinadas situaciones experimentales, el incremento del estradiol aislado puede inducir picos simultáneos de LH y FSH, lo que indica que la progesterona ciertamente potencia el efecto del estradiol, aunque puede que no ocurra de manera obligada²¹⁷. Sin embargo, el bloqueo de la síntesis o la actividad de la progesterona en la mitad del ciclo en la mona alteró el proceso ovulatorio y la luteinización²¹⁸. Estas acciones de los estrógenos y la progesterona requieren la presencia y la acción continua de la GnRH.

El período preovulatorio se asocia a una elevación de las concentraciones plasmáticas de 17 α -hidroxiprogesterona. Este esteroide no parece desempeñar ninguna función en la regulación del ciclo y su aparición en la sangre representa simplemente la secreción de un producto intermedio. Sin embargo, como tal, señala la estimulación del P450_{scc} y P450_{c17} por la LH, una importante actividad enzimática para la producción de andrógenos por la teca, el sustrato para los estrógenos de la granulosa. Tras la ovulación, algunas de las células de la teca se luteinizan como parte del cuerpo lúteo y pierden la capacidad para expresar P450_{c17}. Otras células de la teca luteinizadas conservan la actividad P450_{c17} y se cree que continúan produciendo andrógenos para su aromatización a estrógenos.

Cuando los folículos menores no logran alcanzar la madurez total y sufren atresia, las células de la teca vuelven a su origen como componentes del tejido del estroma, conservando, sin embargo, una capacidad para responder a la LH con la actividad P450 y la producción de esteroides. Como los productos del tejido tecal son andrógenos, el incremento del tejido del estroma en la fase folicular tardía se asocia a un aumento de las concentraciones plasmáticas periféricas de andrógenos en la mitad del ciclo, un incremento del 15% de la androstenodiona y del 20% de la testosterona²¹⁹. Esta respuesta está potenciada por la elevación de la inhibina, que, según se sabe, aumenta la producción de andrógenos en las células tecales estimulada por la LH.

La producción de andrógenos en este estadio del ciclo puede servir a dos propósitos: 1) una función local en el seno del ovario para potenciar el proceso de atresia, y 2) un efecto sistémico para estimular la libido.

Los andrógenos intraováricos aceleran la muerte de las células de la granulosa y la atresia folicular. El mecanismo específico de esta acción no está claro, aunque es tentador sospechar una interferencia en los estrógenos y los factores autocrinos-paracrinos para potenciar la actividad de la FSH. Por lo tanto, los andrógenos pueden desempeñar una función reguladora para garantizar que sólo el folículo dominante alcance el punto de ovulación.

Se sabe que los andrógenos pueden estimular la libido. Si la elevación androgénica de la mitad del ciclo influye en la libido, entonces un incremento de la actividad sexual debería coincidir con dicha elevación. Los estudios iniciales no pudieron demostrar un patrón constante de frecuencia coital en mujeres por el efecto de iniciación por la pareja sexual masculina. Si sólo se estudia la conducta sexual iniciada por la mujer, se observa un pico de actividad sexual comenzada por la mujer durante la fase ovulatoria del ciclo²²⁰. Asimismo, se ha observado un incremento de la frecuencia coital de parejas casadas en el momento de la ovulación²²¹. Por lo tanto, la elevación androgénica de la mitad del ciclo puede servir para aumentar la actividad sexual en el momento en que la probabilidad de gestación es más elevada.

RESUMEN — Acontecimientos en el folículo preovulatorio:

1. La producción de estrógenos resulta suficiente para alcanzar y mantener las concentraciones límite periféricas de estradiol necesarias para inducir el pico de LH.
2. Actuando a través de sus receptores, la LH inicia la luteinización y la producción de progesterona en la capa de la granulosa.
3. La elevación preovulatoria de progesterona facilita la retroalimentación positiva de los estrógenos y puede ser necesaria para inducir el pico de FSH de la mitad del ciclo.
4. Se produce un incremento de los andrógenos en la mitad del ciclo, derivado del tejido tecal de los folículos menores que fracasan.

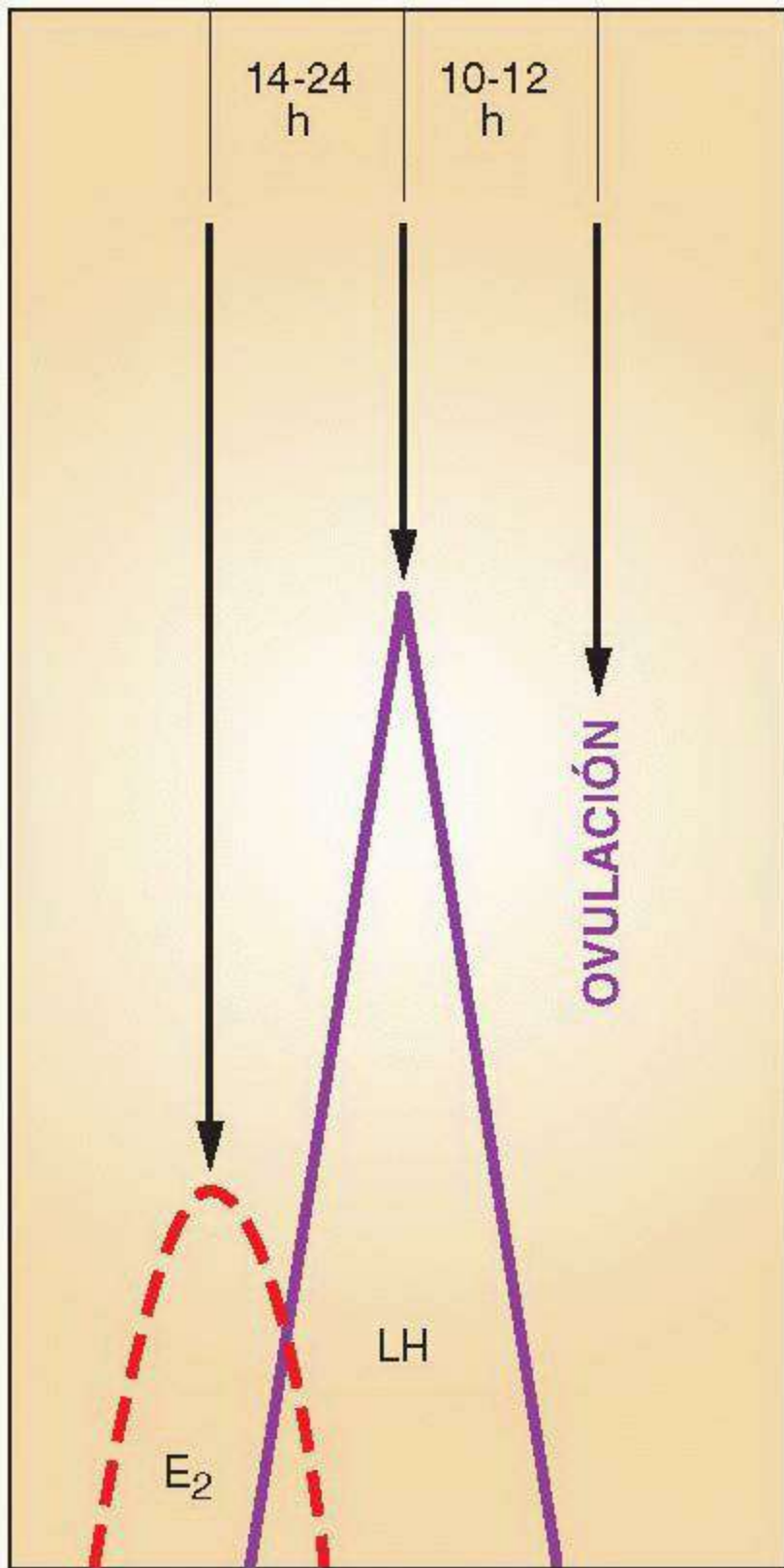
Volver al principio

Ovulación

El folículo preovulatorio, mediante la elaboración de estradiol, se proporciona su propio estímulo ovulatorio. Existe una considerable variación de la secuencia de un ciclo a otro, incluso en una misma mujer. Un cálculo razonable y preciso sitúa la ovulación aproximadamente unas 10-12 h después del pico de LH y 24-36 h después de que se alcanzan las concentraciones máximas de estradiol^{209,222}. El inicio del pico de LH es el indicador más fiable de la ovulación inminente, que se produce 34-36 h antes de la rotura del folículo²²³. Debe mantenerse una concentración liminar de LH al menos durante 14-27 h para permitir la maduración completa del ovocito²²⁴. Habitualmente, el pico de LH dura 48-50 h²²³.

Gracias a la cuidadosa secuenciación de los programas de fecundación *in vitro*, disponemos de datos interesantes²²⁵. El pico de LH tiende a producirse aproximadamente a las 03:00 a.m., empezando entre la medianoche y las 08:00 a.m. casi en dos tercios de las mujeres⁹⁸. La ovulación se produce principalmente por la mañana durante la primavera, y sobre todo por la tarde en otoño e invierno. De julio a febrero en el hemisferio norte, aproximadamente el 90 % de las mujeres ovula entre las 16:00 y las 19:00 p.m.; en primavera, el 50 % de las mujeres ovula entre la medianoche y las 11:00 a.m.

En la mayoría de estudios se ha concluido que la ovulación se produce con mayor frecuencia (aproximadamente el 55 % del tiempo) en el ovario derecho en comparación con el izquierdo, y los ovocitos del ovario derecho tienen mayor potencial de gestación²²⁶. El lado de la ovulación no afecta a las características del ciclo, aunque los ciclos con fases foliculares cortas tienden a ir seguidos de ovulación contralateral, y la ovulación se produce aleatoriamente después de los ciclos con una fase folicular larga^{227,228}. La ovulación alternante entre los dos ovarios predomina en las mujeres jóvenes, pero después de los 30 años, las ovulaciones se producen con más frecuencia en un mismo ovario; sin embargo, durante los años fértiles, se producen más ovulaciones en el ovario derecho²²⁹. La ovulación contralateral favorece la gestación más que la ovulación homolateral, y esta última aumenta con la edad y a medida que se reduce la fecundidad²²⁹.



Herramientas de imágenes

El pico de gonadotropinas estimula numerosos acontecimientos que culminan con la ovulación, la liberación física del ovocito y su cúmulo de células de la granulosa²³⁰. No se trata de un acontecimiento explosivo; por lo tanto, debe producirse una compleja serie de

transformaciones que provocan la maduración final del ovocito y la descomposición de la capa de colágeno de la pared folicular²³¹.

El pico de LH inicia la continuación de la meiosis en el ovocito (la meiosis no se completa hasta después de penetrar el espermatozoide y liberarse el segundo cuerpo polar), la luteinización de las células de la granulosa y la producción de progesterona, la expansión del cúmulo y la síntesis de prostaglandinas y otros eicosanoides esenciales para la rotura del foliculo. Factores locales evitan la maduración prematura del ovocito y la luteinización.

Inmediatamente antes de la ovulación, en el interior del foliculo se produce un aumento del AMP cíclico inducido por la LH. El AMP cíclico es transferido desde las células de la granulosa hasta el ovocito a través de uniones intercelulares comunicantes, y de ese modo se produce una reducción del AMP cíclico cuando la LH provoca una rotura de las uniones comunicantes. Esto causa una disminución de la acción inhibitoria local del inhibidor de la maduración del ovocito (OMI) y el inhibidor de la luteinización (LI). El LI puede ser la endotelina 1, un producto de las células endoteliales vasculares¹⁹⁰. El OMI se origina de las células de la granulosa y su actividad depende de un cúmulo ovárico intacto. La activina producida localmente inhibe la producción de testosterona por las células lúteas, proporcionando otro medio para evitar la luteinización prematura^{232,233}. La propagación de los cambios inducidos por la LH a través del foliculo depende de los factores de crecimiento y sus receptores, especialmente los miembros de la familia similar al factor de crecimiento epidérmico, específicamente los factores inducidos por la LH llamados anfirregulina, epirregulina y β -celulina²³⁴. La alteración de esta trayectoria interfiere con la reanudación de la meiosis y la ovulación.

Se dispone de datos abundantes acerca del control que el ovocito ejerce sobre las funciones de la granulosa, que afectan tanto al metabolismo como a la proliferación mediante la secreción de proteínas en la familia del factor de crecimiento transformador β ^{49,235-238}. En esas proteínas se incluyen la inhibina, la activina, la AMH, las proteínas morfogénicas óseas (BMP) y GDF-9, que deben ser secretadas en sus formas activas después del procesamiento de las proteínas precursoras por parte de proteasas. La producción de las proteínas activas está regulada por una interacción de las proteínas señalizadoras desde el ovocito y las células de la granulosa, determinada por la respuesta cambiante a la FSH a medida que los componentes del foliculo ovárico se desarrollan y diferencian²³⁹. La diferenciación y el mantenimiento de las células del cúmulo desde las células de la granulosa preantral son conducidas por el ovocito^{240,241}.

El cúmulo ovárico difiere de otras células de la granulosa, carece de receptores de LH y no produce progesterona; la expresión de receptores de LH inducida por la FSH está suprimida en las células de la granulosa contiguas por el ovocito. El ovocito permite que las células del cúmulo respondan a los cambios físicos y bioquímicos inducidos por las gonadotropinas inmediatamente antes de la ovulación. Los factores locales que evitan la maduración prematura del ovocito y la luteinización probablemente están bajo el control del ovocito. Un mediador de este sistema de control es el óxido nítrico, que mantiene el sistema de comunicación de uniones intercelulares comunicantes²⁴². El óxido nítrico resiste la reanudación de la meiosis del ovocito inducida por la LH y la rotura de la red de uniones intracelulares comunicantes, hasta que el pico masivo de LH vence esa resistencia y se interrumpe la comunicación entre el ovocito y las células foliculares.

Con el pico de LH, las concentraciones de progesterona en el foliculo siguen aumentando hasta el momento de la ovulación. El aumento progresivo de la progesterona puede actuar para terminar el pico de LH, pues se ejerce una retroalimentación negativa con concentraciones más elevadas. Además de sus efectos centrales, la progesterona aumenta la distensibilidad de la pared del foliculo. Es necesario un cambio de las propiedades elásticas de la pared folicular para explicar el rápido incremento del líquido folicular, que se produce inmediatamente antes de la ovulación, sin acompañarse de ningún cambio significativo en la presión intrafolicular. El escape del óvulo se asocia a cambios degenerativos del colágeno de la pared folicular de modo que, inmediatamente antes de la ovulación, la pared folicular se adelgaza y estira. La FSH, la LH y la progesterona estimulan la actividad de enzimas proteolíticas, lo que provoca la digestión del colágeno en la pared folicular y un aumento de la distensibilidad. El pico de gonadotropinas también libera histamina, y ésta puede inducir en solitario la ovulación en algunos modelos experimentales.

Las enzimas proteolíticas se activan en una secuencia metódica²⁴³. Las células de la granulosa y de la teca producen activador del plasminógeno en respuesta al pico de gonadotropinas. El plasminógeno es activado por cualquiera de dos activadores del plasminógeno: activador del plasminógeno de tipo tisular y activador del plasminógeno de tipo urocinasa. Estos activadores están codificados por genes independientes y también están regulados por inhibidores.

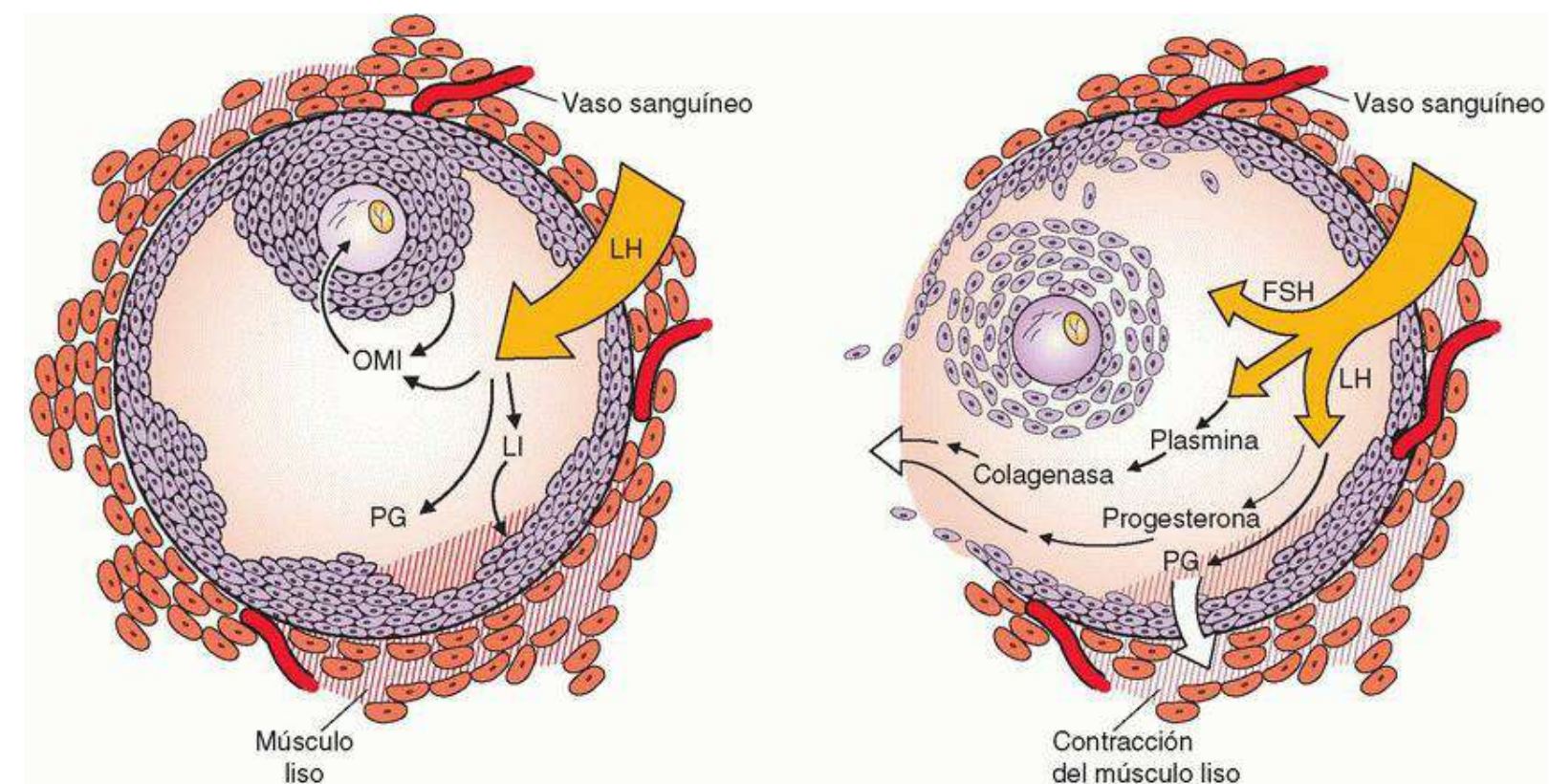
Los activadores del plasminógeno producidos por las células de la granulosa activan el plasminógeno en el líquido folicular para generar plasmina. La plasmina, a su vez, genera colagenasa activa para romper la pared folicular. En modelos murinos, la síntesis del activador del plasminógeno se desencadena por la estimulación de la LH (así como los factores de crecimiento y la FSH), mientras que la síntesis del inhibidor del plasminógeno se reduce²⁴⁴. Por lo tanto, antes y después de la ovulación, la actividad del inhibidor es alta, pero en el momento de la ovulación, la actividad del activador es elevada y la de los inhibidores alcanza su valor más bajo. Es necesaria la regulación molecular de estos factores para la coordinación que conduce a la ovulación. La síntesis del activador del plasminógeno en las

células de la granulosa está expresada sólo en el adecuado estadio preovulatorio en respuesta a la LH. El sistema del inhibidor, que es muy activo en las células de la teca e intersticiales, evita la activación inadecuada del plasminógeno y la desestructuración de los folículos en crecimiento. Se ha demostrado que el sistema inhibidor se encuentra en las células de la granulosa humana y en el líquido folicular preovulatorio, y que responde a sustancias paracrinias, el factor de crecimiento epidérmico y la interleucina $1\beta^{245-247}$. El movimiento del folículo destinado a ovular hacia la superficie del ovario es importante porque la superficie expuesta del folículo es ahora proclive a la rotura al separarse de las células en las que el sistema inhibidor del plasminógeno es abundante. La ovulación es el resultado de la digestión proteolítica del vértice folicular, un punto denominado estigma. En este proceso, también intervienen las enzimas metaloproteinasas de la matriz y sus inhibidores endógenos, los inhibidores tisulares de las metaloproteinasas (TIMP), aumentados en respuesta a la LH y la progesterona²⁴⁸.

En la rata, el gen que codifica el activador del plasminógeno contiene una región promotora que posee varias secuencias para factores de transcripción conocidos, como el elemento sensible al AMP cíclico (CRE). La activación de este CRE (en la que interviene la proteína fijadora de CRE) requiere la estimulación de la FSH. Por tanto, ambas gonadotropinas parecen participar en este proceso. Estudios realizados en monas indican que la activación del activador del plasminógeno está mediada por la prostaglandina E_2^{249} .

Las prostaglandinas E_2 y $F_{2\alpha}$, pero fundamentalmente la prostaglandina E_2 , y otros eicosanoides (especialmente, HETE, ácidos hidroxieicosatetraenoicos) aumentan notablemente en el líquido folicular preovulatorio en respuesta al pico de LH, alcanzando una concentración máxima en la ovulación²⁵⁰⁻²⁵². La síntesis de prostaglandinas está estimulada por la interleucina 1α , lo que implica a esta citocina en la ovulación²⁵³. La inhibición por la ciclooxigenasa 2 (COX-2) de la síntesis de estos productos del ácido araquidónico bloquea la rotura folicular sin afectar a los demás procesos de luteinización, y maduración del ovocito inducidos por la LH²⁵⁴⁻²⁵⁶.

Las prostaglandinas actúan para liberar enzimas proteolíticas en el interior de la pared folicular, y los HETE pueden promover la angiogénesis y la hiperemia (una respuesta de tipo inflamatorio)^{249,252,257}. Tanto la LH como la PGE_2 activan la vía de señalización del tipo del factor de crecimiento epidérmico que conduce a la expansión del cúmulo y la reanudación de la meiosis del ovocito²⁵⁸. Las prostaglandinas también pueden contraer las células del músculo liso identificadas en el ovario, con lo que contribuyen a la extrusión del ovocito-masa de células del cúmulo. ***Esta función ovuladora de las prostaglandinas está tan bien demostrada que debería aconsejarse a las pacientes con esterilidad que no tomaran fármacos que inhiben la síntesis de prostaglandinas***^{256,259,260}.



Herramientas de imágenes

Un gran número de leucocitos entra en el folículo antes de la ovulación. Los neutrófilos constituyen una característica destacada en el

compartimento de la teca de los folículos antrales sanos y atrésicos²⁶¹. La acumulación de leucocitos está mediada por mecanismos quimiotácticos del sistema de interleucinas²⁶². Sin embargo, la ovulación no depende de esas células inmunitarias invasoras para la expresión de la respuesta pseudoinflamatoria asociada. Las células de los folículos ováricos por sí mismas, en respuesta a la LH, expresan los genes que participan en las respuestas inmunitarias, causando así la liberación del hospedador de productos que afectan a las reacciones celulares asociadas a la ovulación y al proceso de remodelación que conduce al cuerpo lúteo²⁶³.

Las concentraciones de estradiol descienden a medida que la LH alcanza su máximo, lo que puede ser una consecuencia de la regulación a la baja de la LH sobre sus propios receptores en el folículo. El tejido tecal derivado de los folículos antrales sanos presenta una notable inhibición de la esteroidogénesis cuando se expone a elevadas concentraciones de LH, mientras que la exposición a una concentración baja estimula la producción de esteroides. Las bajas concentraciones de progesterona a mitad del ciclo ejercen un efecto inhibitor sobre la ulterior multiplicación de las células de la granulosa, y el descenso de los estrógenos puede reflejar también esta función folicular local de la progesterona. Finalmente, los estrógenos pueden ejercer un efecto inhibitor sobre P450c17, una acción directa en el gen que no está mediada por receptores.

Las células de la granulosa unidas a la membrana basal que rodean el folículo se convierten en células lúteas. Las células de la granulosa del cúmulo se unen al ovocito. En la ratona, las células del cúmulo están metabólicamente vinculadas al ovocito y responden al pico de FSH con la secreción de ácido hialurónico, que dispersa dichas células antes de la ovulación. Esta respuesta de ácido hialurónico depende del mantenimiento del vínculo con el ovocito, lo que indica la secreción de un factor de soporte. El ovocito secreta también factores que promueven la proliferación de las células de la granulosa y mantienen la organización estructural del folículo¹⁶⁴. La proliferación de las células del cúmulo es inhibida por la FSH, mientras que la FSH estimula la proliferación de las células de la granulosa murales, con el soporte de un factor o factores ovocitarios.

El pico de FSH, que depende en parte y quizá totalmente de la elevación preovulatoria de progesterona, tiene diversas funciones. La producción de activador del plasminógeno es sensible a la FSH y también a la LH. La expansión y dispersión de las células del cúmulo permite al ovocitomas de células del cúmulo flotar libremente en el líquido antral inmediatamente antes de la rotura del folículo. El proceso implica el depósito de una matriz de ácido hialurónico, cuya síntesis está estimulada por la FSH. Finalmente, un adecuado pico de FSH garantiza un apropiado complemento de receptores de la LH en la capa de la granulosa. Hay que destacar que se observa una fase lútea corta o insuficiente en ciclos en los que las concentraciones de FSH son bajas o se suprimen selectivamente en cualquier momento durante la fase folicular.

Se desconoce el mecanismo que suprime el pico de LH. En unas horas tras la elevación de la LH, se produce un descenso brusco de los estrógenos circulantes. La disminución de la LH puede deberse a una pérdida de la acción estimuladora positiva del estradiol o a una retroalimentación negativa creciente de la progesterona. El descenso brusco de las concentraciones de LH también puede reflejar un agotamiento del contenido hipofisario de LH por la regulación a la baja de los receptores de GnRH, bien por alteraciones de la frecuencia de los pulsos de GnRH, bien por cambios de las concentraciones de esteroides^{265,266}. La LH también puede estar controlada por una retroalimentación negativa «corta» de la LH sobre el hipotálamo. Se ha demostrado la supresión directa de la producción de hormonas liberadoras hipotalámicas por la LH. Sin embargo, en la oveja, el pico de LH finaliza antes de que las señales de la GnRH empiecen a disminuir²⁶⁷. Se ha indicado otra posibilidad, el denominado factor inhibitor del pico de gonadotropinas (GnSIF), que se origina en el ovario^{268,269}. El GnSIF se produce en las células de la granulosa bajo el control de la FSH y alcanza una concentración máxima en la circulación en la mitad de la fase folicular. Se cree que su función principal es la prevención de la luteinización prematura. Es probable que una combinación de todas estas influencias ocasione el rápido descenso de la secreción de gonadotropinas.

Las múltiples contribuciones de la progesterona a la ovulación se ponen de relieve por los resultados de experimentos en las monas. La inhibición de la esteroidogénesis en la mitad del ciclo evitó la ovulación, pero no la reanudación de la meiosis del ovocito²¹⁸. La administración de un agonista de los progestágenos a este modelo experimental restableció la ovulación. Las ratonas portadoras del inactivador del gen receptor de la progesterona no presentaron ovulación, aunque no se impidió la maduración del ovocito y la luteinización^{270,271}. Estos experimentos indican que el receptor A de la progesterona es la isoforma esencial para la ovulación normal.

Un pico adecuado de gonadotropinas no garantiza la ovulación. El folículo debe estar en el adecuado estadio madurativo para responder al estímulo ovulador. En el ciclo normal, la liberación de gonadotropinas y la maduración final del folículo coinciden porque la secuencia del pico de gonadotropinas está controlada por la concentración de estradiol, que, a su vez, está en función del crecimiento y la maduración foliculares. Por lo tanto, la liberación de gonadotropinas y la madurez morfológica suelen estar coordinadas y acopladas cronológicamente. En la mayoría de los ciclos humanos, las relaciones de retroalimentación necesarias en este sistema permiten que sólo un folículo alcance el punto de ovulación. Los partos múltiples no idénticos pueden reflejar, en parte, la probabilidad aleatoria estadística de que más de un folículo cumpla todos los requisitos para la ovulación.

RESUMEN — Acontecimientos ovulatorios fundamentales:

1. El pico de LH inicia la continuación de la meiosis en el ovocito, la luteinización de la granulosa, y la síntesis de progesterona y prostaglandinas en el seno del folículo.
2. La progesterona potencia la actividad de enzimas proteolíticas responsables, junto con la prostaglandina, de la digestión y rotura de la pared folicular.
3. La elevación de la FSH a mitad del ciclo influida por la progesterona sirve para liberar el ovocito de las uniones foliculares, convertir el plasminógeno en la enzima proteolítica plasmina y garantizar que hay suficientes receptores de la LH para permitir una fase lútea normal y adecuada.

Volver al principio

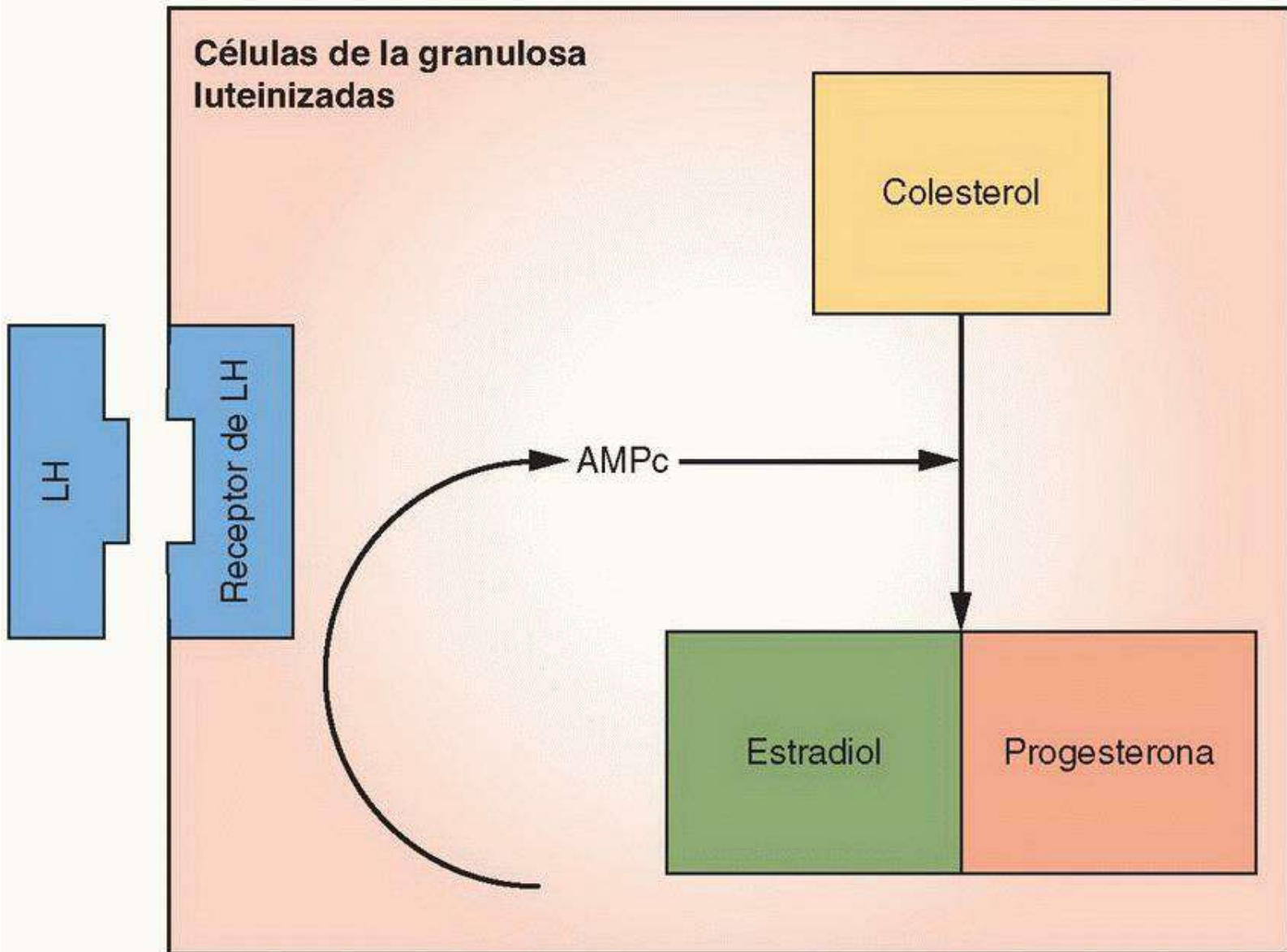
Fase lútea

Antes de la rotura del folículo y la liberación del óvulo, las células de la granulosa empiezan a aumentar de tamaño y adoptan un aspecto vacuolado característico asociado a la acumulación de un pigmento amarillo, la luteína, que presta su nombre al proceso de luteinización y a la subunidad anatómica, el cuerpo lúteo. Durante los 3 primeros días después de la ovulación, las células de la granulosa siguen aumentando de tamaño. Además, las células luteínicas tecales pueden diferenciarse de la teca y el estroma circundantes para convertirse en parte del cuerpo lúteo. La disolución de la lámina basal y la rápida vascularización y luteinización dificultan la distinción del origen de las células específicas.

Los capilares empiezan a penetrar en la capa de la granulosa tras el cese del pico de LH, alcanzan la cavidad central y a menudo la llenan de sangre²⁷². La angiogénesis es una característica importante del proceso de luteinización, una respuesta a la LH que está mediada por factores de crecimiento como el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y las angiopoyetinas producidas en las células de la granulosa luteinizadas^{173,174,273}. Al principio de la fase lútea, la angiogénesis se acompaña de un incremento de la expresión del VEGF, con la estabilización del crecimiento vascular que se mantiene por la unión de la angiopoyetina 1 al receptor endotelial Tie 2^{177,274}. Con la regresión del cuerpo lúteo, las expresiones del VEGF y la angiopoyetina 1 se reducen, lo que permite una mayor ocupación del receptor Tie 2 por la angiopoyetina 2, provocando así el colapso vascular que acompaña a la luteólisis.

Hacia el día 8 o 9 tras la ovulación, se alcanza un pico de vascularización, asociado a concentraciones plasmáticas máximas de progesterona y estradiol. El cuerpo lúteo posee uno de los máximos flujos sanguíneos por unidad de masa en todo el organismo. En ocasiones, este crecimiento interno de vasos y hemorragia provocará una hemorragia incontrolada y una urgencia quirúrgica que puede presentarse en cualquier momento durante la fase lútea. De hecho, existe un significativo riesgo clínico en mujeres anticoaguladas; dichas mujeres deberían recibir tratamiento para evitar la ovulación.

Para una función lútea normal, es necesario un desarrollo folicular preovulatorio óptimo. La inhibición de la FSH durante la fase folicular se asocia a unas concentraciones preovulatorias inferiores de estradiol, una depresión de la producción de progesterona durante la mitad de la fase lútea y una reducción de la masa de células lúteas²⁷⁵. Los datos experimentales respaldan el concepto de que la acumulación de los receptores de LH durante la fase folicular predetermina el grado de luteinización y la ulterior capacidad funcional del cuerpo lúteo. La adecuada conversión de la granulosa avascular de la fase folicular en tejido lúteo vascularizado también es importante. Como la producción de esteroides depende del transporte de colesterol por las lipoproteínas de baja densidad (LDL), la vascularización de la capa de la granulosa es esencial para que el colesterol LDL alcance las células lúteas con el fin de facilitar suficiente sustrato para la producción de progesterona. Uno de los cometidos importantes de la LH es regular la unión al receptor de LDL, la interiorización y el procesamiento posreceptor; la inducción de la expresión de los receptores de las LDL se produce en las células de la granulosa durante las etapas iniciales de la luteinización en respuesta al pico de la LH en la mitad del ciclo^{276,277}. Este mecanismo aporta colesterol a las mitocondrias para su utilización como unidades estructurales básicas en la esteroidogénesis.



Herramientas de imágenes

La vida y la capacidad esteroidogénica del cuerpo lúteo dependen de la secreción tónica continua de LH. Estudios realizados en mujeres hipofisectomizadas han demostrado que la función normal del cuerpo lúteo necesita la presencia continua de pequeñas cantidades de LH²⁷⁸. La dependencia del cuerpo lúteo de la LH está respaldada además por la rápida luteólisis que sigue a la administración de agonistas o antagonistas de la GnRH o de la retirada de la GnRH cuando se ha inducido la ovulación por la administración pulsátil de GnRH^{279,280}. No se dispone de pruebas de que otras hormonas luteótropas, como la prolactina, desempeñen alguna función en las primates durante el ciclo menstrual²⁸¹.

El cuerpo lúteo no es homogéneo. Al lado de las células lúteas, también se observan células endoteliales, leucocitos y fibroblastos. Las células no esteroidogénicas constituyen la mayor parte (alrededor del 70%) de la población celular total. Las células inmunitarias leucocíticas producen diversas citocinas, como la interleucina 1β y el factor de necrosis tumoral α ²⁸². Los diferentes leucocitos del cuerpo lúteo también son una rica fuente de enzimas citolíticas, prostaglandinas y factores de crecimiento que intervienen en la angiogénesis, la esteroidogénesis y la luteólisis.

El cuerpo lúteo es uno de los mejores ejemplos de comunicación e intercambio en biología. Por ejemplo, las células endoteliales contribuyen con sustancias vasoactivas y, a su vez, las células esteroidogénicas contribuyen con factores que influyen en la angiogénesis. La función armoniosa de este sistema está en proporción inversa con su complejidad.

Las células endoteliales constituyen aproximadamente el 35% de las células de un cuerpo lúteo maduro²⁸³. Como en otras localizaciones orgánicas, las células endoteliales participan en reacciones inmunitarias y en funciones endocrinas. Las células endoteliales son una fuente de endotelina 1, que se expresa en respuesta a variaciones del flujo sanguíneo, la presión arterial y la tensión de oxígeno. Los estudios han indicado que la endotelina 1 puede ser un mediador de la luteólisis^{284,285}. La inhibición del factor de crecimiento endotelial

vascular impide la angiogénesis lútea²⁸⁶.

Ni siquiera la población de las células lúteas es homogénea, ya que está compuesta al menos por dos tipos celulares distintos, células grandes y pequeñas²⁸⁷. Algunos creen que las células grandes derivan de las células de la granulosa, y las pequeñas, de la teca. Las células pequeñas son las más abundantes. A pesar de que la mayor parte de la esteroidogénesis se produce en las células grandes, las células pequeñas contienen los receptores de LH y GCh^{288,289}. La ausencia de receptores de LH/GCh en las células grandes, probablemente derivadas de las células de la granulosa que adquieren receptores de LH al final de la fase folicular, requiere una explicación. Tal vez las células grandes estén funcionando a máximo nivel con los receptores totalmente ocupados y funcionales, o quizá por la comunicación intercelular a través de las uniones intercelulares comunicantes, las células grandes no necesitan un soporte gonadotropínico directo. Por tanto, las células grandes pueden funcionar a un nivel elevado, bajo el control de factores reguladores que se originan en las células pequeñas en respuesta a las gonadotropinas. Además, la función global está influida por señales autocrinas-paracrinas de las células endoteliales e inmunitarias.

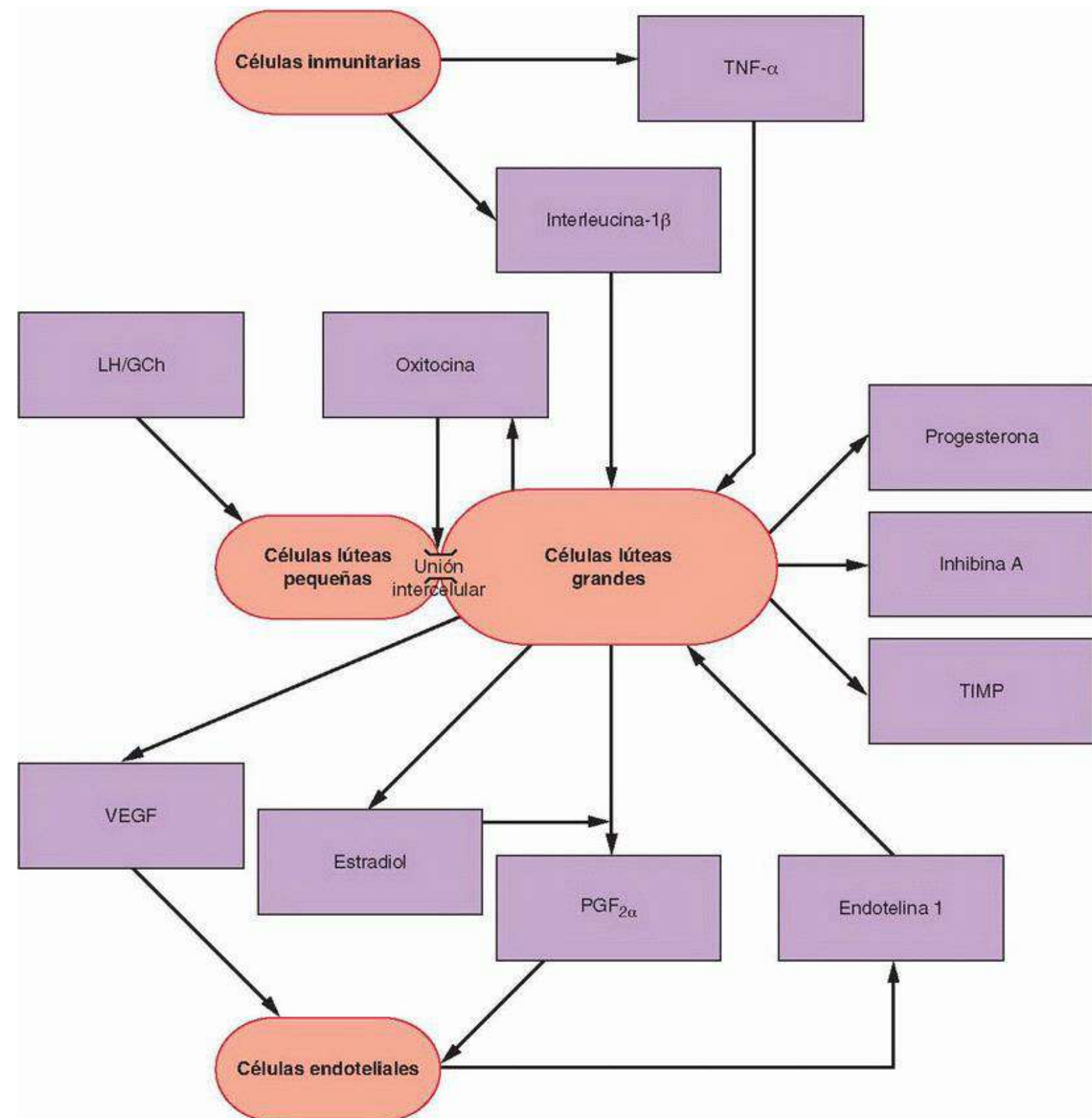
Las células lúteas grandes producen péptidos (oxitocina, relaxina, inhibina, GnRH, factores de crecimiento y prostaglandinas) y son más activas en la esteroidogénesis, con mayor actividad aromataza y mayor síntesis de progesterona que las células pequeñas^{290,291}. Las células de la granulosa humanas (ya en luteinización cuando se recuperan de pacientes sometidas a fecundación *in vitro*) contienen cantidades mínimas de ARNm de P450c17. Esto concuerda con la explicación de las dos células, que asigna la producción de andrógenos (y de P450c17) a las células derivadas de las células tecales. Con la luteinización, la expresión de StAR, P450scc y 3 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa aumenta notablemente como cabe esperar, para explicar el incremento de la producción de progesterona, y la expresión continua de estos factores esenciales necesita LH²⁹²⁻²⁹⁴. El sistema de la aromataza (P450arom), por supuesto, sigue estando activo en las células de la granulosa luteinizadas.

Las concentraciones de progesterona normalmente aumentan de manera pronunciada tras la ovulación, y alcanzan un máximo aproximadamente 8 días después del pico de LH. El inicio de un nuevo crecimiento folicular durante la fase lútea se inhibe además por las bajas concentraciones de gonadotropinas por la retroalimentación negativa de los estrógenos, la progesterona y la inhibina A. Con la aparición de los receptores de LH en las células de la granulosa del folículo dominante y el posterior desarrollo del folículo en cuerpo lúteo, la expresión de la inhibina pasa a estar bajo el control de la LH, y la expresión cambia de inhibina B a inhibina A^{125,288,295}. Las concentraciones circulantes de inhibina A aumentan al final de la fase folicular hasta alcanzar un nivel máximo hacia la mitad de la fase lútea^{33,126,187}. Por tanto, la inhibina A contribuye a la supresión de la FSH hasta las concentraciones más bajas durante la fase lútea y a los cambios de la transición lútea-folicular. Durante la fase lútea, se observa una ola de crecimiento de folículos pequeños, probablemente en respuesta al pico de FSH que se produce en la mitad del ciclo; no obstante, la inhibición de FSH en la fase lútea impide la aparición de un folículo grande y maduro^{296,297}.

La secreción de progesterona y estradiol durante la fase lútea es episódica y las variaciones se correlacionan estrechamente con los pulsos de la LH^{99,298}. A causa de esta secreción episódica, pueden observarse concentraciones relativamente bajas de progesterona en la mitad de la fase lútea que hay quien opina, de forma inapropiada, que son indicativas de una fase lútea inadecuada en el curso de fases lúteas totalmente normales. El cuerpo lúteo de los primates es único en cuanto a su producción de estrógeno; sin embargo, a diferencia de lo que ocurre durante la fase folicular, la síntesis de estrógenos en la fase lútea depende de la LH. En el interior del cuerpo lúteo, la progesterona actúa localmente para potenciar la luteinización de las células de la granulosa inducida por la LH, a fin de respaldar su propia síntesis estimulada por la LH e inhibir la apoptosis²⁹⁹⁻³⁰¹.

En el ciclo normal, el período desde el pico de LH de la mitad del ciclo hasta la menstruación siempre es de unos 14 días. A efectos prácticos, pueden considerarse normales las fases lúteas que duran entre 11 y 17 días³⁰². La incidencia de fases lúteas cortas es de un 5 % a un 6%. Se sabe que la variabilidad significativa de la duración del ciclo entre las mujeres se debe al número variable de días necesarios para el crecimiento y la maduración foliculares en la fase folicular. La fase lútea no puede prolongarse indefinidamente ni siquiera con la exposición progresivamente creciente a la LH, lo que indica que la destrucción del cuerpo lúteo se debe a un mecanismo luteolítico activo. El cuerpo lúteo degenera rápidamente 9-11 días después de la ovulación, y sigue sin conocerse el mecanismo de esta degeneración. En ciertas especies de mamíferos no primates, un factor luteolítico que se origina en el útero y que es estimulado por los estrógenos (la prostaglandina F_{2 α}) regula la vida del cuerpo lúteo. En el ciclo menstrual de los primates no se identificó un factor luteolítico evidente, y la extirpación del útero en esta especie no altera el ciclo ovárico. La regresión morfológica de las células lúteas puede estar inducida por el estradiol producido por el cuerpo lúteo³⁰³. La elevación prematura de las concentraciones circulantes de estradiol en la fase lútea temprana induce un rápido descenso de las concentraciones de progesterona. Las inyecciones directas de estradiol en el ovario portador del cuerpo lúteo inducen luteólisis, mientras que un tratamiento similar en el ovario contralateral no tiene ningún efecto³⁰⁴. Esta acción estrogénica puede estar mediada por el óxido nítrico. El óxido nítrico estimula la síntesis lútea de prostaglandinas y reduce la producción de progesterona³⁰⁵. El óxido nítrico y la GCh tienen acciones opuestas en el cuerpo lúteo

humano; el óxido nítrico se asocia a la apoptosis de las células lúteas³⁰⁶. La señal final de la luteólisis, sin embargo, es la prostaglandina $F_{2\alpha}$, producida en el seno del ovario en respuesta a los estrógenos lúteos sintetizados localmente^{304,307}. Estas relaciones están respaldadas por estudios genómicos que han definido los efectos de la prostaglandina $F_{2\alpha}$ y la GCh sobre la expresión génica³⁰⁸. La fase lútea inicial en los primates está dominada por la síntesis intralútea de la prostaglandina luteótroica, la PGE_2 ; avanzada la fase lútea, la síntesis intralútea de prostaglandina pasa a ser $PGF_{2\alpha}$ ²⁹¹.



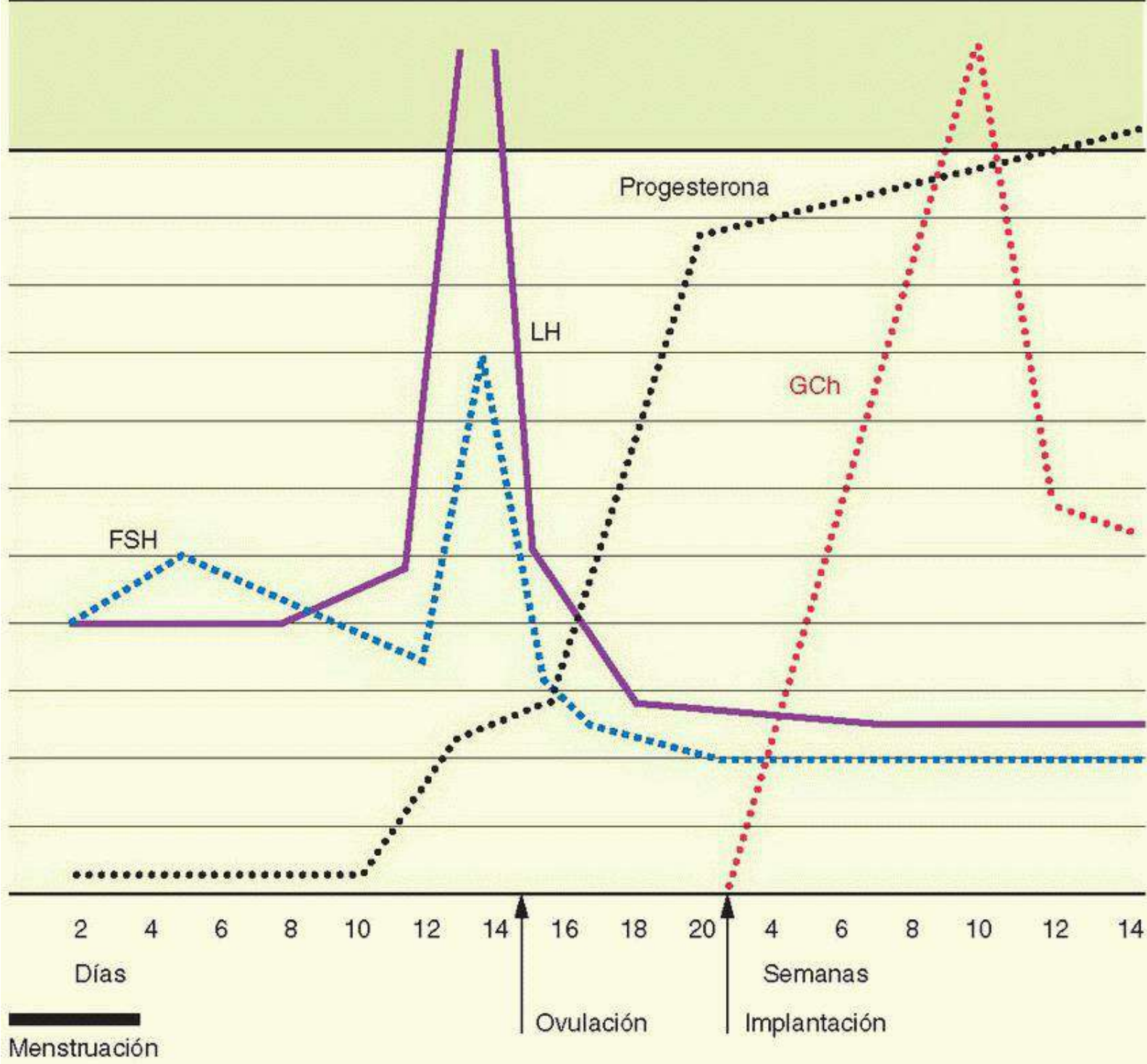
Existe otra posible función para los estrógenos generados por el cuerpo lúteo. Ante la conocida necesidad de estrógenos para la síntesis de receptores de progesterona en el endometrio, los estrógenos de la fase lútea pueden ser necesarios para permitir la transformación endometrial inducida por la progesterona tras la ovulación. Un contenido insuficiente de receptores de progesterona debido a una sensibilización estrogénica inadecuada del endometrio es un posible mecanismo adicional para la esterilidad o el aborto precoz, otra forma de insuficiencia de la fase lútea.

Los datos experimentales indican que el efecto luteolítico de la prostaglandina $F_{2\alpha}$ está mediado parcialmente por la endotelina 1^{284,285}. La prostaglandina $F_{2\alpha}$ estimula la síntesis de endotelina; la endotelina 1 inhibe la esteroidogénesis lútea y, a su vez, la endotelina 1 estimula la producción de prostaglandinas en las células lúteas³⁰⁹. Además, la endotelina 1 estimula la liberación del factor de necrosis tumoral α , un factor de crecimiento que induce apoptosis, y algunos miembros de la familia de factores de necrosis tumoral, incluyendo sus receptores, se expresan en el cuerpo lúteo, con un máximo en el momento de la luteólisis^{310,311}.

El cuerpo lúteo implica interacciones celulares que requieren contacto intercelular. Las uniones intercelulares comunicantes constituyen una característica destacada de las células lúteas, como en el folículo antes de la ovulación. Cuando los diversos tipos celulares del cuerpo lúteo se estudian en conjunto, el rendimiento difiere en comparación con los estudios de los tipos celulares individuales; la mayor esteroidogénesis se asemeja más a la función total del cuerpo lúteo³¹². Se cree que la comunicación y el intercambio de señales se producen a través de las estructuras de las uniones intercelulares comunicantes, lo que explica por qué las células pequeñas responden a la LH y a la GCh, aunque las células grandes son el principal asiento de la esteroidogénesis. La regulación del sistema de uniones intercelulares comunicantes está influida por la oxitocina, una función paracrina de la oxitocina en el cuerpo lúteo²⁵.

Cuando la ovulación está inducida por la administración de GnRH, se produce el final de la fase lútea normal a pesar de la ausencia de cambios del tratamiento, lo que va en contra de una variación de la LH como mecanismo luteolítico. Además, la afinidad de unión de los receptores de LH no varía durante la fase lútea; por lo tanto, el declive de la esteroidogénesis debe reflejar la desactivación del sistema (produciendo una resistencia del cuerpo lúteo a la LH), quizá a través del desacoplamiento del sistema de la adenilato ciclasa de la proteína G. Ello está avalado por estudios realizados en monas en los que la alteración de la frecuencia o la amplitud de los pulsos de LH no provocaron luteólisis³¹³.

En el proceso de la luteólisis intervienen enzimas proteolíticas, especialmente metaloproteinasas de la matriz (MMP). Estas enzimas se mantienen bajo control inhibitorio por los inhibidores tisulares de las metaloproteinasas (TIMP) secretados por las células lúteas esteroidogénicas, y como las concentraciones de TIMP no varían en el tejido lúteo hasta el final de la fase lútea, se cree que la luteólisis implica un incremento directo de la expresión de MMP. Una parte importante de la misión de rescate de la gonadotropina coriónica humana es evitar este aumento de la expresión de MMP³¹⁴. La GCh puede elevar la producción de TIMP, lo que, asimismo, podría inhibir la actividad de las MMP y la luteólisis³¹⁵. La fuente de las metaloproteinasas son las células fibroblásticas y, dado que los fibroblastos lúteos no contienen receptores de LH/GCh, la liberación de las metaloproteinasas depende de otras señales. Una señal de este tipo puede ser producida localmente por la activina A, que actúa sobre los fibroblastos para sintetizar y liberar las metaloproteinasas³¹⁶. La GCh producida durante un embarazo puede inhibir este sistema de activina A al aumentar las folistatinas, el glucopéptido que fija la activina. Además, el ovario humano contiene el sistema completo de la interleucina 1, lo que proporciona otra fuente de enzimas citolíticas.



Herramientas de imágenes

La supervivencia del cuerpo lúteo se prolonga por la aparición de un nuevo estímulo de intensidad rápidamente creciente, la GCh. Los blastocitos desarrollados en cultivos producen y secretan gonadotropina coriónica humana, a partir de los días 7 u 8 después de la fecundación³¹⁷. El ARN mensajero de la GCh puede encontrarse en embriones humanos de 6 a 8 células³¹⁸. Teniendo en cuenta que la etapa de 8 a 12 células se alcanza aproximadamente 3 días después de la fecundación, se cree que el embrión humano empieza a producir GCh antes de la implantación, cuando puede detectarse en la madre (unos 6 a 7 días después de la ovulación). El embrión es capaz, por lo tanto, de aceptar la señalización antes de la implantación, y pueden medirse concentraciones mayores de estradiol y progesterona en la circulación materna pueden medirse incluso antes de que la GCh materna pueda detectarse, posiblemente a causa de la estimulación del cuerpo lúteo por la GCh liberada directamente desde la cavidad uterina al ovario³¹⁹. La función del cuerpo lúteo es esencial durante las primeras 7 a 9 semanas del embarazo, y la degeneración del cuerpo lúteo al principio del embarazo puede precipitar un aborto³²⁰. Del mismo modo, las inyecciones de suero anti-GCh puede inducir el aborto precoz en los primates³²¹. El rescate del cuerpo lúteo por un embarazo precoz con la GCh se asocia al mantenimiento del sistema vascular (no al crecimiento de nuevos vasos), un proceso dependiente de los factores angiogénicos VEGF y angiopoyetina 2^{176,177,274,322}.

A diferencia del patrón bifásico demostrado por la concentración circulante de progesterona (reducción tras la ovulación y luego un nuevo pico más alto en la mitad de la fase lútea), las concentraciones de ARNm de las dos enzimas principales implicadas en la síntesis de progesterona (escisión de las cadenas laterales del colesterol y 3β -hidroxiesteroide deshidrogenasa) son máximas en el momento de la ovulación y descienden durante la fase lútea³²³. Esto indica que la vida del cuerpo lúteo se establece en el momento de la ovulación y que la regresión lútea es inevitable salvo que el cuerpo lúteo sea rescatado por la GCh de la gestación. **Por lo tanto, los primates han desarrollado un sistema que requiere el rescate del cuerpo lúteo, a diferencia de animales inferiores que utilizan un mecanismo que causa activamente la destrucción del cuerpo lúteo (luteólisis).**

RESUMEN — Acontecimientos de la fase lútea:

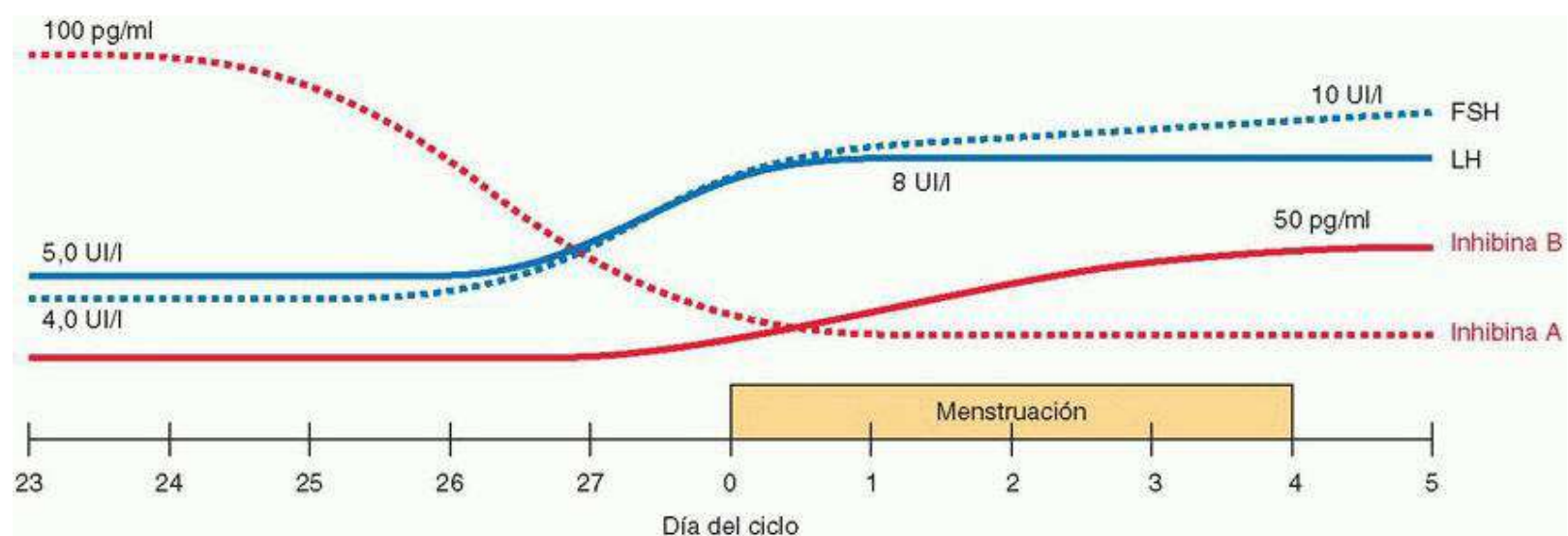
1. La función lútea normal requiere un desarrollo folicular preovulatorio óptimo (especialmente, una adecuada estimulación de la FSH) y un soporte tónico continuo de la LH.
2. La fase lútea inicial se caracteriza por la angiogénesis activa mediada por el VEGF. El crecimiento de nuevos vasos está controlado por la angiopoyetina 1 actuando a través de su receptor Tie 2 sobre las células endoteliales. La regresión del cuerpo lúteo se asocia a una reducción de la expresión de VEGF y angiopoyetina 1 y a un incremento de la actividad de la angiopoyetina 2.
3. La progesterona, el estradiol y la inhibina A actúan de manera central para suprimir las gonadotropinas y el nuevo crecimiento folicular.
4. La regresión del cuerpo lúteo puede implicar la acción luteolítica de su propia producción de estrógenos, mediada por una alteración de las concentraciones locales de prostaglandinas y que implica al óxido nítrico, a la endotelina y a otros factores.
5. Al principio de la gestación, la GCh rescata al cuerpo lúteo, manteniendo la función lútea hasta que está bien establecida la esteroidogénesis placentaria.

[Volver al principio](#)

Transición lútea-folicular

El intervalo que abarca desde el declive de la producción de estradiol y progesterona en la fase lútea tardía hasta la selección del folículo dominante es un momento crítico y decisivo, caracterizado por la aparición de la menstruación, aunque menos evidentes y muy importantes son los cambios hormonales que inician el ciclo siguiente. Los factores esenciales son la GnRH, la FSH, la LH, el estradiol, la progesterona y la inhibina.

Dada la importante función de las acciones mediadas por la FSH sobre las células de la granulosa, es adecuado que el reclutamiento de un nuevo folículo ovulante esté dirigido por un incremento selectivo de la FSH que se inicia aproximadamente 2 días antes de la aparición de la menstruación³²⁴⁻³²⁶. Con un bioanálisis sensible para la FSH, puede determinarse un incremento de la bioactividad de la FSH ya en la mitad de la fase lútea³⁴. Existen, al menos, dos variaciones influyentes cuyo resultado es este importante aumento de la FSH: una disminución de los esteroides lúteos y de la inhibina, y un cambio en la secreción pulsátil de GnRH.



Transición lútea-folicular

Herramientas de imágenes

La inhibina B, que se origina en las células de la granulosa del cuerpo lúteo y se encuentra bajo la regulación de la LH, alcanza un valor circulante mínimo en la mitad de la fase lútea¹⁸⁷. La inhibina A alcanza un pico en la fase lútea y, por tanto, puede contribuir a inhibir la secreción de la FSH por la hipófisis hasta las concentraciones más bajas alcanzadas durante un ciclo menstrual^{33,187}. El proceso de la luteólisis, cualquiera que sea el mecanismo, con la desaparición resultante del cuerpo lúteo, afecta a la secreción de inhibina A, así como a la esteroidogénesis. La administración de inhibina A a las monas suprime con eficacia la FSH circulante³²⁷. Así, se elimina una importante influencia supresora sobre la secreción de FSH de la adenohipófisis durante los últimos días de la fase lútea. La acción selectiva de la inhibina sobre la FSH (y no sobre la LH) es parcialmente responsable del mayor aumento de la FSH observado durante la transición lútea-folicular, en comparación con la variación de la LH. La administración de FSH recombinante (pura) a mujeres con déficit de gonadotropinas ha demostrado que el crecimiento temprano de los folículos requiere FSH y que la LH no es esencial durante este período del ciclo^{61,62}.

Las concentraciones de inhibina B empiezan a aumentar poco después del incremento de la FSH (una consecuencia de la secreción de inhibina por las células de la granulosa estimulada por la FSH) y alcanzan un pico unos 4 días después del máximo incremento de la FSH^{33,117,187}. Por lo tanto, la inhibición de la secreción de FSH durante la fase folicular es una acción ejercida por la inhibina B, mientras que la evitación de la inhibición de la FSH durante la transición lútea-folicular es, en parte, una respuesta a una decreciente secreción de inhibina A por el cuerpo lúteo.

Las concentraciones circulantes de activina aumentan antes de la ovulación hasta llegar a un máximo en la fase lútea; sin embargo, en la circulación, la activina A está fijada en gran proporción, y es dudoso que desempeñe una función endocrina^{147,187}. Sin embargo, es el momento adecuado para que la activina contribuya a la elevación de la FSH durante la transición lútea-folicular. La activina potencia la actividad de la GnRH y la folistatina la inhibe. Datos obtenidos *in vivo* e *in vitro* indican que la respuesta gonadotropínica a la GnRH requiere la actividad de la activina³²⁸. La activina actúa específicamente de forma sinérgica con la GnRH para estimular la expresión génica en la hipófisis para la subunidad β de la FSH³²⁹.

La elevación selectiva de la FSH también está influida significativamente por un cambio de la secreción pulsátil de GnRH, intensamente suprimida con anterioridad por las elevadas concentraciones de estradiol y progesterona de la fase lútea que ejercen una retroalimentación negativa sobre el hipotálamo^{103,330}. Se produce un incremento progresivo y rápido de los pulsos de GnRH (determinado por la medición de los pulsos de LH) durante la transición lútea-folicular¹⁰². Desde el pico de la mitad de la fase lútea hasta la menstruación, se observa un incremento de 4,5 veces de la frecuencia de los pulsos de LH (y probablemente de GnRH) desde unos 3 pulsos/24 h a 14 pulsos/24 h¹⁰². Durante este período, la concentración media de LH aumenta aproximadamente 2 veces, de una media de 4,8 a 8 UI/l. El incremento de FSH es, como se ha destacado, superior al de LH. La frecuencia de pulsos de FSH aumenta 3,5 veces desde la mitad de la fase lútea hasta el momento de la menstruación, y las concentraciones de FSH aumentan aproximadamente de una media de 4 a 15 UI/l.

Se ha asociado un incremento de la frecuencia de los pulsos de GnRH desde un bajo nivel de secreción a un incremento inicial selectivo de la FSH en varios modelos experimentales, entre ellos la mona ovariectomizada con destrucción del hipotálamo. El tratamiento con GnRH pulsátil de las mujeres con hipogonadismo induce primero un predominio de la secreción de FSH (frente a la de LH). Esta respuesta experimental y las variaciones durante la transición lútea-folicular son similares a las observadas durante la pubertad, un predominio de la secreción de FSH a medida que empieza a aumentar la secreción pulsátil de GnRH.

La respuesta hipofisaria a la GnRH también es un factor. El estradiol suprime la secreción de FSH en virtud de su relación clásica de retroalimentación negativa en la hipófisis. La reducción del estradiol en la fase lútea tardía restablece la capacidad de la hipófisis para responder con un incremento de la secreción de FSH³³¹.

RESUMEN — Acontecimientos de la transición lútea-folicular:

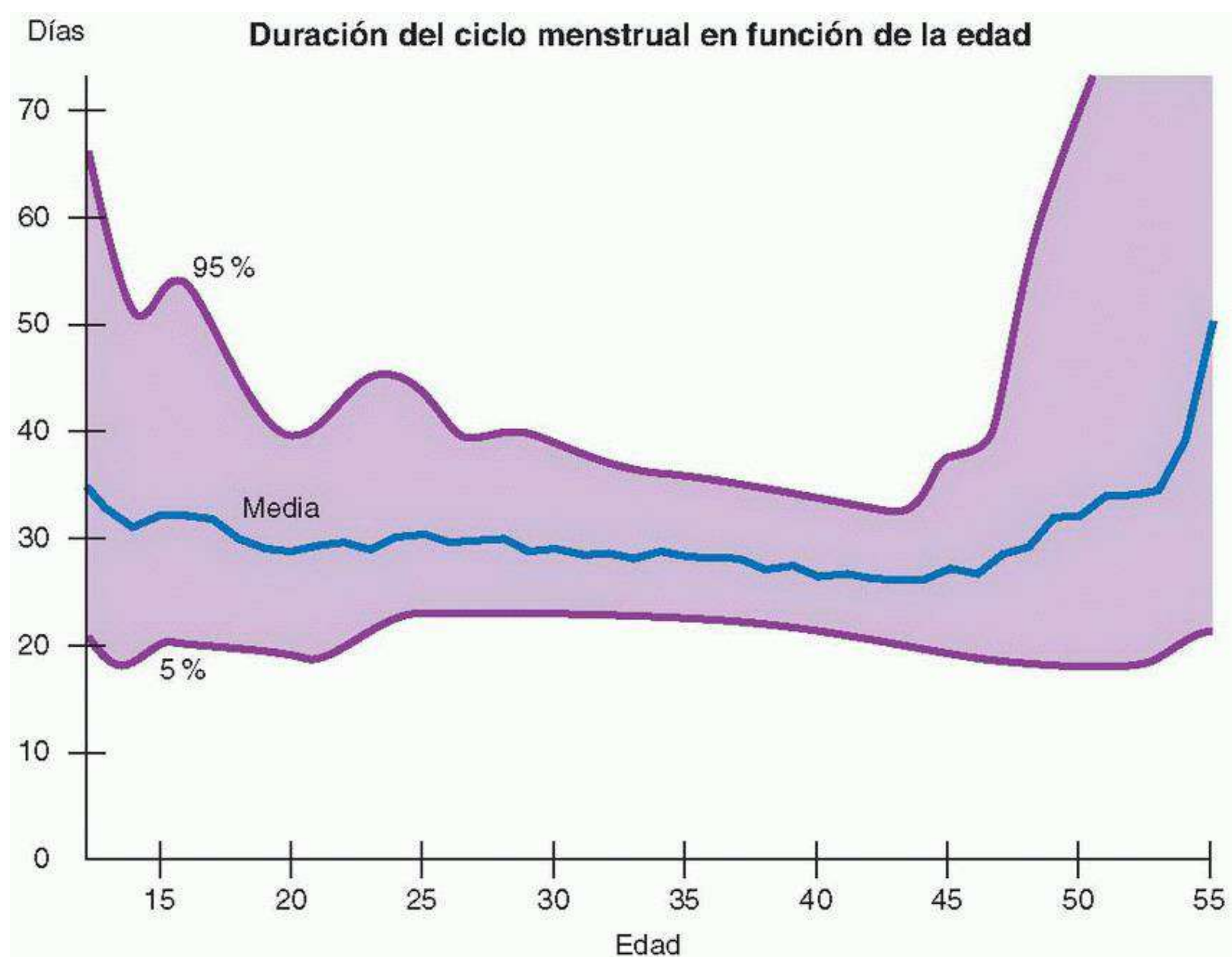
1. La degeneración del cuerpo lúteo provoca las concentraciones circulantes más bajas de estradiol, progesterona e inhibina.
2. La reducción de la inhibina A elimina una influencia inhibidora sobre la secreción de FSH en la hipófisis.
3. La reducción de estradiol y progesterona se traduce en un incremento progresivo y rápido de la frecuencia de la secreción pulsátil de GnRH y en la evitación de la supresión por retroalimentación negativa sobre la hipófisis.
4. La eliminación de inhibina A y estradiol y los pulsos crecientes de GnRH se combinan para permitir una secreción mayor de FSH respecto a la de LH, con un incremento de la frecuencia de la secreción episódica.

5. El incremento de la FSH es esencial para rescatar de la atresia a un grupo de folículos preparados de 70 días de edad aproximadamente, lo que permite que empiece a emerger un folículo dominante.

[Volver al principio](#)

El ciclo menstrual normal

La duración del ciclo menstrual está determinada por la velocidad y la calidad del crecimiento y el desarrollo foliculares, y es normal que el ciclo varíe en cada mujer^{332,333}. La duración más corta de los ciclos (con la menor variabilidad) se observa al final de la cuarta década de la vida, momento en que se producen incrementos sutiles, pero reales, de la FSH y reducciones de la inhibina^{123,302,334-337}. Esto puede describirse como un crecimiento folicular acelerado (a causa de las variaciones de la FSH y la inhibina B). Al mismo tiempo, se reduce el número de folículos que crecen por ciclo a medida que la mujer envejece³³⁸. Aproximadamente 2 a 4 años antes de la menopausia, la duración de los ciclos vuelve a aumentar. En los últimos 10-15 años antes de la menopausia, la pérdida folicular se acelera³. Esta pérdida acelerada empieza cuando el numero total de folículos es aproximadamente de 25 000, una cifra alcanzada por las mujeres normales hacia los 37-38 años²⁹⁰. Finalmente, se produce la menopausia porque se agota el suministro de folículos³³⁹.



Duración del ciclo menstrual en función de la edad

[Herramientas de imágenes](#)

Las variaciones de los últimos años fecundos reflejan la reducción de la competencia folicular porque los mejores folículos primordiales responden durante los primeros años fecundos, dejando los peores folículos para los últimos años, o reflejan la reducción numérica del

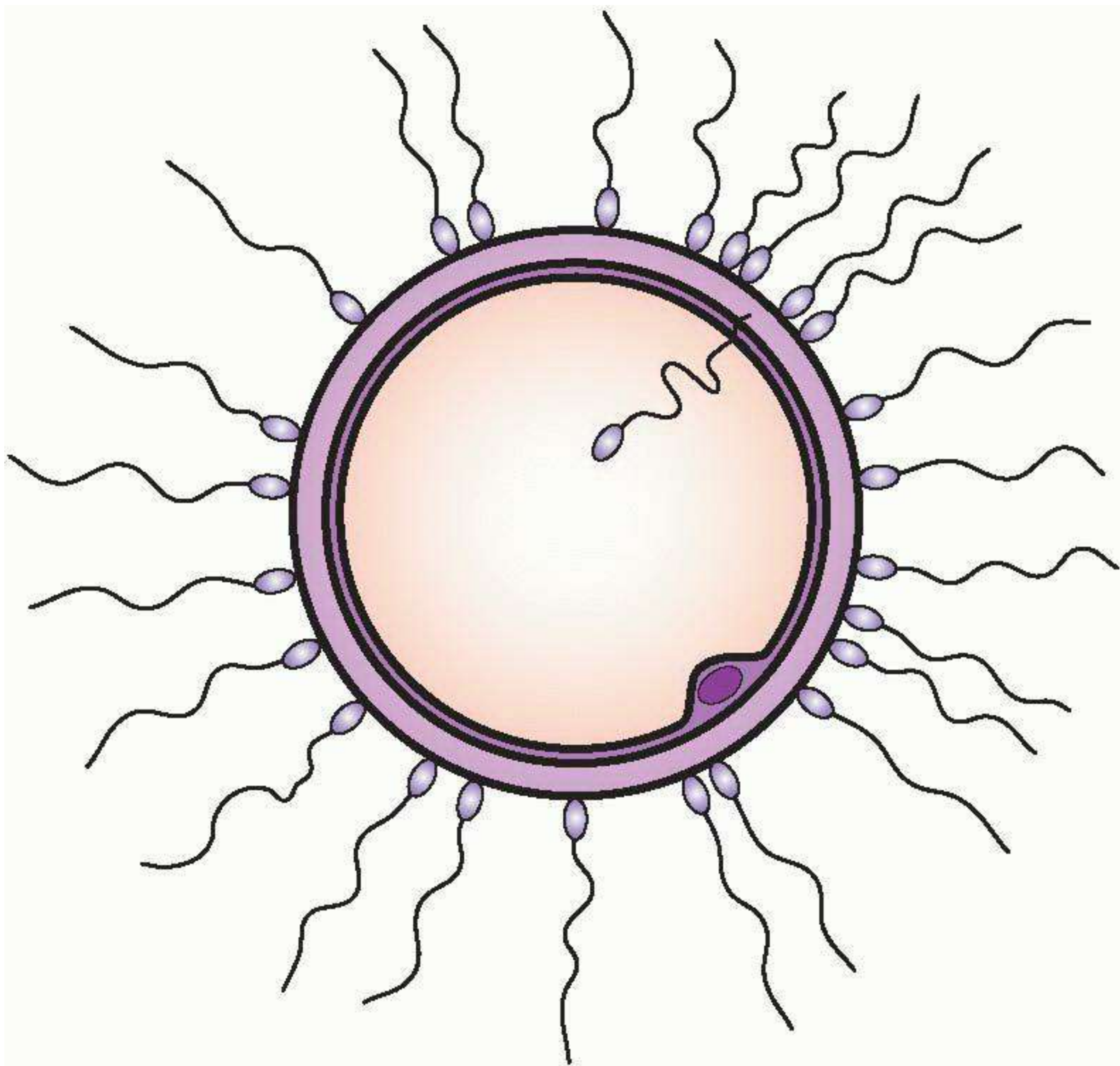
conjunto folicular total (o ambos factores)³⁴⁰. La reducción del conjunto folicular está avalada por la observación de unas concentraciones de inhibina A y B en el líquido folicular obtenido de los folículos preovulatorios de las mujeres de edad avanzada similares a las determinadas en el líquido folicular de mujeres jóvenes³⁴¹.

Las variaciones del flujo menstrual y de la duración del ciclo son frecuentes en los extremos de la edad fecunda, durante los primeros años de la adolescencia y los años que preceden a la menopausia. La prevalencia de ciclos anovulatorios es máxima en las mujeres menores de 20 años y mayores de 40 años^{342,343}. La menarquia suele ir seguida de 5-7 años de ciclos relativamente largos cuya duración gradualmente se reduce y se hace más regular. Aunque las características del ciclo menstrual generalmente no cambian de manera considerable durante los años fecundos³⁴⁴, la duración y la variabilidad globales del ciclo se reducen con lentitud. En general, la duración y la variabilidad medias del ciclo alcanzan los mínimos hacia los 40-42 años^{333,344}. Durante los siguientes 8-10 años antes de la menopausia, se invierte la tendencia; la duración y la variabilidad medias del ciclo van aumentando a medida que las ovulaciones se hacen menos regulares y frecuentes^{332,333,345,346}. La duración media del ciclo es superior en mujeres en los extremos de masa y composición corporales; los índices de masa corporal altos y bajos se asocian a una duración superior del ciclo^{347,348}.

En general, las variaciones de la duración del ciclo reflejan diferencias de la duración de la fase folicular del ciclo ovárico. Las mujeres con un ciclo de 25 días ovulan hacia el día 10-12 del ciclo, y las mujeres con un ciclo de 35 días ovulan aproximadamente unos 10 días después. Unos años después de la menarquia, la fase lútea adquiere una extraordinaria uniformidad (13-15 días) y así se mantiene hasta la perimenopausia^{332,333}. A los 25 años, más del 40% de los ciclos dura entre 25 y 28 días; desde los 25 a los 35 años, más del 60 % de ciclos tiene dicha duración. Aunque éste es el intervalo intermenstrual descrito con mayor frecuencia, sólo un 15 % de los ciclos de las mujeres en edad fecunda dura realmente 28 días. Menos del 1 % de las mujeres presenta ciclos regulares de duración inferior a 21 días o superior a 35 días³⁴⁹. La mayoría de las mujeres presenta ciclos de 24 a 35 días, aunque al menos el 20 % de mujeres tiene ciclos irregulares³⁴⁴.

Todas las referencias están disponibles en línea en: <http://www.lwwes.com/fritzandsperoff>

Volver al principio



Herramientas de imágenes

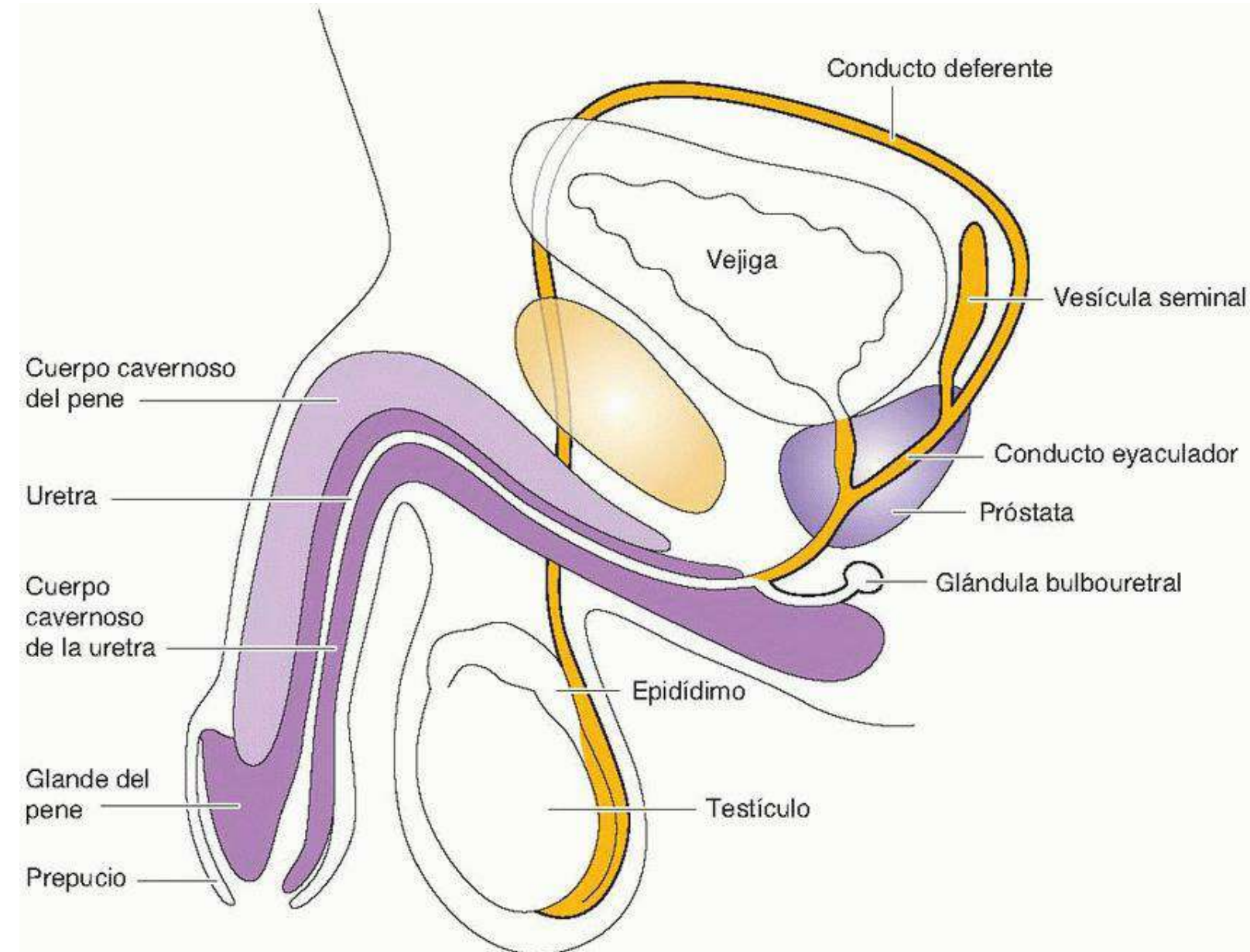
Entre sus numerosos logros, Galileo Galilei aportó a la ciencia, en 1609, dos instrumentos importantes, el telescopio y el microscopio¹. Anton van Leeuwenhoek, nacido en Delft, Holanda, quedó fascinado por el microscopio de Galileo. A pesar de que Leeuwenhoek era comerciante de tejidos y carecía de formación médica y científica, acabó siendo miembro de la Royal Society of London, a la que presentó 375 artículos científicos. En 1677, Leeuwenhoek describió (con bastante exactitud) los «pequeños animales del esperma». Esto sucedió 198 años antes de que Wilhelm August Oscar Hertwig, en Alemania, demostrara la unión de espermatozoide y óvulo, la fecundación, en el erizo de mar.

El encuentro entre espermatozoide y óvulo es uno de los elementos esenciales de la reproducción; no obstante, la localización remota de este fenómeno y los orígenes separados de sus participantes hicieron que la fecundación fuera un tema difícil de estudiar. Esto cambió

con la aparición de la fecundación *in vitro*. Un mayor conocimiento acerca del desarrollo y la unión de espermatozoides y óvulos es uno de los principales efectos beneficiosos de la aplicación clínica de las tecnologías de reproducción asistida. En este capítulo se analizan los mecanismos que intervienen en el transporte de los espermatozoides y el óvulo, la fecundación y la implantación.

Transporte de los espermatozoides

La evolución de los mamíferos escrotales y la adopción de la fecundación interna tienen que ver con la maduración de los espermatozoides que tiene lugar fuera de los testículos. Esto comprende la maduración epididimaria en el macho y la capacitación en la hembra antes de la fecundación. Es posible que la necesidad de capacitación (el paso final necesario para adquirir la capacidad de fecundar) sea una consecuencia evolutiva del desarrollo de un sistema de almacenamiento de espermatozoides inactivos en la porción caudal del epidídimo².



Herramientas de imágenes

El epidídimo está dividido en cuatro segmentos: el segmento inicial; la cabeza, donde comienza el proceso de maduración de los espermatozoides; el cuerpo, donde continúa la maduración, y la cola (porción caudal), donde se produce la maduración final y el almacenamiento³. Los espermatozoides alcanzan la porción caudal del epidídimo unos 72 días después del inicio de la espermatogénesis. En este momento, la cabeza del espermatozoide contiene un núcleo rodeado de membrana y cubierto por el acrosoma, una vesícula de gran tamaño con enzimas proteolíticas. La membrana acrosómica interna se encuentra en íntima aposición con la membrana nuclear, mientras que la membrana acrosómica externa está próxima a la membrana plasmática superficial. El flagelo es una estructura compleja de microtúbulos y fibras, rodeada en su extremo proximal por mitocondrias. La motilidad y la capacidad de fecundar se adquieren de

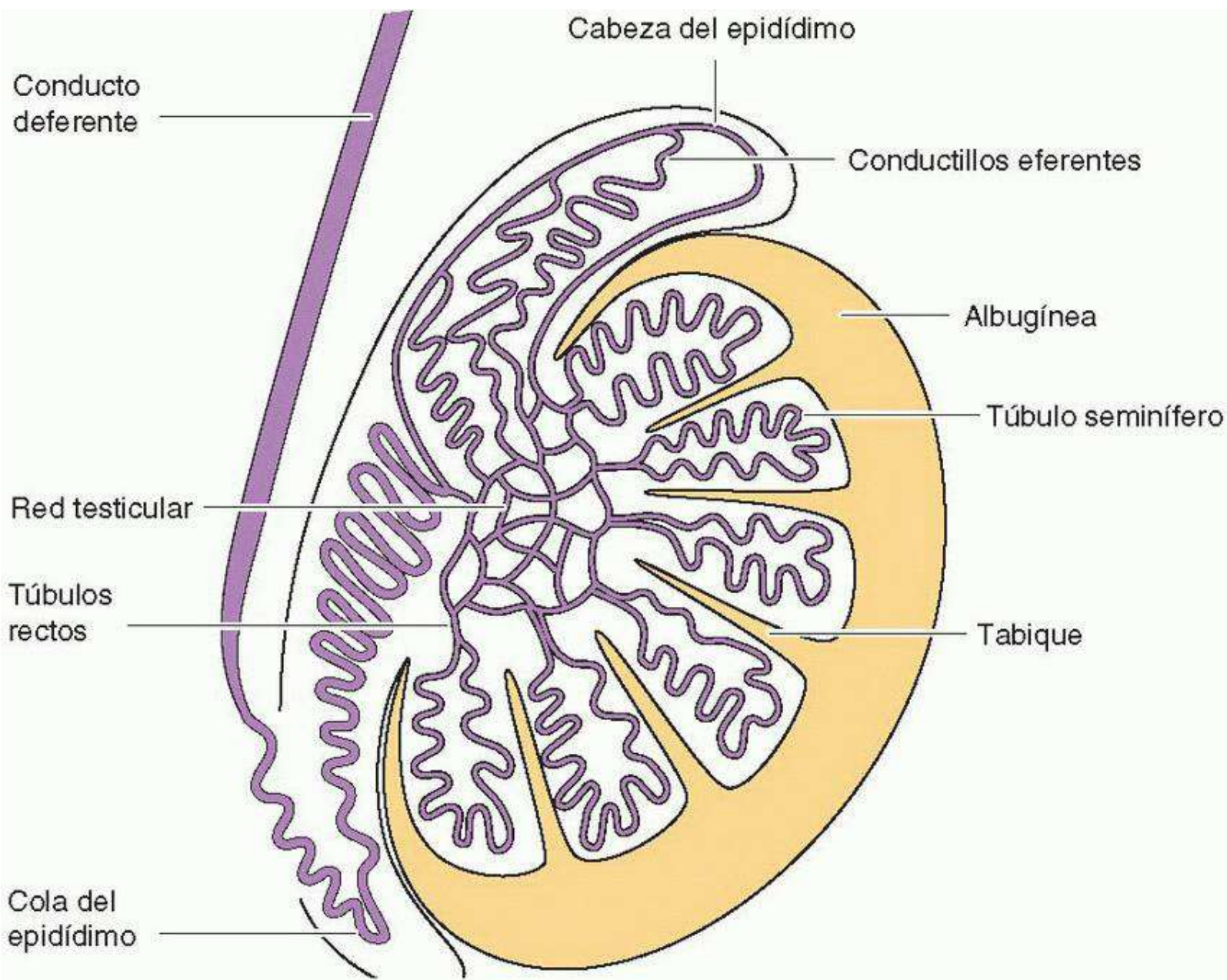
manera gradual conforme los espermatozoides pasan al epidídimo.

La porción caudal del epidídimo almacena espermatozoides disponibles para la eyaculación. La capacidad de almacenar espermatozoides funcionales permite la posibilidad de eyaculaciones fecundas repetidas. La conservación de la función óptima de los espermatozoides durante este período de almacenamiento necesita unas concentraciones adecuadas de testosterona en la circulación y el mantenimiento de la temperatura escrotal normal⁴. La importancia de la temperatura queda recalcada por la correlación que existe entre un número reducido de espermatozoides y los episodios de fiebre corporal. La evolución del escroto tuvo como fin lograr las temperaturas más bajas necesarias para almacenar los espermatozoides de manera eficaz.

Los espermatozoides adquieren proteínas superficiales en el epidídimo, que deben ser eliminadas en el proceso de capacitación, que se expone más adelante. Puede argumentarse que el epidídimo se limita a una función de almacenamiento porque los espermatozoides, que nunca lo han atravesado y que se han obtenido de los conductillos eferentes de hombres con ausencia congénita de conductos deferentes, pueden fecundar el ovocito humano *in vitro* y dar lugar a un embarazo con recién nacido vivo⁵. De hecho, la inyección directa de espermatozoides obtenidos mediante biopsia testicular en un ovocito (inyección intracitoplásmica de espermatozoides) tiene mucho éxito en lo que se refiere a lograr la fecundación y el embarazo⁶. Sin embargo, las funciones del epidídimo no deben desestimarse, porque una inyección directa en el ovocito permite eludir la acción de la proteína superficial sobre su membrana.

El uso de espermatozoides procedentes de hombres con anomalías espermáticas debe realizarse con cierta precaución. Los espermatozoides obtenidos de hombres con microdeleciones del cromosoma Y que afectan a la región AZFc de Yq11 pueden transmitir la delección a sus hijos varones, que probablemente serán también estériles. Además, los hombres con ciertas microdeleciones en el cromosoma Y, entre ellas una porción de AZFc, pueden tener mayor predisposición al desarrollo de tumores de células germinativas testiculares. Debe evaluarse el resultado en generaciones posteriores y realizarse un cribado genético adecuado para evitar la transmisión de alteraciones genéticas sutiles pero importantes. Al mismo tiempo, los hombres con oligospermia o azospermia grave deben recibir asesoramiento adecuado sobre cuestiones genéticas, y se les debe ofrecer pruebas de microdeleciones en Y antes de utilizar su esperma para una inyección intracitoplásmica de espermatozoides.

El semen forma un gel casi inmediatamente después de la eyaculación, pero se licua a continuación en 20-30 min por la acción de enzimas procedentes de la próstata. El pH alcalino del semen aporta protección a los espermatozoides frente al medio ácido de la vagina. Esta protección es transitoria, de modo que la mayoría de los espermatozoides que permanecen en la vagina quedan inmovilizados al cabo de 2 h. Los espermatozoides más afortunados, por su propia motilidad, consiguen entrar en las «lenguas» de moco cervical que revisten el ectocérvix. Estos espermatozoides son los que acceden al útero; el plasma seminal queda atrás en la vagina. Esta entrada es rápida, de manera que se han identificado espermatozoides en el moco a los 90 s de la eyaculación⁷. La destrucción de todos los espermatozoides presentes en la vagina 5 min después de la eyaculación no interfiere en la fecundación del conejo, lo que también confirma la rapidez del transporte⁸.



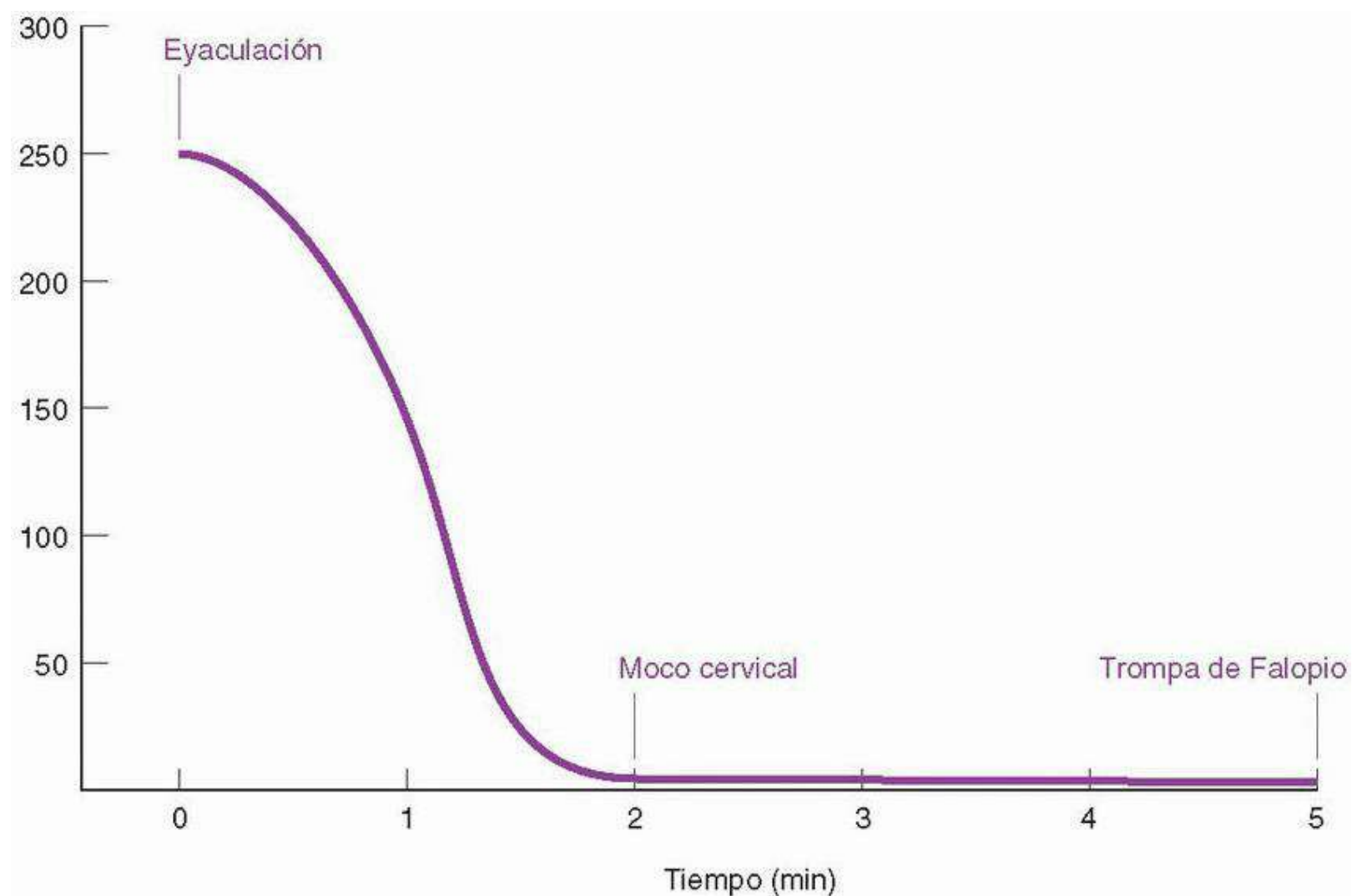
Herramientas de imágenes

Durante el coito se producen contracciones del aparato reproductor femenino, que pueden ser importantes para que los espermatozoides penetren en el moco cervical y también para su transporte. La entrada supuestamente satisfactoria es el resultado de fuerzas de ambos sexos combinadas (la actividad flagelar de los espermatozoides). No obstante, el éxito de la inseminación terapéutica indica que el coito y el orgasmo femenino no son esenciales para el transporte de los espermatozoides.

Los espermatozoides nadan y migran a través de los poros existentes en el moco cervical, que son más pequeños que su cabeza; por consiguiente, los espermatozoides deben abrirse paso activamente a través del moco⁹. Una causa de esterilidad es, posiblemente, la alteración del movimiento de los espermatozoides que impide este transporte a través del moco. En este movimiento también influye probablemente la interacción entre el moco y las propiedades superficiales de la cabeza del espermatozoide; por ejemplo, los anticuerpos contra los espermatozoides presentes en la cabeza de éstos inhiben su movimiento en el moco¹⁰. La morfología anormal de la cabeza de los espermatozoides se relaciona a menudo con una alteración de la función flagelar; sin embargo, esta morfología puede ser, por sí sola, una causa de escasa penetración del moco^{11,12}. Una proteína de revestimiento de los espermatozoides (defensina β 126), adquirida en la parte caudal del epidídimo, transporta una gran carga negativa y es esencial para su desplazamiento a través del moco cervical¹³. En general, se cree que el moco cervical tiene una acción de filtro; los espermatozoides anormales y menos «capaces» presentan dificultades para atravesarlo¹⁴.

Las contracciones uterinas y la motilidad de los espermatozoides los impulsan en dirección ascendente y, en el ser humano, pueden identificarse espermatozoides en la trompa 5 min después de la inseminación¹⁵. La albúmina marcada está presente en las trompas al

cabo de 30 s tras su instilación intrauterina¹⁶. Es posible que los primeros espermatozoides que acceden a la trompa estén en desventaja. En el conejo, estos espermatozoides iniciales sólo presentan una motilidad escasa y existe una alteración frecuente de las membranas de la cabeza¹⁷. Es poco probable que los espermatozoides en vanguardia logren la fecundación. Otros espermatozoides que han colonizado el moco y las criptas cervicales siguen su camino con más lentitud hacia la ampolla de la trompa con la finalidad de encontrarse con el óvulo. El número de espermatozoides existentes en el moco cervical es relativamente constante durante 24 h después del coito, y al cabo de 48 h persisten relativamente pocos en el moco¹⁸. Aunque la región ístmica de la trompa actúa como reservorio de espermatozoides en muchas especies, no parece que esto suceda así en las trompas de Falopio humanas¹⁹.



Número de espermatozoides (millones)

Herramientas de imágenes

Se han identificado espermatozoides humanos en la trompa de Falopio hasta 80 h después del coito, y éstos pueden seguir interactuando con normalidad con ovocitos de hámster exentos de zona²⁰. En los animales, la duración del período fecundable suele ser la mitad del período con motilidad.

El **descenso del número de espermatozoides** entre la vagina y la trompa es considerable²¹. De una media de 200 a 300 millones de espermatozoides depositados en la vagina, en el mejor de los casos sólo unos centenares (rara vez llegan a 1 000), y a menudo menos, alcanzan las proximidades del óvulo¹⁹. Se observan mayores cantidades en la ampolla tubárica en el momento de la ovulación. La disminución más importante tiene lugar en la vagina, y la expulsión del semen del introito desempeña una función destacada. Otras causas de este descenso son la digestión de los espermatozoides por enzimas vaginales y su fagocitosis a lo largo del aparato reproductor. También hay descripciones de espermatozoides que «cavan» o son «engullidos» por las células endometriales. Muchos espermatozoides sobrepasan al ovocito y se pierden en la cavidad peritoneal. Sin embargo, el cuello uterino sí actúa como reservorio, de tal manera que proporciona una reserva de espermatozoides hasta durante 72 h.

En el interior de la trompa de Falopio, los espermatozoides que siguen sin capacitación se fijan a las células epiteliales. Cuando estos espermatozoides se liberan y son objeto de capacitación, muestran un nuevo tipo de movimiento que se ha denominado **motilidad hiperactivada**^{22,23}. En esta motilidad quizá influya una interacción con el epitelio tubárico que provoca una mayor velocidad y una mejor

dirección, y también impide la fijación y el atrapamiento.

Estructura del moco cervical

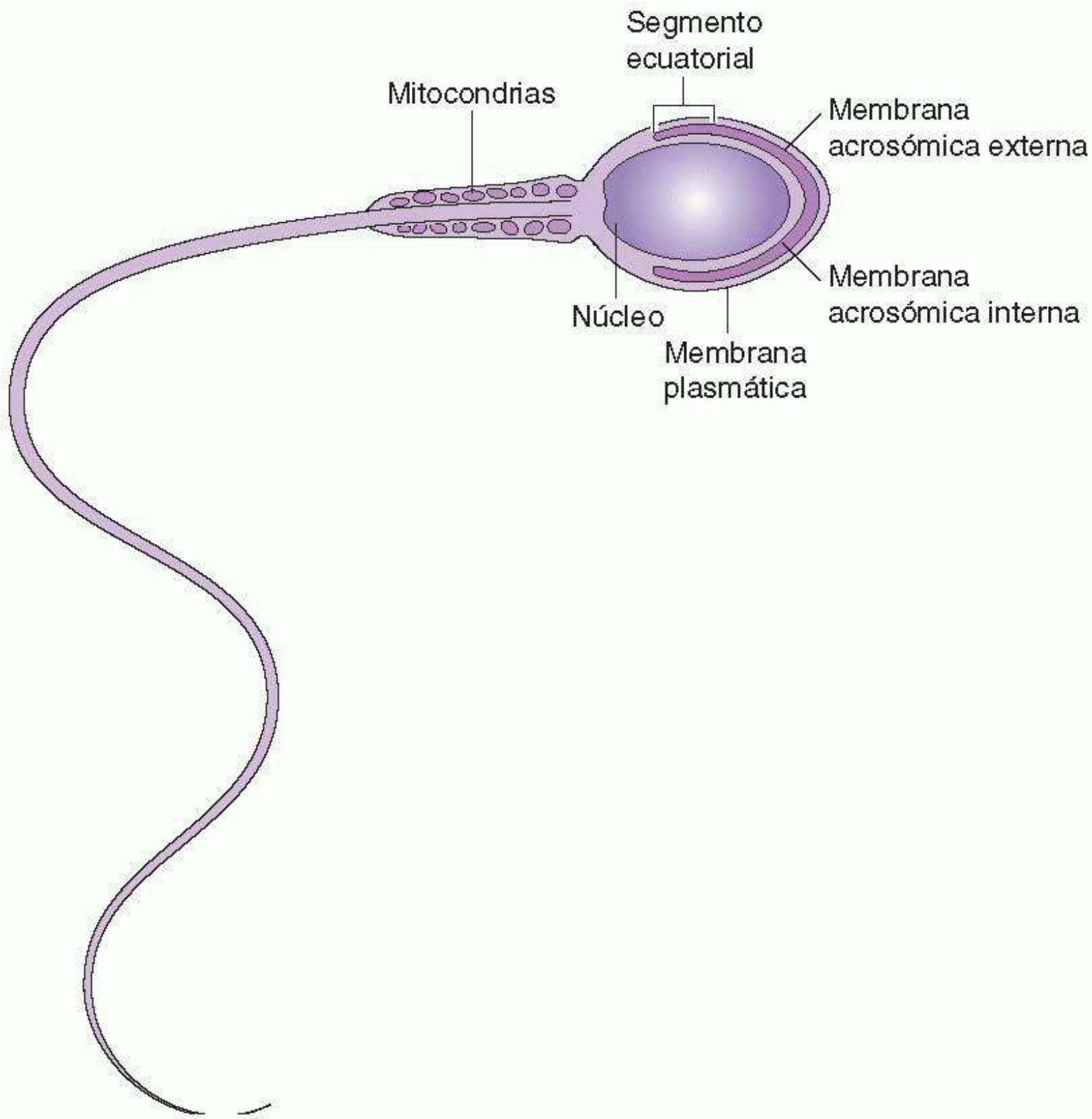
El moco cervical es una estructura compleja que no es homogénea²⁴. Se secreta en forma granular, y en el conducto cervical se genera una estructura reticular del moco. Por lo tanto, los espermatozoides no penetran por igual en todas las áreas del moco cervical. Basándose en los estudios realizados en animales, se ha propuesto que el flujo hacia el exterior del moco cervical determina una alineación lineal de hebras paralelas que dirige los espermatozoides en dirección ascendente. La presurización del moco por las contracciones del útero también colabora en esta alineación y puede contribuir a la velocidad de transporte de los espermatozoides. En respuesta al pico de estrógenos a mitad de ciclo, la producción de moco cervical, el contenido de agua y el espacio entre sus glucoproteínas de gran tamaño alcanzan un valor máximo en el período preovulatorio inmediato. El proceso de capacitación se inicia, pero no se completa, durante el paso de los espermatozoides a través del cuello uterino.

Capacitación

El descubrimiento, en 1951, de que los espermatozoides del conejo y la rata deben pasar algunas horas en el aparato reproductor de la hembra antes de adquirir la capacidad de penetrar en los óvulos impulsó esfuerzos de investigación intensivos a fin de definir las condiciones ambientales necesarias para que se produzca este cambio en los espermatozoides^{25,26}. El proceso por el que se transformaban los espermatozoides se denominó **capacitación, los cambios celulares que deben presentar los espermatozoides eyaculados para poder fecundar**²⁷. La atención se centró en los requisitos hormonales y cronológicos, y en la posibilidad de capacitación *in vitro*. La capacitación se produce mientras los espermatozoides se encuentran en la trompa de Falopio y se caracteriza por tres logros:

1. La capacidad de presentar la reacción acrosómica.
2. La capacidad de unirse a la zona pelúcida.
3. La adquisición de hipermotilidad.

La capacitación modifica las características superficiales de los espermatozoides, como se demuestra por la eliminación de factores del plasma seminal que recubren la superficie de los espermatozoides, la modificación de su carga superficial y la restricción de la movilidad de los receptores. La proteína defensiva β 126 (DEFB126), derivada del epidídimo, es la principal proteína de revestimiento protector de los espermatozoides, y facilita su desplazamiento a través del moco cervical; su liberación desde la cabeza del espermatozoide es esencial para que se produzca la fijación en la zona pelúcida del óvulo^{13,28}. Los estudios proteómicos realizados en los espermatozoides han demostrado una enorme colección de receptores recubiertos sobre su superficie^{29,30}. El objetivo de esas proteínas de revestimiento puede ser crear un reservorio de espermatozoides en las trompas promoviendo su fijación a las células epiteliales tubáricas³¹.



Herramientas de imágenes

Estos cambios superficiales se asocian a modificaciones de los esteroides, lípidos y glucoproteínas de la membrana celular de los espermatozoides que causan una disminución de la estabilidad de la membrana plasmática y la membrana que se encuentra inmediatamente por debajo, la membrana acrosómica externa. Las membranas sufren otras modificaciones, más llamativas, cuando los espermatozoides capacitados llegan a la proximidad de un ovocito o se incuban en líquido folicular. Se produce una degradación y fusión de la membrana plasmática y la membrana acrosómica externa, la **reacción acrosómica**³². Esto permite que salga el contenido enzimático del acrosoma, la estructura en forma de capuchón que recubre el núcleo de los espermatozoides. Se cree que todas estas enzimas, que comprenden la hialuronidasa, un factor afín a la neuraminidasa, la enzima dispersante del cúmulo y una proteasa denominada acrosina, desempeñan funciones en la penetración de los revestimientos del óvulo por los espermatozoides. Los cambios en las membranas de la cabeza del espermatozoide también lo preparan para la fusión con la membrana del óvulo. La membrana

acrosómica interna es la que se fusiona con la membrana plasmática del ovocito. La reacción acrosómica puede ser desencadenada por proteínas de la zona pelúcida del ovocito y por líquido folicular humano *in vitro*^{33,34}. Además, la capacitación dota a los espermatozoides de hipermotilidad, y el aumento de la velocidad de los espermatozoides es un factor esencial para lograr la penetración de la zona²².

Los acontecimientos que constituyen el proceso de capacitación están regulados por el estado de oxidorreducción de los espermatozoides^{35,36}. Las reacciones de oxidorreducción inducen la fosforilación de la tirosina, un requisito absoluto para la capacitación. Estas reacciones dependen de un aumento crítico de las concentraciones intracelulares de calcio debido a un flujo entrante de calcio extracelular, que se cree que provoca la progesterona. Los espermatozoides son estimulados para someterse a la capacitación cuando encuentran, con el cambio alcalino en el pH en el momento de la ovulación, una respuesta de las trompas de Falopio ante los cambios hormonales de mitad del ciclo.

Aunque la capacitación se ha definido clásicamente como un cambio que sufren los espermatozoides en el aparato reproductor femenino, específicamente en las trompas de Falopio, es evidente que los espermatozoides de algunas especies, incluido el ser humano, pueden adquirir la capacidad de fecundar tras una breve incubación en medios definidos y sin residencia en el aparato reproductor femenino. Por consiguiente, es posible el éxito con las tecnologías de reproducción asistida. La capacitación *in vitro* precisa un medio de cultivo que es una solución salina equilibrada que contiene sustratos energéticos como lactato, piruvato y glucosa y una proteína como albúmina, o un líquido biológico como suero o líquido folicular. Los procedimientos de lavado de espermatozoides probablemente eliminan factores que revisten su superficie, uno de los pasos iniciales de la capacitación. Se cree que la eliminación del colesterol de la membrana de los espermatozoides la prepara para la reacción acrosómica³⁷. La pérdida del colesterol regula la expresión de las lectinas de la superficie de la membrana celular de los espermatozoides que intervienen en los receptores de la zona pelúcida presentes en la superficie de los espermatozoides³⁸. El tiempo necesario para la capacitación *in vitro* es de alrededor de 2 h³⁹.

El incremento de la motilidad debido al estado de hiperactividad colabora en la «carrera» final hacia el ovocito. Este cambio de motilidad puede medirse por un aumento de la velocidad y amplitud del batido flagelar. Quizá el aumento de la propulsión que se logra con esta hiperactividad es necesario para evitar la fijación al epitelio tubárico y lograr la penetración del cúmulo y la zona pelúcida.

RESUMEN — Etapas fundamentales en el transporte de los espermatozoides:

1. Se precisan alrededor de 72 días para producir espermatozoides, un período seguido por el almacenamiento en el epidídimo antes de la eyaculación.
2. Los espermatozoides penetran en el moco cervical y, a continuación, en las trompas de Falopio en unos minutos, pero sólo pocos centenares o menos alcanzan el ovocito. El cuello uterino actúa como un reservorio de espermatozoides durante un máximo de 72 h.
3. La capacitación, un proceso que se inicia durante el paso de los espermatozoides a través del cuello uterino y que se completa en la trompa de Falopio o durante la incubación *in vitro* en un medio adecuado, se caracteriza por la capacidad adquirida de los espermatozoides de sufrir la reacción acrosómica para unirse a la zona pelúcida y adquirir motilidad hiperactivada.
4. La reacción acrosómica se debe a la modificación y degradación, seguido de una fusión, de la membrana celular de los espermatozoides y la membrana acrosómica externa, lo que permite la liberación de enzimas y modificaciones de la membrana acrosómica interna, necesarias para la fusión con la membrana celular del ovocito.

Volver al principio

Transporte del óvulo

El ovocito, en el momento de la ovulación, se encuentra rodeado por células de la granulosa (el **cúmulo ovárico**) que fijan el ovocito a la pared del foliculo. La **zona pelúcida**, una capa porosa no celular de glucoproteínas secretadas por el ovocito, separa el ovocito de las células de la granulosa. Éstas se comunican metabólicamente con el ovocito mediante **uniones intercelulares comunicantes** entre la membrana plasmática del ovocito y las células del cúmulo. En respuesta a la elevación de lutropina (LH) a mitad del ciclo, la maduración del ovocito continúa con la reanudación de la meiosis a medida que el ovocito completa la primera división meiótica, entra en la segunda división meiótica y se detiene en la segunda metafase. Inmediatamente antes de la ovulación, las células del cúmulo retiran sus contactos celulares del ovocito. La interrupción de las uniones intercelulares comunicantes induce maduración y migración de los gránulos corticales a la corteza externa del ovocito⁴⁰. Antes de la ovulación, el ovocito y su masa de células del cúmulo se preparan para abandonar su residencia prolongada en el ovario mediante el desprendimiento de la pared folicular.

El transporte del óvulo abarca el período que transcurre entre la ovulación y la entrada de la mórula en el útero. El óvulo sólo puede ser

fecundado durante las fases iniciales de su estancia en la trompa de Falopio. En algunos animales, a los 2-3 min de la ovulación, el cúmulo y el ovocito se encuentran en la ampolla de la trompa de Falopio. En los seres humanos, lleva más tiempo.

En las ratas y los ratones, el ovario y la porción distal de la trompa están recubiertos por un saco común relleno de líquido. Los óvulos ovulados se transportan por corrientes de líquido al extremo con franjas de la trompa. Por el contrario, en los primates, incluidos los seres humanos, los óvulos ovulados se adhieren con su masa de células foliculares del cúmulo a la superficie del ovario. El extremo con franjas de la trompa barre el ovario para recoger el óvulo. La entrada en la trompa se facilita por movimientos musculares que ponen las franjas en contacto con la superficie del ovario. Sin duda alguna, existen variaciones de este modelo, según muestran las mujeres que logran quedarse embarazadas a pesar de tener un solo ovario y una única trompa localizada en el lado contralateral. Asimismo, los óvulos depositados en el fondo de saco mediante inyección transvaginal son recogidos por las trompas⁴¹.

Aunque puede existir una pequeña presión negativa en la trompa conjuntamente con las contracciones musculares, la recogida del ovocito no depende de un efecto de aspiración secundario a esta presión negativa. La ligadura de la trompa inmediatamente proximal a las franjas no interfiere en la recogida⁴².

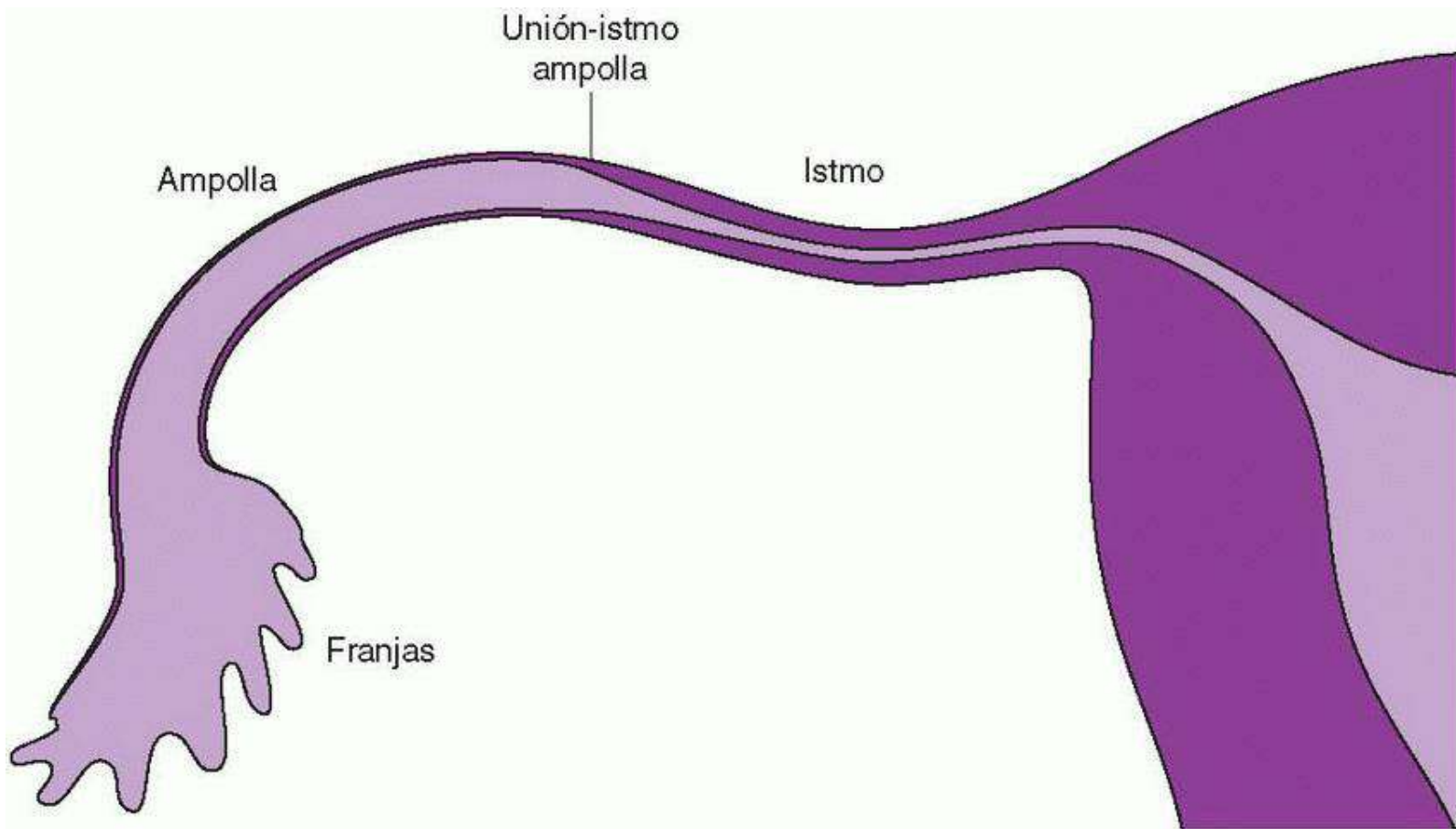
Las trompas de Falopio se encuentran revestidas por un epitelio que experimenta cambios cíclicos equiparables a los del endometrio, en respuesta a las variaciones hormonales del ciclo menstrual⁴³. El epitelio está constituido por células ciliadas y no ciliadas. Las células no ciliadas se caracterizan por una actividad secretora importante durante la fase folicular del ciclo, que culmina en la liberación de componentes citoplásmicos durante el paso del óvulo, lo que quizá aporta factores metabólicos importantes para el transporte y la implantación. Los cilios que existen en la superficie de las franjas (donde se encuentran en mayores concentraciones) muestran lugares de adherencia, que parecen tener una responsabilidad fundamental en el movimiento inicial del óvulo en la trompa. Este movimiento depende de la presencia de células del cúmulo folicular rodeando el óvulo, ya que la eliminación de estas células antes de la recogida del óvulo impide el transporte eficaz de éste.

En la ampolla tubárica, los numerosos cilios baten de forma sincrónica en la dirección del útero, y en la franja el batido ciliar es más rápido en la fase secretora del ciclo menstrual⁴⁴. En las mujeres y los monos también se observa este batido unidireccional en el istmo de la trompa. La contribución específica de los cilios al transporte del óvulo en la ampolla y el istmo es una cuestión aún sin resolver. La mayoría de los investigadores cree que las contracciones musculares de las trompas son la principal fuerza para mover el óvulo⁴⁵. Sin embargo, la interferencia con la contractilidad muscular en el conejo no bloqueó el transporte del óvulo⁴⁶. La inversión de un segmento de la ampolla tubárica de modo que los cilios de este segmento batan hacia el ovario interfiere en la gestación del conejo sin impedir la fecundación. Los óvulos fecundados se detienen cuando entran en contacto con el área invertida⁴⁷. Esto indica que el batido ciliar resulta fundamental para el transporte del óvulo. Se han documentado embarazos espontáneos en mujeres que sufren un síndrome de Kartagener, en el que hay una ausencia congénita de los brazos de la dineína (una estructura proteica asociada a la motilidad) en todos los cilios del organismo y, por lo tanto, los cilios no baten⁴⁸. Sin embargo, la motilidad de los cilios en la trompa puede estar alterada, pero no totalmente ausente. No obstante, los embarazos en las mujeres con síndrome de Kartagener indican la importancia del peristaltismo muscular de las trompas y el útero⁴⁹. Las contracciones musculares tubáricas en la especie humana están estimuladas por las prostaglandinas E_2 y $F_{2\alpha}$, y reducidas por los progestágenos, la gonadotropina coriónica humana (GCh) y la oxitocina⁵⁰.

La observación endoscópica transvaginal de la recogida real del cigoto y el cúmulo ovárico en las mujeres reveló que el proceso es relativamente lento (más de 15 min), que las franjas del lado ovulador se distinguen por estar erectas (debido probablemente a una congestión de los vasos sanguíneos, lo que indica una influencia ovárica local) y ser el único mecanismo activo observable que interviene en el movimiento ciliar^{51,52}. Por lo tanto, es probable que, en circunstancias normales, las contracciones del músculo liso y el flujo de líquido secretor en respuesta a la actividad ciliar actúen juntos para lograr el transporte del óvulo.

En la mayoría de las especies, el transporte del cigoto (el ovocito fecundado) a través de la trompa precisa alrededor de 3 días⁵³. El tiempo que pasa en las diversas partes de la trompa varía de una especie a otra. El transporte a través de la ampolla es rápido en el conejo, mientras que en las mujeres el óvulo pasa unas 80 h en la trompa, el 90 % de ellas en la ampolla, en la unión de ésta con el istmo. En esta localización es donde se completan la fecundación y la dispersión de las células del cúmulo.

Los intentos de modificar la función tubárica como método para entender su fisiología se han relacionado con tres abordajes farmacológicos principales: 1) alteración de las concentraciones de hormonas esteroideas; 2) interferencia o incremento de los estímulos adrenérgicos, y 3) tratamiento con prostaglandinas. Aunque existe abundante bibliografía acerca de los efectos de los estrógenos y la progesterona sobre la función tubárica, queda empañada por el uso de diferentes hormonas, dosis y cronología de las inyecciones. Debido a estas variaciones, resulta difícil obtener un cuadro coherente y relacionar los resultados experimentales con la situación *in vivo*. En general, las dosis farmacológicas de estrógenos favorecen la retención de los óvulos en la trompa. Este efecto de «cierre tubárico» de los estrógenos puede invertirse en parte mediante el tratamiento con progesterona.



Herramientas de imágenes

El istmo de la trompa cuenta con una extensa inervación adrenérgica. Sin embargo, la denervación quirúrgica de la trompa no interrumpe el transporte del cigoto. Las prostaglandinas (PG) de la serie F estimulan la actividad muscular de la trompa. Aunque la $PGF_{2\alpha}$ estimula la motilidad de la trompa humana *in vivo*, no acelera el transporte del cigoto.

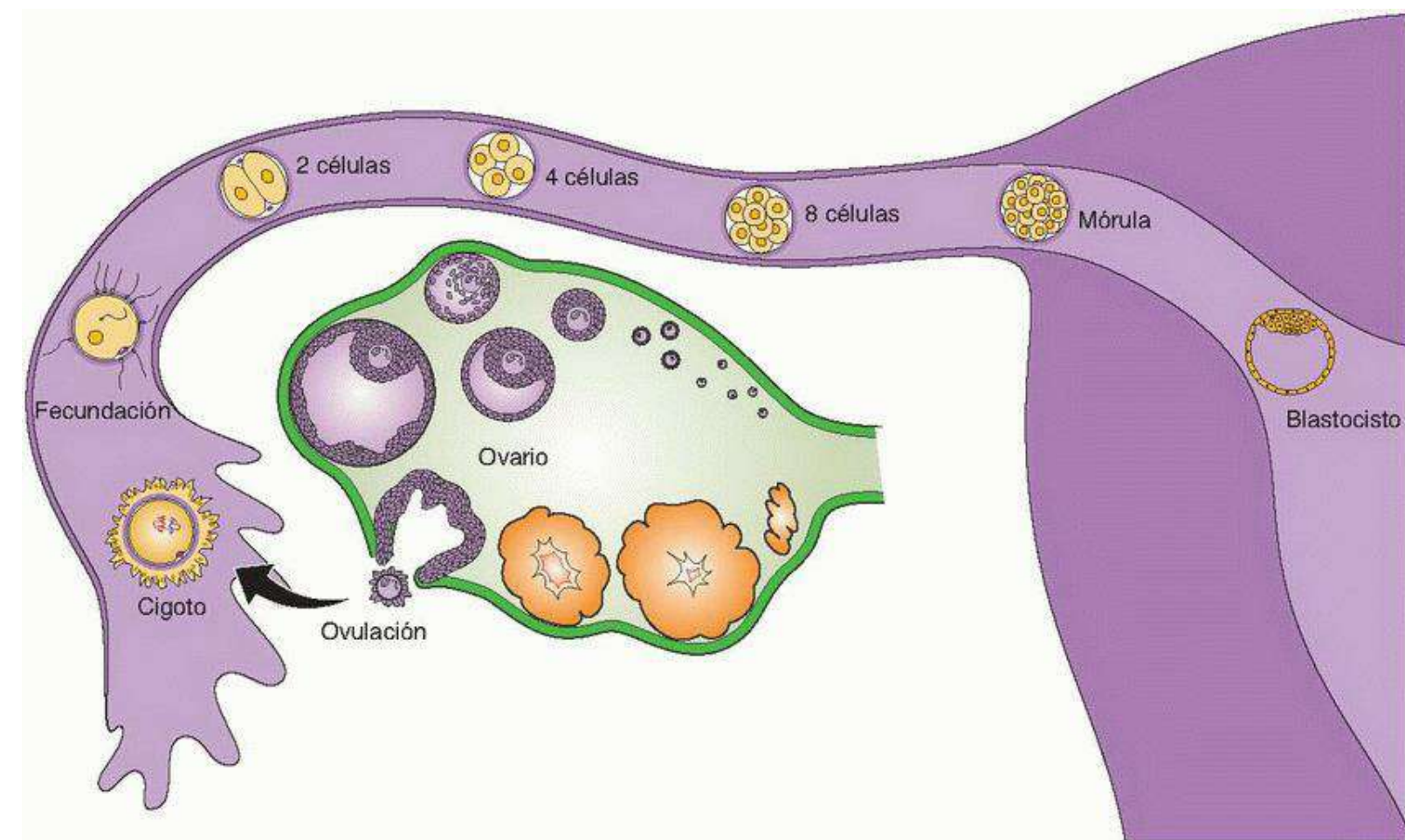
¿Existe un segmento anatómico esencial de la trompa? La escisión de la unión ampolla-istmo en los conejos no impide la fertilidad⁵⁴. Esto es igual de válido cuando se extirpan pequeños segmentos de la ampolla, y puede aparecer gestación incluso aunque se extirpen la totalidad del istmo y la unión uterotubárica. Aunque se cree que las franjas desempeñan una función fundamental en la fertilidad, se han comunicado gestaciones espontáneas tras la esterilización mediante extirpación de las franjas o la reparación quirúrgica de trompas en que se habían extirpado los extremos con franjas^{55,56}. La trompa de Falopio parece adaptarse con facilidad a los cambios y las restricciones anatómicas.

En la mayoría de las especies, parece que un requisito indispensable para lograr un desarrollo pleno es un período de permanencia en la trompa. Los óvulos de conejo pueden fecundarse en el útero, pero no se desarrollan salvo que se transfieran a las trompas en el plazo de 3 h desde la fecundación⁵⁷. Esto supone que puede existir un componente en el líquido uterino durante las primeras 48 h después de la ovulación que resulta tóxico para el óvulo⁵⁷. Los estudios que indican que puede existir sincronía entre el desarrollo del endometrio y el óvulo para que se produzca una gestación con éxito también aportan pruebas indirectas de un medio inhóspito^{58,59}. Si el endometrio se encuentra en una fase de desarrollo reducido o avanzado en comparación con el óvulo, se compromete la fecundidad. Además, el blastocisto debe dividirse y desarrollarse para adquirir la capacidad de implantarse en el útero. ***Por tanto, desde el punto de vista conceptual, resulta útil considerar la trompa de Falopio no como un mecanismo de transporte activo, sino como una estructura que aporta una acción de mantenimiento importante. Este comportamiento funcional se coordina mediante las concentraciones cambiantes de estrógenos y progesterona tras la ovulación, aunque también es posible que intervengan señales embrionarias locales.***

Se han logrado gestaciones satisfactorias en los seres humanos tras la técnica de Estes, en la que se transpone el ovario al cuerno uterino⁶⁰. Los óvulos se ovulan directamente al útero, con lo que se evita la trompa por completo. Asimismo, cuando se transfieren óvulos donantes fecundados a mujeres tratadas con suplementos hormonales, existen varios días durante el ciclo de tratamiento en los que se implantarán los blastocistos. Esta diferencia crucial entre la fisiología animal y humana tiene una importancia algo más que

académica. Se han hecho conjeturas acerca del uso de fármacos que podrían acelerar el transporte tubárico como medio anticonceptivo al garantizar que el óvulo alcanza el útero cuando se encuentra en un estado no receptivo. Aunque es posible que esto suceda así en los animales, es de dudoso valor en el ser humano porque no se precisa una sincronía perfecta.

La reproducción animal y humana también difiere en cuanto a la aparición de gestaciones ectópicas. Éstas son infrecuentes en los animales, y en los roedores no se inducen aun cuando la unión uterotubárica se ocluya inmediatamente después de la fecundación. Los embriones alcanzan la fase de blastocisto y degeneran a continuación.



Herramientas de imágenes

RESUMEN — Etapas fundamentales en el transporte del óvulo:

1. Tras la ovulación, el ovocito y su cúmulo circundante aparecen en la ampolla de la trompa de Falopio en el plazo de 15-20 min.
2. El transporte tubárico depende de las contracciones del músculo liso y el flujo de líquido secretor ocasionado por los cilios.
3. La trompa de Falopio aporta una acción de mantenimiento importante que da tiempo para que el endometrio se torne receptivo y el blastocisto adquiera capacidad de implantación, un período de alrededor de 80 h, el 90 % de las cuales se encuentra en la ampolla.

Volver al principio

Maduración del ovocito

La maduración del ovocito, tal como se analiza en el capítulo 6, está regulada por las hormonas sexuales y la compleja interacción entre una gama de factores de crecimiento y citocinas en el líquido folicular. En especies no mamíferas, una acción no genómica de la progesterona provoca un aumento de las concentraciones intracelulares de calcio. En los ovocitos humanos se produce una entrada de calcio extracelular en respuesta al estradiol, seguido de elevaciones secundarias de los iones calcio a partir de los depósitos intracelulares, que se caracterizan por oscilaciones en forma de onda⁶¹. Se trata de una respuesta no genómica al estradiol en la superficie celular, y el aumento transitorio del calcio intracelular mejora la calidad del ovocito y contribuye a la capacidad de fecundación.

Las oscilaciones del calcio son una propiedad común de los ovocitos de los mamíferos y también son una reacción precoz a los espermatozoides fecundantes⁶². No se requiere la presencia de estradiol ni las oscilaciones del calcio para que los ovocitos reanuden la meiosis. Sin embargo, la mejoría de la fecundación tras incrementos del calcio inducidos por el estradiol indica una función importante del estradiol intrafolicular en la maduración global del ovocito.

Volver al principio

Fecundación

La vida fecundable del ovocito humano se desconoce, pero la mayoría de los cálculos oscilan entre 12 h y 24 h. No obstante, los óvulos humanos inmaduros obtenidos para fecundación *in vitro* pueden ser fecundados incluso después de 36 h de incubación. Igual de incierto es el conocimiento de la vida fecundable de los espermatozoides humanos. El cálculo más frecuente es de 48-72 h, aunque la motilidad puede mantenerse después de que los espermatozoides pierdan la capacidad de fecundar. Los intervalos extremos que han logrado un embarazo documentado tras un único coito son de 6 días antes y 3 días después de la ovulación⁶³. La inmensa mayoría de las gestaciones tienen lugar cuando el coito se produce en el intervalo de 3 días inmediatamente antes de la ovulación⁶⁴.

Es posible que el contacto de los espermatozoides con el óvulo, que se produce en la ampolla tubárica, no sea aleatorio; existen algunas pruebas de la comunicación entre los espermatozoides y el óvulo que atrae a los primeros hacia el segundo⁶⁵⁻⁶⁷. Esta sensibilidad quimiotáctica de los espermatozoides requiere los cambios que tienen lugar en el proceso de capacitación⁶⁸. Por lo tanto, esto quizá sea un sistema para seleccionar un espermatozoide con capacidad plena de fecundación.

El cúmulo ovárico sufre una expansión preovulatoria que tiene, al menos, dos funciones importantes. El espacio ampollar de la trompa de Falopio humana es relativamente amplio (en comparación con el ovocito), y el cúmulo expandido puede servir para aumentar las posibilidades de un encuentro con uno de los pocos espermatozoides que han alcanzado la sección alejada de la trompa. Además, este cambio puede facilitar que el espermatozoide atraviese el cúmulo. El espermatozoide atraviesa el cúmulo sin liberar las enzimas acrosómicas⁶⁹. Se ha señalado, basándose en los experimentos *in vitro*, que el cúmulo resulta esencial para el desarrollo pleno de la capacidad fecundante del espermatozoide; sin embargo, la eliminación del cúmulo no impide la penetración del espermatozoide y la fecundación.

A pesar de la evolución de fecundación externa a interna durante un período de unos 100 millones de años, muchos de los mecanismos se han mantenido idénticos⁷⁰⁻⁷². La zona pelúcida acelular que rodea el óvulo en el momento de la ovulación y permanece en su lugar hasta la implantación tiene dos funciones principales en el proceso de fecundación:

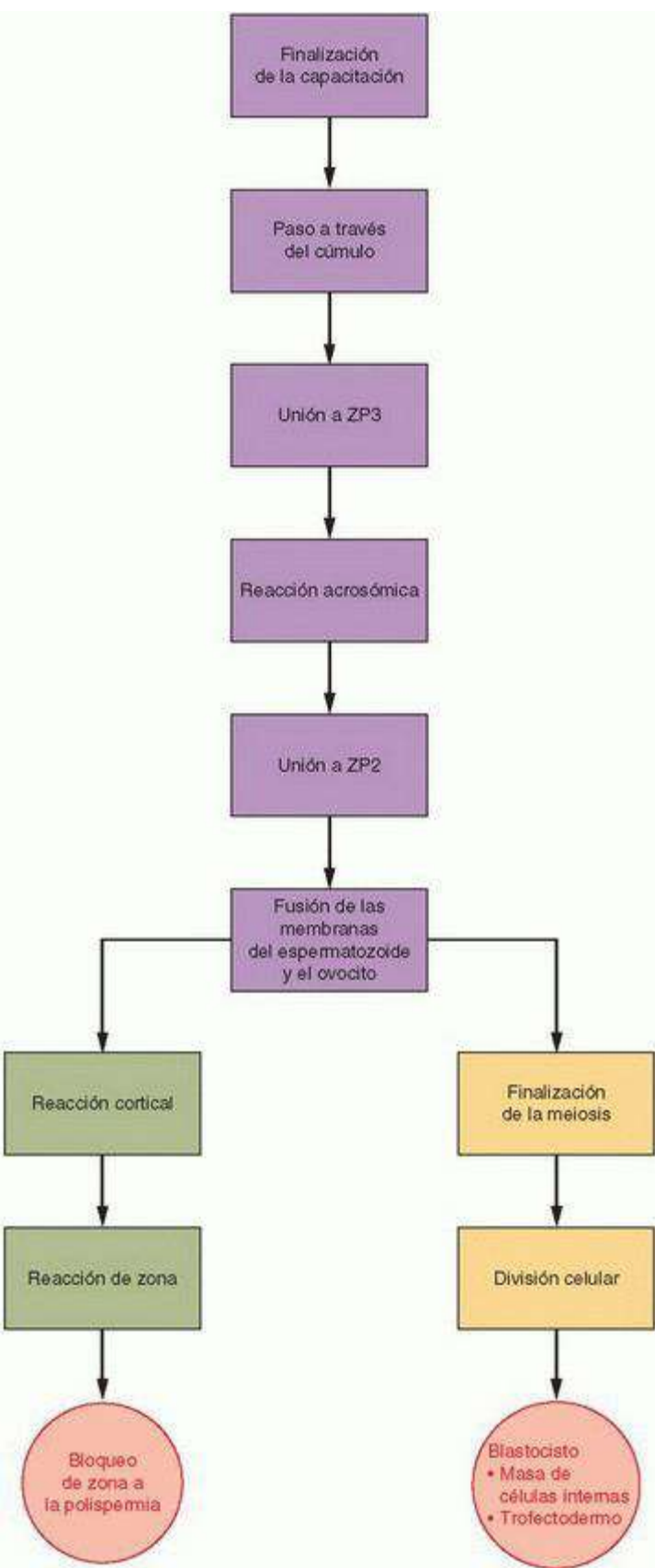
1. La zona pelúcida contiene ligandos para los espermatozoides, que tienen, con algunas excepciones, una relativa especificidad de especie.
2. La zona pelúcida experimenta la **reacción de zona** en la que la zona se torna impermeable a otros espermatozoides una vez que penetra el espermatozoide fecundante y, por tanto, ofrece un obstáculo a la poliploidía⁷³.

Los espermatozoides se unen a la zona pelúcida durante aproximadamente 1 min y luego penetran rápidamente, con la intervención de la acrosina, una proteinasa afín a la tripsina que se une a la membrana acrosómica interna de los espermatozoides^{72,74,75}. La función fundamental asignada a la acrosina se ha puesto en duda. Por ejemplo, las manipulaciones que aumentan la resistencia de la zona a la acrosina no interfieren en la penetración del espermatozoide y, por lo tanto, la motilidad de éste puede ser el factor esencial. La zona pelúcida es una estructura porosa debido a las numerosas glucoproteínas que se ensamblan en filamentos largos conectados entre sí. No obstante, una gran parte de las pruebas va a favor de la unión firme de los espermatozoides capacitados a la zona pelúcida como requisito para la penetración, aunque está claro que ésta necesita una motilidad activa no sólo de la cola, sino también de la cabeza. De hecho, la cabeza del espermatozoide presenta oscilaciones laterales rápidas en torno a un fulcro en la unión cabeza-cola, lo que indica una acción en «guadaña» sobre la zona^{2,72}.

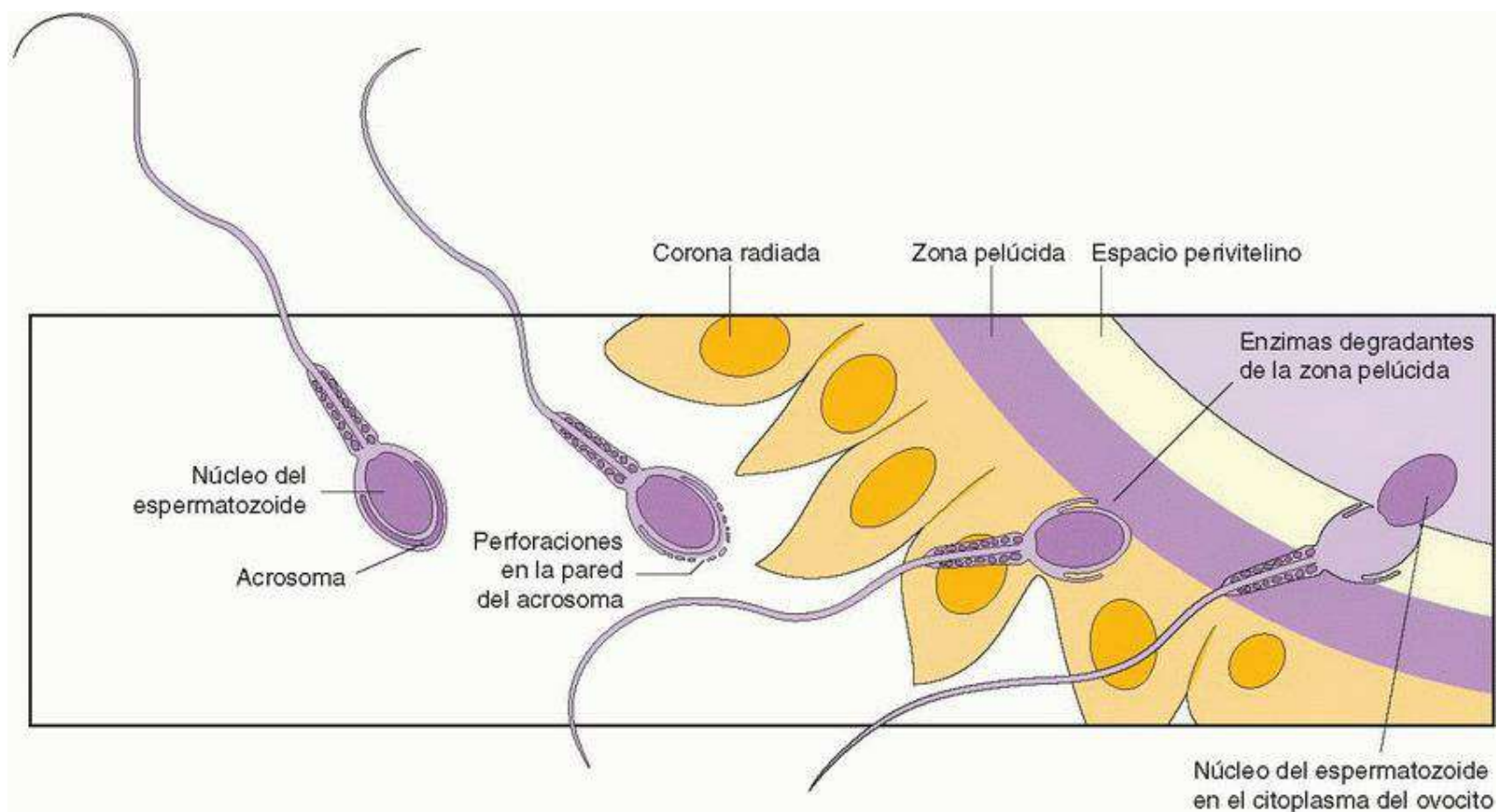
El acrosoma es un orgánulo semejante a un lisosoma que aparece en la región anterior de la cabeza del espermatozoide y se sitúa inmediatamente por debajo de la membrana plasmática como un capuchón sobre el núcleo. La parte inferior de los dos brazos se denomina segmento ecuatorial. El acrosoma contiene muchas enzimas que quedan expuestas por la **reacción acrosómica, la desaparición del acrosoma inmediatamente antes de la fecundación. Esta reacción es de exocitosis, es decir, la fusión de una vesícula de almacenamiento intracelular con la superficie interna de la membrana celular, seguida de la liberación del contenido de la vesícula**. La reacción acrosómica necesita la entrada de iones calcio, la salida de hidrogeniones, un aumento del pH y la fusión de la membrana plasmática con la membrana acrosómica externa, lo que da lugar a la exposición y salida de las enzimas

contenidas en la membrana acrosómica interna. La unión a la zona pelúcida es necesaria para permitir que un componente de la zona desencadene la reacción acrosómica.

Se cree que este componente es un receptor glucoproteico del espermatozoide, que, por tanto, presenta una función doble: unión del espermatozoide e inducción de la reacción acrosómica. El contacto inicial entre el espermatozoide y el ovocito es un proceso mediado por un receptor. La zona pelúcida está constituida por glucoproteínas *secretadas por el ovocito*, conocidas como ZP1, ZP2, ZP3 y ZP4, de las que ZP3 es la más abundante⁷⁶⁻⁷⁹. La proteína ZP3 es el principal ligando del espermatozoide, y la unión a ZP2 tiene lugar tras la reacción acrosómica, de modo que participa en la reacción de zona para evitar la polispermia⁸⁰. La alteración estructural de estas glucoproteínas causa una pérdida de actividad; es probable que la inactivación de estos ligandos tras la fecundación se deba a la acción de una o más enzimas de los gránulos corticales. El gen *ZP* se expresa de manera exclusiva en los ovocitos en crecimiento. Las semejanzas en la secuencia de ADN del gen *ZP3* en diversos mamíferos indican que este gen se ha conservado durante la evolución y que la interacción espermatozoide-ligando es un mecanismo común entre los mamíferos⁸¹. Los ratones con una alteración del gen *ZP3* producen ovocitos que carecen de zona pelúcida y son incapaces de quedarse embarazados^{82,83}. Se utiliza una vacuna contra las glucoproteínas de la zona pelúcida de los cerdos para controlar la reproducción en hembras de diversas especies, entre ellas hembras de elefantes y ciervos⁸⁴. El uso humano de dicha vacuna ha sido obstaculizado por la dificultad para preparar glucoproteínas puras, pero actualmente es posible mediante el uso de técnicas recombinantes⁸⁵.



Herramientas de imágenes



Herramientas de imágenes

La unión inicial del espermatozoide a la zona precisa la identificación por parte del espermatozoide del componente hidrocarbonado del ligando glucoproteico específico de la especie^{79,86}. Una vez que se realiza la unión, el componente peptídico de la glucoproteína receptora desencadena la reacción acrosómica. Al menos un receptor presente en la cabeza del espermatozoide es una tirosina cinasa, activada por la unión a la glucoproteína ZP3 y un iniciador de la reacción acrosómica^{87,88}. Esta interacción es análoga al principio general de comportamiento de la unión y actividad hormona-receptor. En el caso del espermatozoide y el ovocito, en la identificación del ligando de la zona del ovocito interviene una enzima de la superficie del espermatozoide que queda expuesta durante la capacitación. Por lo tanto, la formación del complejo ZP3-enzima no sólo produce la unión, sino que también desencadena la reacción acrosómica. El sistema de señalización por la proteína G también está presente en las cabezas de los espermatozoides y la activación puntual en este lugar por la progesterona, en un mecanismo extragenómico, abre canales de calcio que aumentan las concentraciones intracelulares de iones de calcio, un requisito para la reacción acrosómica⁸⁹⁻⁹¹. Por lo tanto, la interacción espermatozoide-zona inicial depende de la unión de espermatozoides con el acrosoma intacto, seguido de un proceso mediado por las enzimas liberadas por la reacción acrosómica inducida por la zona. La activación de la proteína cinasa C es un paso importante en la reacción acrosómica, que provoca la fosforilación de proteínas espermáticas que intervienen en el proceso^{92,93}.

La glucodelina es una glucoproteína con muchas isoformas que se encuentra en el endometrio, las trompas de Falopio, el líquido folicular y el fluido seminal. Las distintas formas de la glucodelina modulan la función de los espermatozoides y la fecundación, manteniéndolos en estado de incapacitación e inhibiendo su unión a la zona pelúcida al tener que competir por la zona de receptores. Existe un receptor específico de la glucodelina en los espermatozoides, y de ese modo tiene sentido que la regulación a la baja de la expresión de la glucodelina esté asociada a los cambios hormonales durante la ovulación, que coinciden con el inicio del intervalo de fecundación⁹⁴.

Los espermatozoides penetran en el espacio perivitelino en ángulo. El ovocito es una célula esférica recubierta de microvellosidades. La cabeza del espermatozoide es como un plato plano y el espesor de la cabeza es algo menor que la distancia entre las microvellosidades del ovocito⁹⁵. La región del segmento ecuatorial de la cabeza del espermatozoide, la porción distal del acrosoma, realiza el contacto inicial con la membrana vitelina (la membrana plasmática del óvulo u ovolema). Al principio, la membrana del óvulo engloba la cabeza del espermatozoide y, posteriormente, existe una fusión de las membranas de ambos. Según Bedford, la trayectoria tangencial de este proceso permite el cierre con expansión del blastocisto, lo que evita la persistencia de un orificio que permitirá la creación de una hernia o interferiría con la eclosión normal que se produce posteriormente en el útero⁹⁶.

La fusión del espermatozoide y el óvulo está mediada por proteínas específicas. Se han secuenciado dos proteínas de membrana a partir de la cabeza de los espermatozoides; una (PH-20, también denominada SPAMI) participa en la unión a la zona pelúcida, y la otra (PH-

30, también denominada fertilina) interviene en la fusión con el ovocito^{97,98}. La PH-20, con actividad hialuronidasa, también es activa en la dispersión del cúmulo⁹⁹. La membrana celular del ovocito no fecundado contiene moléculas de adhesión/fusión de tipo integrina que reconocen péptidos como la fibronectina, la laminina y el colágeno¹⁰⁰. La fibronectina aparece sobre los espermatozoides, pero se ha discutido si lo hace con la maduración caudal o tras la capacitación. La vitronectina es una proteína del espermatozoide que se activa tras la capacitación y la reacción acrosómica, y es posible que sea el péptido esencial que interactúa con las integrinas de la membrana celular del ovocito¹⁰¹. Estas etapas del proceso de fusión sólo tienen lugar con los espermatozoides que han experimentado la reacción acrosómica. Numerosas proteínas asociadas a los espermatozoides intervienen en la unión a la membrana del ovocito, pero no se ha identificado ningún péptido aislado como absolutamente esencial para la fecundación, lo que implica redundancia^{102,103}.

La fusión de la membrana del espermatozoide y el ovocito para formar un cigoto va seguida por la reacción cortical y la activación metabólica del ovocito. Un incremento del calcio libre intracelular en un patrón periódico y oscilatorio siempre precede a la reacción cortical y la activación del ovocito en el momento de fecundación, y se cree que éste es el mecanismo por el que el espermatozoide desencadena estos acontecimientos evolutivos^{62,104,105}. Se cree que la señalización del calcio durante la fecundación es iniciada por la introducción del factor del espermatozoide en el óvulo, una proteína fosfolipasa que activa el inositol 1,4,5-trifosfato y conduce a la liberación del calcio¹⁰⁵. Un análisis de la fecundación fallida en una pareja después de inyecciones intracitoplásmicas de espermatozoides indicó una alta prevalencia de activación ovocítica nula; las inyecciones repetidas tras iniciar la activación de los ovocitos con un ionóforo de calcio desembocaron en un embarazo¹⁰⁶.

El inicio del bloqueo de la penetración de la zona por otros espermatozoides está mediado por la **reacción cortical**, otro ejemplo de exocitosis con liberación de materiales a partir de los **gránulos corticales**, unos orgánulos semejantes a los lisosomas que se encuentran inmediatamente por debajo de la superficie del óvulo¹⁰⁷. Al igual que sucede con otros orgánulos semejantes a los lisosomas, estos materiales comprenden diversas enzimas hidrolíticas. Los cambios desencadenados por estas enzimas originan la **reacción de zona, el endurecimiento de la capa extracelular mediante la formación de puentes cruzados entre las proteínas estructurales y la inactivación de ligandos de receptores de los espermatozoides**¹⁰⁸. Por lo tanto, se logra el bloqueo de la zona a la polispermia. El cambio inicial en este bloqueo de la zona consiste en una despolarización rápida de la membrana del ovocito asociada a una liberación de iones de calcio por la calmodulina^{109,110}. El aumento del calcio intracelular actúa como una señal o desencadenante que activa la síntesis proteica en el ovocito. La despolarización de la membrana inicia únicamente un bloqueo transitorio de la entrada de espermatozoides. El bloqueo permanente es consecuencia de la reacción cortical y la liberación de enzimas, también desencadenado aparentemente por el incremento del calcio.

Alrededor de 3 h después de la inseminación, finaliza la meiosis¹¹¹. Se libera el segundo corpúsculo polar, y el óvulo se queda con un complemento haploide de cromosomas. La adición de cromosomas procedentes del espermatozoide restaura el número diploide en el óvulo ahora fecundado. El material cromatínico de la cabeza del espermatozoide se descondensa, y se forma el pronúcleo masculino. Los pronúcleos masculino y femenino migran el uno hacia el otro y, a medida que se acercan y quedan en íntima proximidad, se degradan las membranas limitantes y se forma un huso sobre el que se disponen los cromosomas. Por tanto, el escenario está listo para la primera división celular.

La actividad del genoma embrionario en el ser humano comienza pronto; la actividad de síntesis del ADN puede detectarse 9-10 h después de la inseminación¹¹². La expresión génica humana (transcripción) se inicia entre las fases de cuatro y ocho células de división preimplantación, 2-3 días después de la fecundación¹¹³. Es posible que las señales embrionarias iniciales procedan de un depósito de ARN mensajeros maternos, que se denomina el «legado materno»^{114,115}. Además, la proteómica ha identificado factores de transcripción y ARN en el interior de los espermatozoides que sugieren un mecanismo para la contribución paterna al desarrollo inicial del embrión^{30,116}.

Los médicos no sólo muestran interés en el modo en que tiene lugar la fecundación normal, sino también en la aparición de acontecimientos anormales que pueden interferir en el embarazo. Por consiguiente, merece la pena considerar los fracasos que se producen en relación con la fecundación *in vivo*. En los estudios realizados en primates no humanos se han empleado monos y babuinos. Se utilizó un método quirúrgico para «lavar» el útero de hembras de macacos de la India con ciclos regulares y se obtuvieron 9 embriones preimplantación y 2 óvulos no fecundados de 22 lavados. Dos de los nueve embriones eran anormales desde el punto de vista morfológico y probablemente no se habrían implantado¹¹⁷. Hendrickx y Kraemer utilizaron una técnica semejante en el babuino y recuperaron 23 embriones, de los que 10 tenían anomalías morfológicas¹¹⁸. Esto indica que, en los primates no humanos, no se fecundan algunos óvulos ovulados, así como que muchos embriones iniciales son anormales y lo más probable es que se aborten. En el estudio clásico de Hertig y cols.¹¹⁹ se comunicaron resultados semejantes en seres humanos. Analizaron 34 embriones iniciales obtenidos mediante lavado y exploración de los órganos reproductores extirpados durante una intervención quirúrgica. Diez de estos embriones

presentaban anomalías morfológicas, incluidos cuatro de los ocho embriones preimplantación. Dado que los cuatro abortos preimplantación no se habrían identificado clínicamente, se habrían registrado seis abortos en las otras 30 gestaciones.

Mediante el uso de pruebas de embarazo sensibles, se ha indicado que la tasa total de abortos tras la implantación es de alrededor del 30%¹²⁰. Cuando se incluye la pérdida de ovocitos fecundados antes de la implantación, alrededor del 46% de todas las gestaciones finalizan antes de que se perciban desde el punto de vista clínico¹²¹.

En el período postimplantación, si sólo se consideran las gestaciones diagnosticadas por métodos clínicos, la cifra generalmente aceptada de abortos espontáneos en el primer trimestre en mujeres jóvenes es del 15%. Alrededor del 50-60 % de estos abortos presenta anomalías cromosómicas¹²². Esto indica que, como mínimo, en el 7,5 % de todas las concepciones humanas existen anomalías cromosómicas. El hecho de que sólo 1 de cada 200 recién nacidos tenga una anomalía cromosómica atestigua los potentes mecanismos de selección que actúan en la gestación humana inicial. En todos los ciclos ovulatorios, únicamente el 20-30 % de las uniones normalmente fecundas logra el embarazo¹²³. Una vez lograda la concepción, sólo el 30 % sobrevive hasta el nacimiento⁶⁴.

RESUMEN — Etapas fundamentales en la fecundación:

1. La penetración de la zona pelúcida por los espermatozoides depende de una combinación de motilidad de los espermatozoides, una proteínasa acrosómica y la unión de receptores de la cabeza espermática a ligandos de la zona.
2. La unión de los receptores de la cabeza del espermatozoide y los ligandos de la zona produce un complejo enzimático que desencadena la reacción acrosómica, lo que libera enzimas esenciales para la fusión de las membranas del espermatozoide y el ovocito.
3. La fusión de las membranas del espermatozoide y el ovocito desencadena la reacción cortical, es decir, la liberación de sustancias de los gránulos corticales, unos orgánulos situados inmediatamente por debajo de la membrana celular del óvulo.
4. La reacción cortical da lugar a la reacción de zona inducida por enzimas, el endurecimiento de la zona y la inactivación de los ligandos de los receptores de espermatozoides, lo que genera un obstáculo para la polispermia.
5. La división celular comienza inmediatamente después de la fecundación; la expresión génica humana se inicia entre las fases de cuatro y ocho células.

Volver al principio

Implantación y placentación

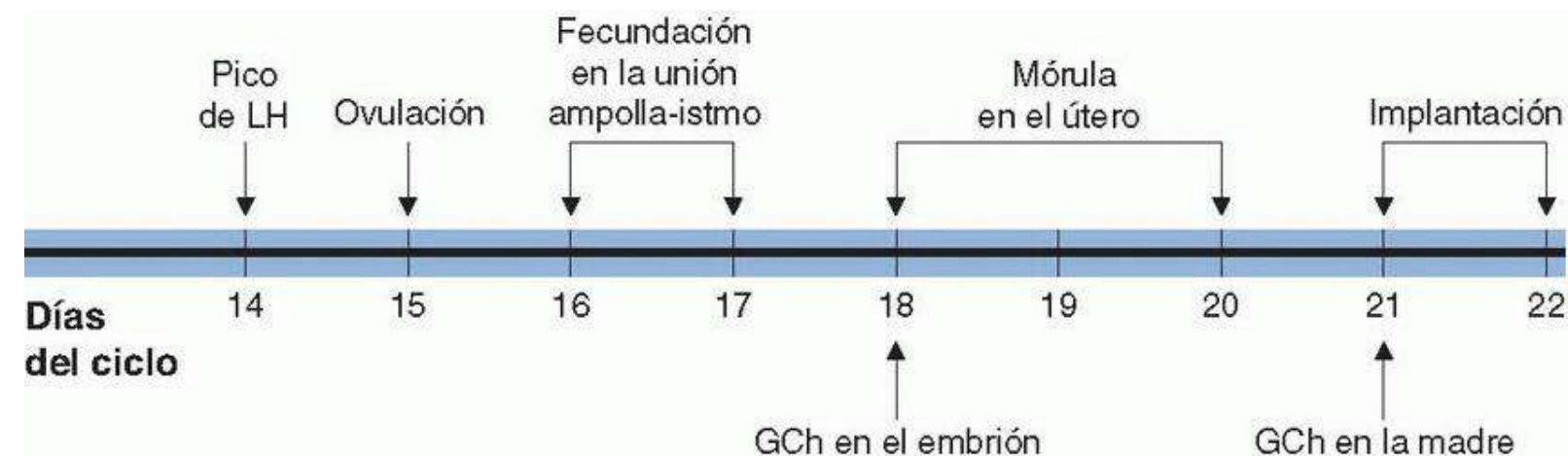
Un embarazo normal es, por supuesto, imposible sin una implantación y placentación eficaces. Dado que existen diferencias entre las diversas especies, nos centraremos en los fenómenos físicos y bioquímicos que son importantes en la reproducción humana^{124,125}. Poco después de que la mórula de 8 células entre en la cavidad uterina unos 4 días después de la oleada de gonadotropinas y 3 días después de la ovulación, se forma un blastocisto (un embrión preimplantación con un número variable de células, entre 32 y 256). La implantación (la inclusión del blastocisto en el estroma endometrial) empieza con la desaparición de la zona pelúcida (incubación) 1-3 días después de que la mórula entre en la cavidad uterina.

Preparación para la implantación

El cambio de endometrio proliferativo a secretor, descrito con detalle en el capítulo 4, es una parte esencial de la consecución de las condiciones receptoras necesarias para la implantación. El principal requisito endocrino es la presencia de progesterona; en el mono, la implantación y la gestación pueden lograrse en ausencia de los estrógenos de la fase lútea¹²⁶. Este cambio es la expresión histológica de numerosos fenómenos bioquímicos y moleculares. El endometrio tiene un espesor de 10-14 mm en el momento de la implantación hacia la mitad de la fase lútea. En este momento, la actividad secretora ha alcanzado un valor máximo, y las células endometriales tienen abundante glucógeno y lípidos. De hecho, la nutrición del feto humano depende de las contribuciones de las glándulas endometriales hasta el final del primer trimestre del embarazo, momento en que comienza un flujo sanguíneo materno importante en el interior de la placenta¹²⁷.

El conocimiento del comportamiento endocrino dinámico del endometrio (cap. 4) aumenta la comprensión de su participación activa en el proceso de implantación. El intervalo de receptividad endometrial se limita a los días 16-22 de un ciclo normal de 28 días (5 a 10 días después del pico de LH) y los días 16-19 de los ciclos estimulados por las gonadotropinas exógenas^{59,128-130}. La sincronización armoniosa de un amplio conjunto de elementos bioquímicos y moleculares es un logro complejo, necesario para que se produzca una

implantación normal. No es extraño que algunos estudios sobre expresión génica hayan comenzado a identificar la presencia de genes endometriales sin regular en mujeres con varias implantaciones fracasadas¹³¹. Las probabilidades máximas de lograr una implantación normal es sólo de un 40% por ciclo en condiciones óptimas¹³².



Herramientas de imágenes

La receptividad endometrial se anuncia por la formación inducida por la progesterona de *pinopodios (también llamados uterodomos)*, células epiteliales superficiales que pierden las microvellosidades y desarrollan prolongaciones lisas, que aparecen y regresan durante el intervalo de receptividad¹³³. Los pinopodios pueden servir para absorber líquido de la cavidad uterina y forzar al blastocisto a entrar en contacto con el epitelio endometrial. Los blastocistos se adhieren a lugares con pinopodios, donde la superficie celular pierde su carácter no adhesivo¹³⁴. La característica más crítica del pinopodio es la eliminación de la mucina inhibidora de la adhesión durante el intervalo de implantación¹³⁵. Los pinopodios aparecen alrededor del día 21 y sólo están presentes unos días durante la implantación, lo que sucede tras la elevación de las concentraciones de progesterona y está señalado por un descenso del receptor B de progesterona en el endometrio¹³⁶. No obstante, esta limitada aparición de los pinopodios es controvertida, ya que otros han descrito esa aparición durante la fase lútea y en el embarazo¹³⁷.

Incluso antes de que el blastocisto se adhiera al epitelio superficial, pero después de abandonar la zona pelúcida, se inicia un diálogo entre la madre y el embrión inicial. El factor de la gestación inicial (EPF) puede detectarse en la circulación materna al cabo de 1-2 días después de la fecundación¹³⁸. El EPF antes de la implantación se produce aparentemente en el ovario en respuesta a una señal del embrión. Tras la implantación, el EPF deja de ser secretado por el ovario y pasa a depender del embrión. El EPF tiene propiedades inmunodepresoras, y se asocia a proliferación y crecimiento celular. De hecho, existen motivos para creer que la receptividad endometrial para la implantación precisa señales adecuadas procedentes del embrión. Una de estas señales es la GCh.

Los blastocistos que crecen en cultivo producen y secretan GCh, lo que se inicia 7-8 días después de la fecundación¹³⁹. Puede identificarse ARN mensajero de GCh en embriones humanos de 6 a 8 células¹⁴⁰. Dado que el estadio de 8 a 16 células se alcanza unos 3 días después de la fecundación, se cree que el embrión humano comienza a producir GCh antes de la implantación cuando puede detectarse en la madre (unos 6-7 días después de la ovulación). Por lo tanto, el embrión es capaz de emitir señales preimplantación, y pueden medirse concentraciones más elevadas de estradiol y progesterona en la circulación materna incluso antes de que la GCh materna sea detectable, debido posiblemente a la estimulación del cuerpo lúteo por la GCh que se distribuye directamente desde la cavidad uterina al ovario¹⁴¹. La función del cuerpo lúteo es fundamental durante las primeras 7-9 semanas de gestación y la lutectomía en las etapas iniciales del embarazo puede precipitar un aborto¹⁴². Del mismo modo, puede provocarse un aborto precoz en los primates mediante inyecciones de suero anti-GCh¹⁴³. Otra sustancia que secreta muy pronto el embrión preimplantación es el factor activador de las plaquetas, quizá parte de la actividad inmunodepresora necesaria para inducir la tolerancia materna del embrión. En los conejos, el factor activador de plaquetas también induce la producción del factor de embarazo inicial¹⁴⁴. En realidad, muchos factores de crecimiento son sintetizados por el embrión inicial¹⁴⁵.

En roedores y conejos, la implantación puede interrumpirse mediante la inyección de inhibidores de prostaglandinas^{146,147}. La indometacina impide el aumento de la permeabilidad vascular endometrial que se observa en condiciones normales inmediatamente antes de la implantación. Otra prueba de una función de las prostaglandinas en las etapas más iniciales de la implantación consiste en la

observación de mayores concentraciones en los lugares de implantación, de forma semejante a cualquier respuesta inflamatoria¹⁴⁸. Los blastocistos de ratones, conejos, ovejas y vacas producen prostaglandinas, y se ha comprobado la liberación de prostaglandina E₂ por blastocistos y embriones humanos¹⁴⁹.

Las células epiteliales del endometrio secretor también son una fuente de prostaglandina E₂ (pero no de prostaglandina F_{2α}), y su síntesis puede ser estimulada por la respuesta tisular que acompaña a la implantación. Sin embargo, la síntesis decidual de prostaglandinas se reduce de manera significativa en comparación con el endometrio proliferativo y secretor, un efecto aparentemente directo de la actividad de la progesterona y quizá un requisito para mantener el embarazo¹⁴⁸. No obstante, la síntesis de prostaglandina E₂ se incrementa en el lugar de implantación, quizá en respuesta a factores del blastocisto, por ejemplo, factor activador de las plaquetas, y se correlaciona con un aumento de la permeabilidad vascular^{148,150}. Se acepta ahora ampliamente que la prostaglandina E₂ derivada de la decidua es uno de los principales reguladores de la invasión trofoblástica, que activa otras proteínas de señalización¹⁵¹.

Según se comenta en el capítulo 4, las numerosas citocinas, péptidos y lípidos secretados por el endometrio se relacionan entre sí a través de las acciones estimuladoras e inhibitoras de estrógenos y progesterona, así como de las actividades autocrinas/paracrinas de estas sustancias sobre las demás. En la respuesta a la implantación intervienen sin lugar a dudas los numerosos miembros de las familias de factores de crecimiento y citocinas.

La angiogénesis, el crecimiento de vasos sanguíneos a partir de vasos preexistentes, es una característica clave del ciclo endometrial y la implantación. Este proceso está regulado indirectamente por los esteroides sexuales y directamente por factores de crecimiento, en especial por miembros de las familias del factor de crecimiento fibroblástico, las angiopoyetinas y el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF). Existen al menos cuatro receptores y cinco isoformas VEGF. Dos angiopoyetinas, la Ang-1 y la Ang-2, comparten un receptor de la tirosina cinasa común, el Tie2. El VEGF-A parece ser crítico para el crecimiento vascular y está regulado al alza en presencia de oxígeno reducido. Las angiopoyetinas también promueven el crecimiento de vasos sanguíneos y actúan sinérgicamente con el VEGF. El crecimiento controlado, así como la regresión adecuada, refleja el equilibrio entre un número en constante crecimiento de factores estimuladores e inhibidores descubiertos por científicos en este campo^{152,153}.

<i>Lípidos</i>	<i>Citocinas</i>	<i>Factores de crecimiento</i>
Prostaglandinas	Interleucina 1α	Familia del factor de crecimiento epidérmico
Tromboxanos	Interleucina 1β	EGF
	Interleucina 6	EGF fijador de heparina
	Interleucina 11	TGF-α
	Factor estimulador de colonias 1	Familia del factor de crecimiento insulinoide
	Factor de necrosis tumoral α	IGF-I
	Factor inhibidor de la leucemia	IGF-II
	Interferón γ	IGFBP 1-6
		Factor de crecimiento derivado de las plaquetas

Factores de crecimiento fibroblástico

Factores de crecimiento endotelial vascular

Angiopoyetinas

Implantación

La implantación se define como el proceso por el que un embrión se fija a la pared uterina y penetra en primer lugar en el epitelio y a continuación en el sistema circulatorio de la madre para formar la placenta. El embrión invade completamente el endometrio únicamente en los simios antropomorfos y los humanos. La implantación es un proceso que se encuentra limitado en el tiempo y en el espacio, empezando 2-3 días después de que el óvulo fecundado acceda al útero, generalmente en el día 18 o 19 del ciclo (3 o 4 días después de la ovulación)¹³⁰. Por lo tanto, la implantación se produce 5-7 días después de la fecundación. Un estudio cuidadoso de mujeres que intentaban quedarse embarazadas reveló que el primer signo hormonal de implantación (la aparición de GCh) surgió a los 8, 9 o 10 días de la ovulación; el más precoz fue a los 6 días y el más tardío a los 12 días¹⁵⁴. El riesgo de aborto espontáneo precoz aumenta notablemente en caso de implantaciones tardías (después de 9 días desde la ovulación). La implantación consta de tres etapas: aposición, adhesión e invasión (también denominada migración para designar su naturaleza benigna).

Aposición y adhesión

El blastocisto humano permanece en las secreciones uterinas durante aproximadamente 1-3 días y, a continuación, se desprende de su zona pelúcida en preparación para la fijación. El lugar de implantación en el útero humano suele ser la parte superior de la pared posterior en el plano sagital medio. La implantación se señala inicialmente por la aposición del blastocisto al epitelio uterino, habitualmente 2-4 días después de que la mórula entre en la cavidad uterina. Un requisito necesario para este contacto es la desaparición de la zona pelúcida, que, *in vitro*, puede romperse por contracciones y expansiones del blastocisto. *In vivo*, esta actividad es menos esencial, porque la zona puede lisarse por componentes del líquido uterino. No obstante, en el movimiento del blastocisto y el abandono de la zona pelúcida parecen intervenir proyecciones citoplásmicas (esto provoca penetraciones de la zona por el trofoectodermo antes del desprendimiento de la zona)¹⁵⁵. En este momento, el blastocisto se ha diferenciado en una masa de células internas (embrión) y en trofoectodermo (placenta), ambos esenciales para la implantación.

El endometrio produce al menos tres citocinas relacionadas con la implantación¹⁵⁶. Se trata del factor estimulador de colonias 1 (CSF-1), el factor inhibidor de la leucemia (LIF) y la interleucina 1 (IL-1). En el endometrio humano (con un valor máximo en la decidua) y en el embrión preimplantación se identifican la expresión de CSF-1 y receptores de CSF-1. Los ratones con una mutación inactivadora del gen de CSF-1 son infértiles debido a unas tasas bajas de implantación y viabilidad fetal¹⁵⁷. El LIF muestra el mismo patrón de expresión que CSF-1, y los ratones con una mutación en el gen de LIF presentan una incapacidad para la implantación del blastocisto^{158,159}. El bloqueo del receptor de interleucina 1 en los ratones también impide la implantación¹⁵⁶. La interleucina 1 estimula la liberación de GCh desde las células trofoblásticas humanas, y en el endometrio aumenta la expresión del VEGF y regula el inhibidor tisular de metaloproteinasas; la GnRH es producida en el blastocisto humano y estimula la expresión endometrial de la interleucina 1¹⁶⁰. Quizá el primer cambio materno en el proceso de implantación, el aumento de la permeabilidad de los capilares cerca del blastocisto adherente, obedece a un cambio dirigido por el blastocisto de la expresión de factor de crecimiento epidérmico fijador de heparina (HB-EGF) en el epitelio superficial¹⁶¹. Además, el blastocisto contiene receptores de factor de crecimiento epidérmico que responden a HB-EGF y estimulan el crecimiento y el desprendimiento de la zona.

En el proceso de adherencia también interviene todo un conjunto de moléculas de adherencia, entre ellas integrinas, selectinas y trofinina¹⁶². El endometrio transformado en decidua y el embrión inicial expresan componentes de la matriz extracelular, en especial laminina y fibronectina, que intervienen en la adherencia celular a través de las moléculas de adherencia¹⁶³. Las células se fijan y mantienen por la matriz extracelular utilizando componentes como laminina y fibronectina, que se unen a través de receptores de la superficie, sobre todo, integrinas. El aumento de isoformas específicas de laminina en la decidua en el momento de la implantación indica una interacción importante con el trofoblasto invasor¹⁶⁴. Por lo tanto, la implantación comienza con la adherencia debida a la unión a integrinas endometriales, seguida de la invasión (migración) del trofoblasto mediante la degradación por proteinasas de la matriz

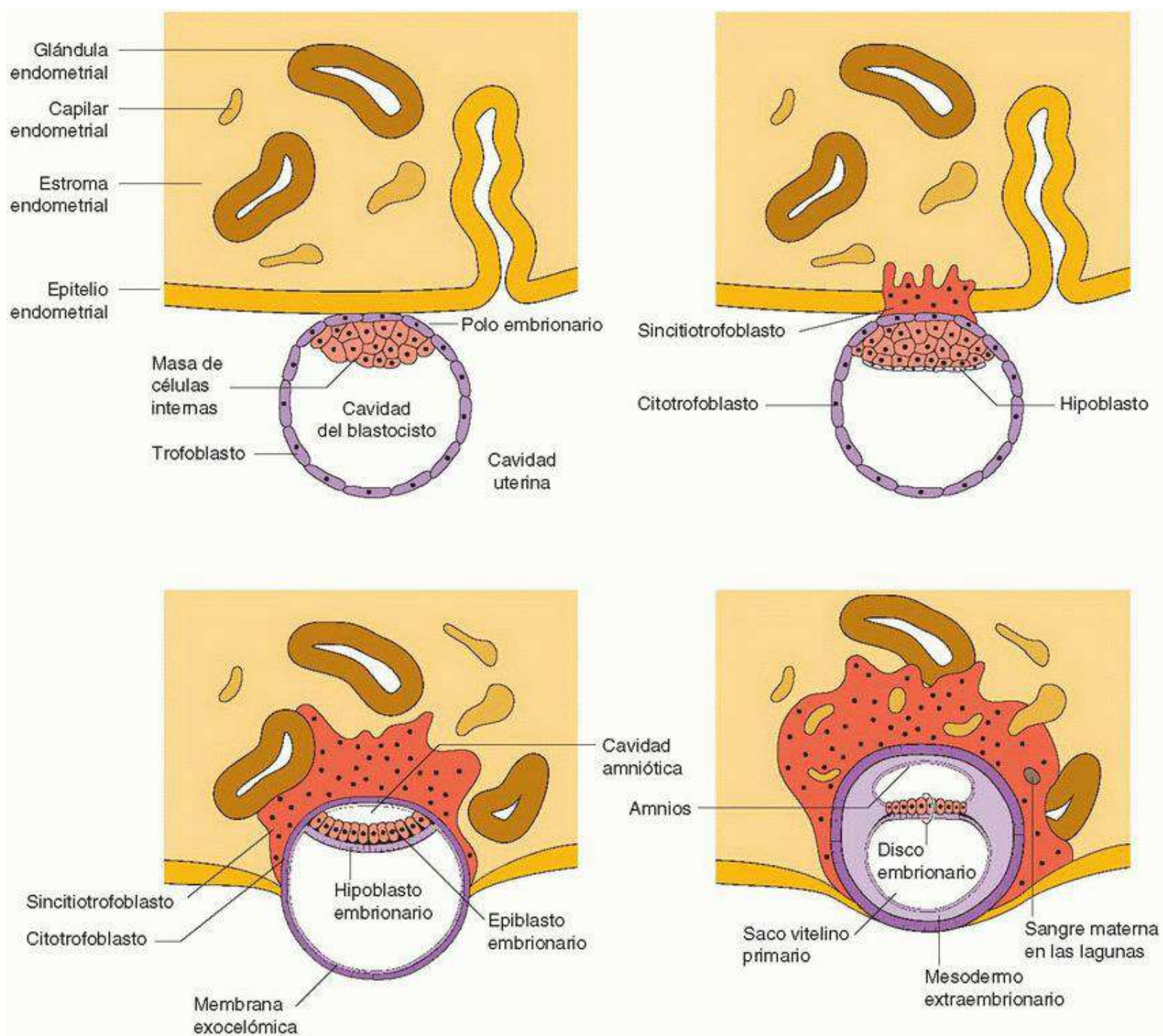
extracelular.

Las integrinas son miembros de una familia de receptores transmembrana de la superficie celular de colágeno, fibronectina y laminina. Se emplean en las interacciones intercelulares y entre células y matriz, de manera que contribuyen a la migración celular, la diferenciación celular y la estructura tisular. Un cambio cíclico de la expresión de integrinas en las células del epitelio endometrial indica una expresión máxima en el momento de implantación¹⁶⁵. Se ha señalado que una ausencia de expresión de integrinas durante el período de implantación puede ser una causa de esterilidad¹⁶⁶. El blastocisto también expresa integrinas en una secuencia cronológica y un lugar (células del trofoblasto en crecimiento) que son adecuados para la actividad clave durante la implantación¹⁶⁷. Las integrinas son un conjunto diverso de receptores que reflejan diversas combinaciones de las subunidades α y β en la estructura del receptor, así como variaciones en el dominio citoplásmico de las subunidades. La estimulación e inhibición de la proliferación celular en el endometrio y la decidua se encuentran influidas por la expresión específica de las subunidades adecuadas¹⁶⁸. Los mecanismos que controlan la variación de la estructura mediante corte y empalme explicarían la expresión de una variante de integrina apropiada para la proliferación al principio del ciclo endometrial, así como la evitación de la proliferación en la decidua y quizá la evitación de la invasión trofoblástica.

Las efrinas son péptidos que se unen a receptores de la membrana celular con actividad tirosina cinasa. La expresión de efrinas puede detectarse en células del epitelio endometrial y en blastocistos¹⁶⁹. Se trata de otro sistema de comunicación intercelular que interviene en la migración trofoblástica.

El proceso de disgregación tisular se acompaña de un aumento de linfocitos, otra fuente de citocinas y factores de crecimiento además del trofoblasto y las células endometriales. La distinción entre citocinas y factores de crecimiento no siempre es clara, pero los linfocitos T y los macrófagos son secretores considerables de citocinas.

En general, se han identificado citocinas, factores de crecimiento y sus receptores en prácticamente todos los tejidos relacionados con la implantación. La catalogación es larga y a menudo confusa^{156,170}. Resulta útil considerar sencillamente que estas sustancias diversas son los instrumentos bioquímicos mediante los que se lleva a cabo el proceso físico de adherencia e invasión del trofoblasto.



Herramientas de imágenes

Incluso aunque el medio hormonal y la composición proteica del líquido uterino son acogedores para la implantación, es posible que no tenga lugar si el embrión no se encuentra en la etapa de desarrollo adecuada. A partir de esta información, se ha deducido que debe existir una maduración evolutiva de la superficie del embrión antes de que pueda lograr la fijación e implantación.

Los estudios sobre las variaciones de la carga superficial de embriones preimplantación difieren en sus resultados y es improbable que los cambios de la carga superficial sean los únicos responsables de la adherencia del blastocisto a la superficie de las células epiteliales. La unión de la lectina concanavalina A al blastocisto se modifica durante el período preimplantación, una indicación de que las glucoproteínas superficiales del blastocisto están en transición¹⁷¹. Resulta razonable suponer que estas variaciones de la configuración de la superficie tienen como objetivo aumentar la capacidad del embrión inicial de adherirse a la superficie materna.

Conforme el blastocisto entra en contacto íntimo con el endometrio, las microvellosidades de la superficie se aplanan e interdigitan con las presentes en la superficie luminal de las células epiteliales. Se alcanza una etapa en la que las membranas celulares tienen un contacto muy estrecho y se forman complejos de unión. Ya no es posible desprender el embrión inicial de la superficie de las células epiteliales mediante el lavado del útero con soluciones fisiológicas.

Finalmente, la caracterización de un endometrio con una receptividad normal a la implantación permitirá intervenciones médicas. No resulta descabellado plantear manipulaciones terapéuticas que mejorarán las tasas de implantación o proporcionarán anticoncepción.

Invasión y placentación

En la segunda semana después de la ovulación, se forma la placenta¹⁶³. En este momento, los trofoblastos presentes en el lugar de implantación han formado masas de citotrofoblastos y sincitiotrofoblastos y ha comenzado la invasión de vasos sanguíneos maternos. Se destruyen las paredes de las arterias espirales, a medida que se forman sacos sinusoidales revestidos de trofoblasto endovascular. El cambio fundamental es la sustitución de las células vasculares maternas por células del citotrofoblasto. El objetivo de la invasión placentaria radica en remodelar la vasculatura uterina, estableciendo una estructura que permitirá y mantendrá un intercambio entre la madre y el feto, reemplazando los vasos pequeños y de resistencia elevada con vasos grandes de baja resistencia. ***Las células placentarias invasoras son células trofoblásticas especiales, conocidas como trofoblasto extravascular, que surgen por proliferación y diferenciación de las células germinativas citotrofoblásticas en el interior de las vellosidades coriónicas.***

Se han descrito tres tipos de interacciones entre el trofoblasto en implantación y el epitelio uterino¹⁷². En primer lugar, las células del trofoblasto se introducen entre las células epiteliales uterinas en su camino a la membrana basal. En el segundo tipo de interacción, las células epiteliales se despegan de la membrana basal, una acción que permite que se insinúe el trofoblasto por debajo del epitelio. Por último, se ha identificado la fusión del trofoblasto con células epiteliales uterinas individuales mediante microscopía electrónica en el conejo¹⁷³. Este último método de acceder a la capa epitelial plantea cuestiones interesantes acerca de las consecuencias inmunológicas de la mezcla de citoplasma embrionario y materno.

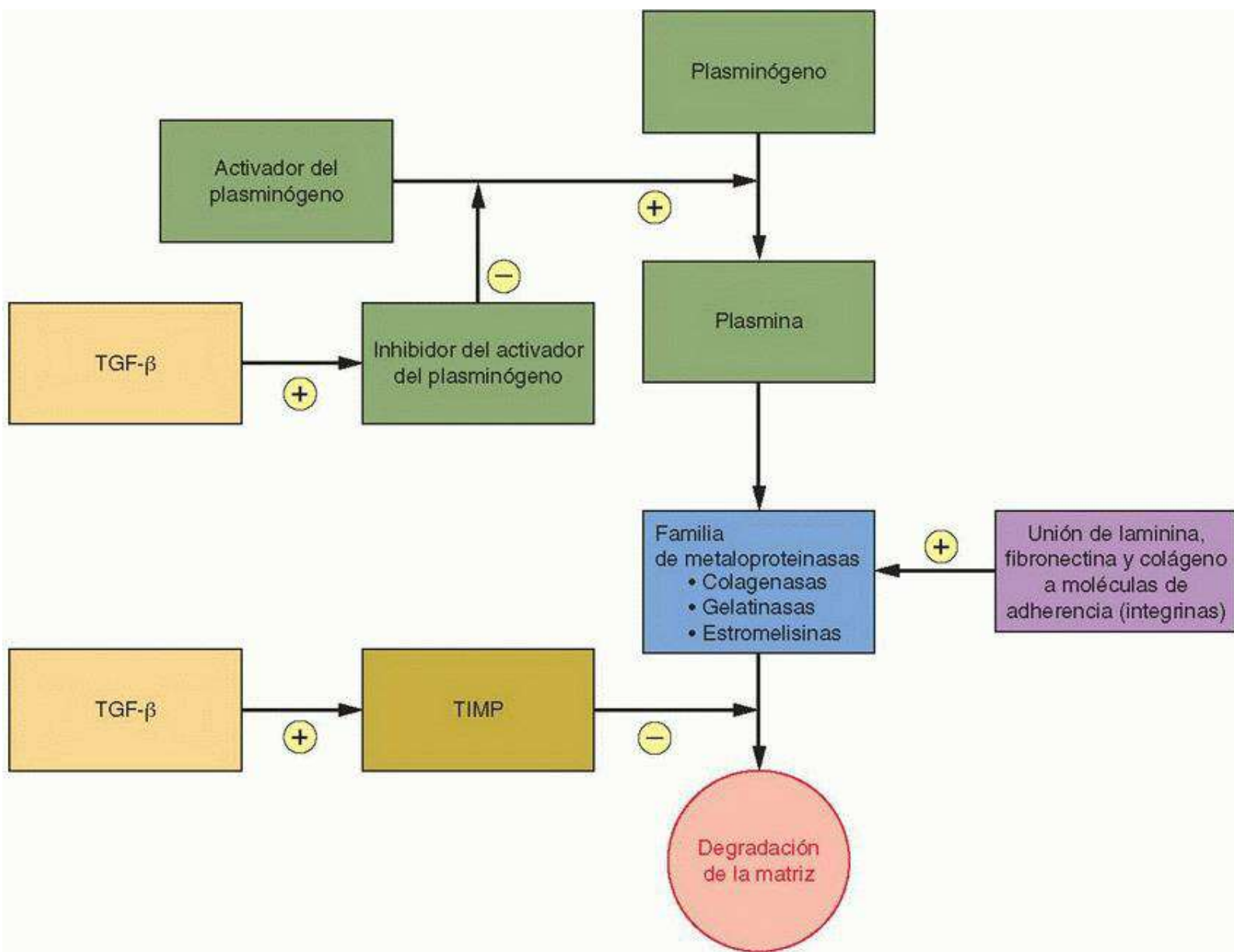
El trofoblasto presenta la capacidad de fagocitar diversas células, aunque, *in vivo*, esta actividad parece en gran medida limitada a la eliminación de células endometriales muertas o células que se han desprendido de la pared uterina. Del mismo modo, a pesar de la naturaleza invasora del trofoblasto, la destrucción de las células maternas por enzimas secretadas por el embrión no desempeña una función importante en la implantación; prácticamente no existe necrosis. El embrión inicial secreta diversas enzimas (p. ej., colagenasa y activadores del plasminógeno), que son importantes para digerir la matriz intercelular que mantiene juntas las células epiteliales. Los estudios *in vitro* han demostrado la presencia de activador del plasminógeno en embriones de ratón y en el trofoblasto humano, y su actividad es importante en las etapas de fijación y crecimiento inicial de la implantación^{174,175}.

La urocinasa y las proteasas, enzimas trofoblásticas que convierten el plasminógeno en plasmina, se inhiben por la GCh, lo que indica una regulación de este proceso por el embrión¹⁷⁶.

El trofoblasto en una etapa algo más tardía de la implantación puede digerir, *in vitro*, una matriz compleja constituida por glucoproteínas, elastina y colágeno, todos ellos componentes de la matriz intercelular normal^{177,178}. Otros estudios *in vitro* han revelado que las células se separan del trofoblasto en un proceso denominado «inhibición por contacto»¹⁷⁹. El trofoblasto se extiende a continuación para rellenar los espacios que dejan libres las células cocultivadas. Una vez lisada la matriz intercelular, este alejamiento de las células epiteliales del trofoblasto dejaría espacio para que el embrión en implantación se desplazara por la capa epitelial. En el movimiento del trofoblasto colabora el hecho de que sólo algunas partes de su superficie son adhesivas y la principal porción de la superficie no es adhesiva para otras células.

La fase sumamente proliferativa y la migración del tejido trofoblástico durante el principio de la embriogénesis están reguladas por numerosos factores de crecimiento y citocinas producidos en los tejidos fetales y maternos¹⁸⁰. El VEGF es importante para el crecimiento de los nuevos vasos sanguíneos, y las angiopoyetinas reclutan células perivasculares para proporcionar estabilidad vascular. La interacción entre el VEGF y las angiopoyetinas es importante para la remodelación de los vasos maternos necesarios con el fin de desarrollar la circulación uteroplacentaria. Otra señal desde el feto para inducir el crecimiento de los vasos maternos es la GCh, que por supuesto está disponible antes de la implantación, para unirse a su receptor en el endometrio y estimular los vasos directamente como también la expresión de factores angiogénicos, como el VEGF^{181,182}.

La invasión del trofoblasto inicial necesita la expresión de integrinas, que es estimulada por el factor de crecimiento insulinoide II (IGF-II) procedente del trofoblasto y la proteína fijadora 1 de IGF procedente de la decidua, e inhibida por el factor de crecimiento transformador β procedente de la decidua^{183,184}. Las células del trofoblasto en migración activa tienen un perfil de integrinas diferente respecto al de las células que no migran, más concretamente receptores de la superficie celular que se unen de manera preferente a la laminina^{163,185}. El mecanismo controlador (aún no conocido) de este cambio en la expresión de las integrinas debe ser un regulador fundamental de la invasión del trofoblasto. La naturaleza específica de la expresión de integrinas puede determinar la unión a componentes de la matriz, un requisito para la migración.



Herramientas de imágenes

La unión en la superficie celular de integrinas a los componentes de la matriz también puede regularse mediante la activación y desactivación de las integrinas. Esto permitiría que las células del trofoblasto alternaran entre estados adhesivos y no adhesivos, con aparición de una migración celular direccional¹⁸⁶. La función de receptores de integrinas de la superficie celular no consiste simplemente en unirse a un componente estructural. La unión activa vías de señalización celular (semejante a la vía clásica de hormona trópica endocrina-receptor de la membrana celular) que activan enzimas que, en último término, provocan adhesión, así como transcripción de genes celulares¹⁶³. La proteína fijadora 1 de IGF puede estimular la migración de células trofoblásticas con independencia del sistema de IGF mediante la unión a un receptor de integrinas y la activación de vías de cinasas¹⁸⁷.

Las arteriolas espirales uterinas son invadidas por los citotrofo blastos, y el endotelio materno se sustituye por tejido citotrofo blástico hasta el primer tercio del miometrio. La invasión vascular materna por células trofoblásticas y la sustitución del endotelio vascular por trofoblasto endovascular puede utilizar una clase diferente de moléculas de superficie, la familia de las selectinas¹⁶³. Se ha comprobado que las selectinas están presentes en las células endoteliales vasculares de la decidua, aunque sólo en el lugar de implantación y son sensibles a mediadores inflamatorios, entre ellos las citocinas. Conforme las células del trofoblasto reemplazan al endotelio materno, cambia el perfil de receptores de péptidos de adhesión del trofoblasto para parecerse a las células endoteliales¹⁸⁸. **Desde hace tiempo, se reconoce que este proceso de invasión está limitado en las gestaciones con preeclampsia, y ésta es la causa fundamental de la escasa perfusión placentaria asociada a la preeclampsia y el retraso del crecimiento intrauterino.** El fracaso relativo de este proceso en la preeclampsia se caracteriza por una conversión insuficiente a receptores de adhesión endotelial, así como por concentraciones bajas de proteína fijadora 1 de IGF y metaloproteinasas de la matriz¹⁸⁹⁻¹⁹¹.

Las metaloproteinasas de la matriz, que intervienen significativamente en el proceso de la menstruación (cap. 4), también son factores

clave en la degradación de la matriz durante la invasión del trofoblasto. Las metaloproteinasas comprenden colagenasas, gelatinasas y estromelisin. La adherencia mediada por integrinas puede activar esta familia de enzimas proteolíticas, que a su vez realizan la degradación de proteínas de la matriz necesaria para que tenga lugar la migración del trofoblasto. La producción de las metaloproteinasas está regulada por las acciones combinadas de activadores del plasminógeno, citocinas e inhibidores tisulares (TIMP). La invasión trofoblástica inicial se estimula por la GnRH procedente del trofoblasto que suprime la expresión de TIMP, los inhibidores de las metaloproteinasas de la matriz¹⁹².

La penetración y supervivencia posterior depende de factores capaces de suprimir la respuesta inmunitaria materna a antígenos fetales. El tejido endometrial realiza una contribución considerable a la actividad de factores de crecimiento y la supresión inmunitaria mediante la síntesis de proteínas en respuesta al blastocisto incluso antes de la implantación^{193,194}. Uno de los grandes misterios asociados a la implantación es el mecanismo por el que la madre rechaza un embrión o feto con anomalías genéticas. Es posible que el embrión anormal no pueda producir una señal en el embarazo inicial que pueda ser reconocida por la madre. Esto es posible que determine el fracaso del trofoblasto para producir las proteínas necesarias para alterar el entorno inmunitario de la decidua, a fin de tolerar el proceso de implantación.

Las señales embrionarias sólo serán eficaces en un medio hormonal adecuado. Gran parte de los conocimientos relativos a los requisitos hormonales para la implantación en animales se ha obtenido a partir de los estudios de animales con implantación diferida. En varias especies, los embriones preimplantación permanecen normalmente latentes en el útero durante períodos que pueden prolongarse hasta 15 meses antes de que se inicie la implantación. En otras especies, puede desencadenarse una implantación diferida mediante el amamantamiento puerperal o la práctica de una ovariectomía el día 3 de la gestación. Esto produce un descenso pronunciado de la síntesis de ADN y proteínas por el blastocisto. El embrión puede mantenerse en la fase de blastocisto mediante la inyección de progesterona a la madre. Con este modelo, se han determinado las necesidades hormonales de la implantación. En los ratones, existe una necesidad de estrógenos y progesterona. En otras especies, entre ellas los primates, no se precisa el estímulo anidador de los estrógenos, y la progesterona aislada es suficiente¹²⁶. No obstante, la determinación de perfiles genómicos indica que la presencia de cierta cantidad de estrógeno facilita la expresión génica inducida por progesterona que se asocia a la implantación¹⁹⁵.

Aunque se sabe que el medio hormonal de la implantación diferida deja quiescente al embrión, se desconoce si esto representa un efecto directo sobre el embrión o si existe un inhibidor metabólico en las secreciones uterinas que actúa sobre el embrión. La extracción del embrión desde el útero a placas de cultivo permite una reanudación rápida del metabolismo normal, lo que indica que, en realidad, se ha producido una liberación de los efectos inhibidores de un producto uterino.

Limitación de la invasión

A diferencia de la invasión de tejidos asociada al cáncer, la invasión trofoblástica debe ser limitada, y confinar la placenta a su ubicación intrauterina y dentro del período restringido de un embarazo.

La invasión del compartimento del estroma endometrial, que rompe la membrana basal, y la penetración de los vasos sanguíneos maternos están mediadas por proteasas de serina y metaloproteinasas. Las proteasas de serina son activadores del plasminógeno que aportan plasmina para la degradación proteolítica de la matriz extracelular y la activación de la familia de las metaloproteinasas. Las células del trofoblasto contienen receptores del activador del plasminógeno. Se cree que la unión del activador del plasminógeno a este receptor es un método mediante el que se ejerce la proteólisis por la plasmina en un lugar controlado y limitado¹⁹⁶.

Muchos componentes de la respuesta inflamatoria desempeñan funciones en el proceso de implantación. La secreción de citocinas por el infiltrado de linfocitos en el endometrio activa la lisis celular del trofoblasto, quizá un proceso importante para limitar la invasión¹⁹⁷. La decidua (caduca) en el momento de la implantación contiene un número elevado de linfocitos citolíticos naturales (linfocitos granulares grandes). Se ha propuesto que una interacción entre estas células y un antígeno leucocítico humano presente únicamente en el trofoblasto invasor limita la invasión al producir citocinas adecuadas¹⁹⁸.

La invasión por el trofoblasto se limita por la formación de la capa de células deciduales en el útero. Las células fibroblásticas del estroma se transforman en células ricas en glucógeno y lípidos. En el ser humano, las células de la caduca rodean los vasos sanguíneos al final del ciclo gestante, pero no aparece una decidualización extensa hasta que se consolida el embarazo. Los esteroides ováricos dirigen la decidualización, y en el ser humano es esencial una combinación de estrógenos y progesterona. El factor tisular (FT), expresado en el endometrio decidualizado, es un receptor del factor VII y su forma activa, VIIa. Concentrado en localizaciones perivasculares, el FT forma lo que Lockwood llama un «sobre hemostático» para promover la hemostasia proporcionando fibrina^{199,200}. El FT se posiciona adecuadamente para contrarrestar la amenaza de hemorragia asociada a la invasión trofoblástica.

La limitación de la invasión trofoblástica se atribuye al equilibrio de factores de crecimiento estimuladores y represores, citocinas y

enzimas. El inhibidor del activador del plasminógeno de tipo 1 (PAI-1) es un producto importante de las células de la caduca, que inhibe la hemorragia excesiva durante la menstruación y limita la invasión por el trofoblasto al principio del embarazo^{199,201}. El PAI-1 se une al activador del plasminógeno con una afinidad elevada y se regula por citocinas y factores de crecimiento. Las metaloproteinasas que degradan componentes de la matriz extracelular, como colágenos, gelatinas, fibronectina y laminina, son reprimidas por TIMP. Además, la degradación por las metaloproteinasas puede suprimirse mediante la inhibición de la producción por el trofoblasto de estas enzimas y la evitación de la conversión de una forma inactiva en otra activa²⁰². El TGF- β decidual es un factor de crecimiento esencial que interviene en la limitación de la invasión por el trofoblasto al inducir la expresión de TIMP y PAI-1. Además, el TGF- β puede inhibir la expresión de integrinas e influir en los citotrofoblastos para que se diferencien en sincitiotrofoblastos no invasores^{183,203}. La decorina es un proteoglucano de fijación derivado de la decidua que puede unirse al TGF- β , almacenándolo para cuando se necesite con el fin de limitar una invasión, cuando se libere y active por la plasmina. Además, la decorina ejerce efectos antiproliferativos, antimigratorios y antiinvasivos sobre el trofoblasto, independientemente del TGF- β ²⁰⁴. Incluso la GCh puede ejercer una fuerza rectora inhibiendo la actividad proteasa^{176,205}.

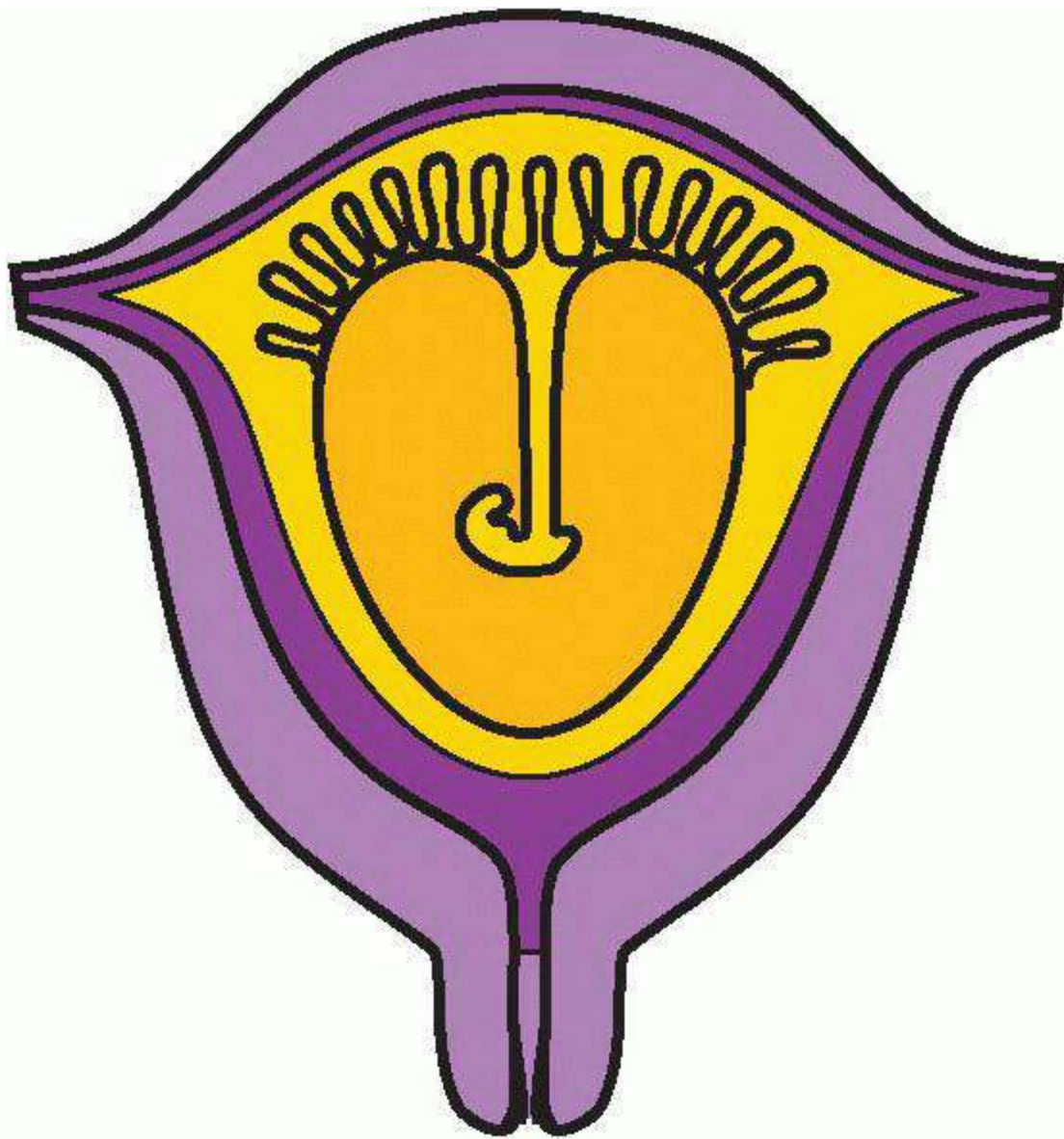
En el babuino, las bajas concentraciones de estrógeno durante el inicio del embarazo permiten la invasión trofoblástica, pero el aumento de las concentraciones de estrógeno más tarde en el embarazo suprimen la invasión arterial materna, un efecto mediado por las reducciones de la expresión del VEGF citotrofoblástico inducida por los estrógenos^{206,207}.

RESUMEN — Etapas fundamentales en la implantación:

1. El embrión inicial entra en la cavidad uterina en forma de una mórula de 8 células y se transforma en un blastocisto de 32 a 256 células antes de la implantación.
2. La implantación empieza con el desprendimiento de la zona pelúcida aproximadamente 1-3 días después de que la mórula haya entrado en la cavidad uterina.
3. El endometrio se prepara para la implantación por la actividad compleja de citocinas, factores de crecimiento y lípidos regulada por las hormonas sexuales, en especial, por la progesterona. El endometrio únicamente es receptivo a la implantación durante unos días.
4. El proceso de implantación comienza con la aposición y adherencia del blastocisto al epitelio uterino, unos 2-4 días después de que la mórula entre en la cavidad uterina. En este proceso intervienen citocinas y moléculas de adherencia (integrinas) que interactúan con componentes extracelulares, en especial laminina y fibronectina.
5. La invasión trofoblástica se produce con rapidez tras la adherencia del blastocisto y está mediada por la degradación de la matriz extracelular por proteinasas. La placenta se forma en la segunda semana después de la ovulación. La limitación de la invasión trofoblástica se debe a una restricción impuesta por los inhibidores de las proteinasas, en especial por el inhibidor del activador del plasminógeno y los inhibidores tisulares de metaloproteinasas.

Todas las referencias están disponibles en: <http://www.lwwes.com/fritzandsperoff>

Volver al principio



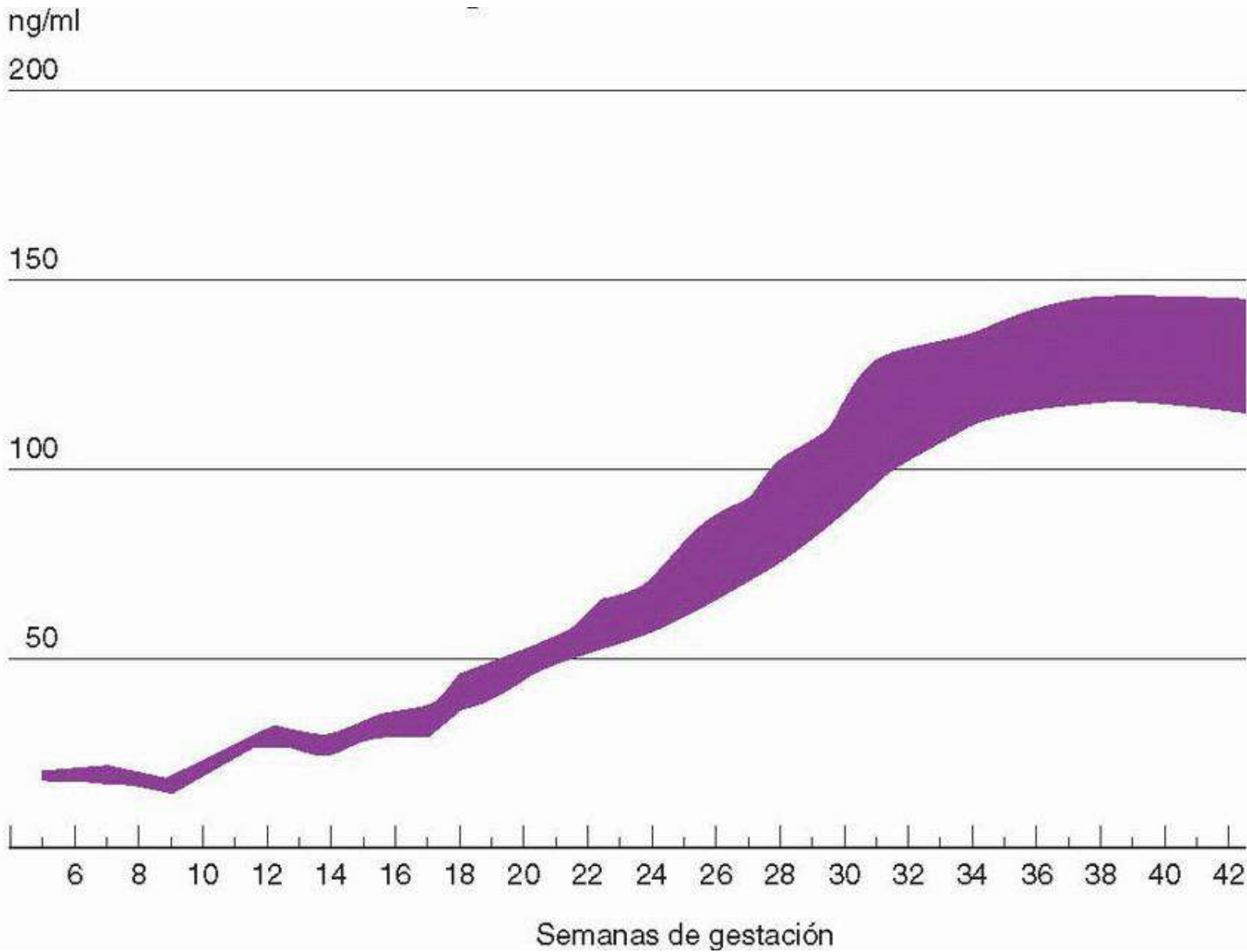
Herramientas de imágenes

¿Quién se encarga del embarazo, la madre o el feto? Desde la posición estratégica de una persona que lo ve desde fuera, da la impresión de que es la madre quien se hace cargo del mismo. No obstante, desde el punto de vista fetal, es muy lógico que las adaptaciones maternas del embarazo estén controladas por el feto. Para este último, uno de los aspectos fundamentales de la vida intrauterina es su dependencia del intercambio eficaz de productos nutritivos y metabólicos con la madre. Resulta lógico que existan mecanismos mediante los cuales un feto en crecimiento pueda influir o controlar el proceso de intercambio y, en consecuencia, su ambiente. Los métodos por los que un feto puede influir en su propio crecimiento y desarrollo conllevan la transmisión de diversos mensajes, en muchos casos, mediante hormonas. Los mensajeros hormonales procedentes del producto de la concepción pueden modificar los procesos metabólicos, el flujo sanguíneo uteroplacentario y la diferenciación celular. Asimismo, es posible que un feto indique su deseo y disposición a abandonar el útero mediante el inicio hormonal del parto. En este capítulo se revisan los mecanismos que emplea el feto para influir en acontecimientos importantes durante el embarazo. El proceso importante de la lactancia se comenta en el capítulo 16.

Hormonas esteroideas en el embarazo

La esteroidogénesis en la unidad fetoplacentaria no sigue los mecanismos convencionales de producción hormonal en el interior de un órgano aislado. En su lugar, los productos finales son consecuencia de interacciones críticas y la interdependencia de sistemas orgánicos independientes que carecen individualmente de las capacidades enzimáticas necesarias. Resulta útil considerar que el proceso consta de un compartimento fetal, un compartimento placentario (en concreto, el sincitiotrofoblasto) y un compartimento materno. Por separado, los compartimentos fetal y placentario carecen de determinadas actividades esteroidogénicas. Sin embargo, en conjunto, son

complementarios y forman una unidad completa que utiliza el compartimento materno como fuente de materiales de construcción básicos y como recurso para eliminar los esteroides.



Progesterona materna
Herramientas de imágenes

Progesterona

En su localización esencial como puesto intermedio entre la madre y el feto, la placenta puede emplear precursores procedentes de una o de otro para superar sus propias carencias de actividad enzimática. La placenta convierte una cantidad escasa de acetato, si acaso, en colesterol o sus precursores. El colesterol y la pregnenolona se obtienen del torrente circulatorio materno para la síntesis de progesterona. La contribución fetal es insignificante porque las concentraciones de progesterona se mantienen elevadas tras la muerte fetal. Por tanto, la cantidad masiva de progesterona que se genera en el embarazo depende de la cooperación maternoplacentaria, aunque algunos autores han afirmado que el hígado fetal es una fuente importante de colesterol (se comenta más adelante).

La progesterona se sintetiza en gran medida en el cuerpo lúteo hasta cerca de las 10 semanas de gestación. De hecho, hasta aproximadamente la séptima semana, el embarazo depende de la presencia del cuerpo lúteo¹. El apoyo exógeno de un embarazo inicial (hasta las 10 semanas) precisa 100 mg de progesterona diarios, asociados a una concentración circulante materna de alrededor de 10 ng/ml². A pesar de este requisito, las pacientes gestantes después de la estimulación ovárica con una técnica de reproducción asistida han terminado teniendo un embarazo con éxito tras presentar concentraciones extremadamente bajas de progesterona^{3,4}. Por lo tanto, la variación individual es importante y en ocasiones se detectan concentraciones circulantes muy bajas de progesterona en mujeres con embarazos normales. Por consiguiente, el valor predictivo de las determinaciones de progesterona es limitado.

Tras un período de transición de función compartida entre la séptima y la décima semana, en el que tiene lugar un ligero descenso de la

concentración circulante materna de progesterona, la placenta se erige en el principal lugar de síntesis de progesterona, y la concentración circulante materna aumenta de manera progresiva^{2,5,6}. A término, las concentraciones de progesterona oscilan entre 100 ng/ml y 200 ng/ml, y la placenta produce unos 250 mg/día. La mayor parte de la progesterona generada en la placenta penetra en la circulación materna.

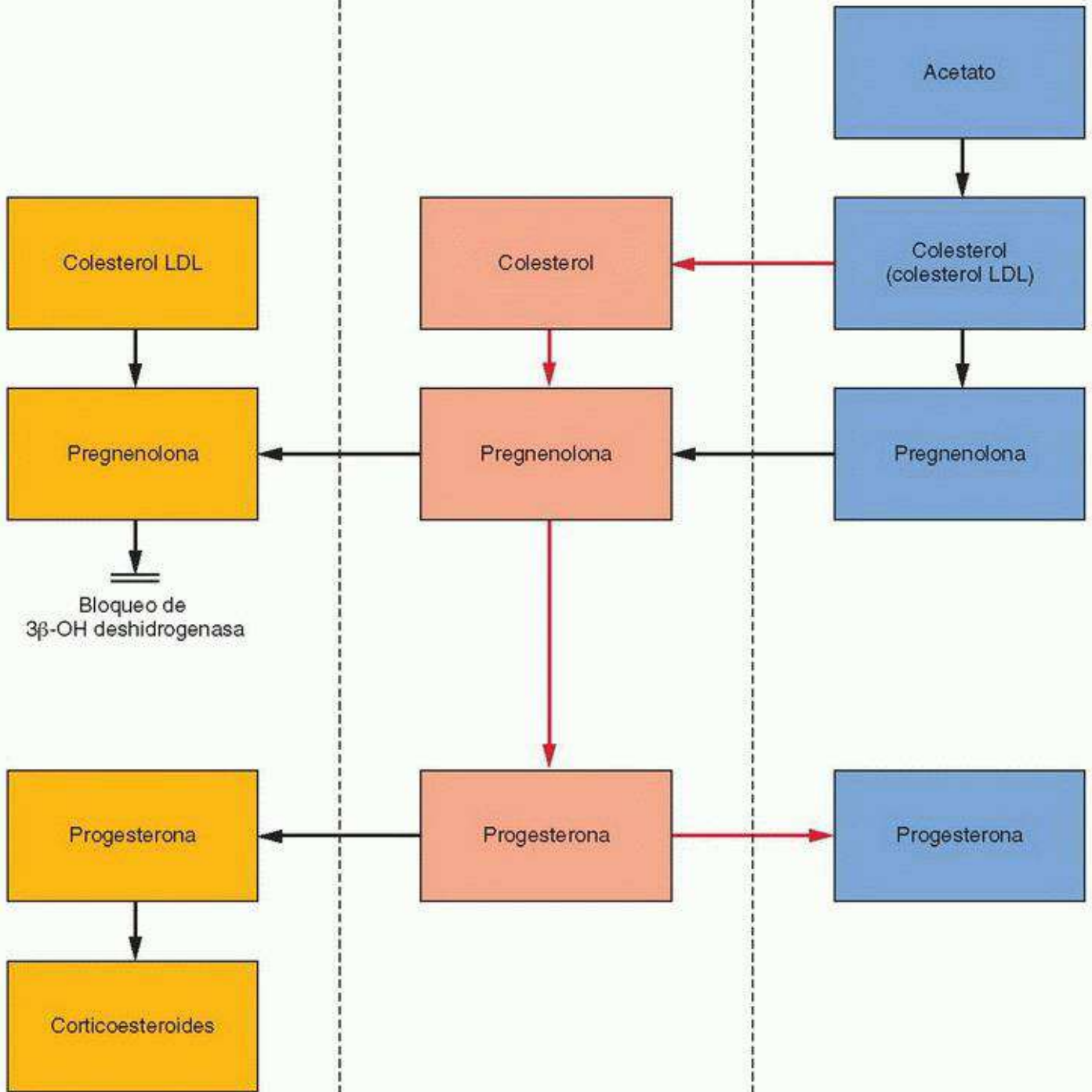
En comparación con los estrógenos, la síntesis de progesterona por la placenta es independiente en gran medida de la cantidad de precursor disponible, la perfusión uteroplacentaria, el bienestar fetal e incluso de la presencia de un feto vivo. Esto se debe a que el feto no aporta básicamente ningún precursor. La mayor parte de la progesterona placentaria deriva del colesterol materno de fácil obtención. A término, una pequeña porción (3%) deriva de la pregnenolona materna.

El colesterol que se emplea en la síntesis de progesterona penetra en el trofoblasto a partir del torrente circulatorio materno en forma de colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL) mediante el proceso de endocitosis (interiorización, según se describe en el capítulo 2), en el que intervienen los receptores de LDL de la membrana celular, un proceso potenciado por los estrógenos durante el embarazo^{7,8}. La hidrólisis del componente proteico de las LDL puede aportar aminoácidos al feto y los ácidos grasos esenciales pueden proceder de la hidrólisis de los ésteres de colesterol. A diferencia de la esteroidogénesis en otros lugares, no está claro si la producción de progesterona placentaria precisa el control de hormonas trópicas. Aunque algunas pruebas señalan que el apoyo de hormonas trópicas no es necesario, otras indican que debe existir una pequeña cantidad de gonadotropina coriónica humana (GCh)^{9,10}.

Compartimento fetal

Compartimento placentario

Compartimento materno



Herramientas de imágenes

Hay pruebas obtenidas en babuinos de que los estrógenos (estradiol) regulan la producción de progesterona en la placenta¹¹. Las unidades fetoplacentarias en la gestación humana y del babuino son prácticamente idénticas. El estradiol aumenta la captación de colesterol LDL en el tejido trofoblástico del babuino al incrementar la transcripción del gen del receptor de LDL y, en el sincitiotrofoblasto humano, el estradiol aumenta la producción de progesterona mediante un incremento de la captación de LDL^{11,12}. Los estrógenos también estimulan la síntesis de colesterol en el hígado fetal humano a fin de aportar colesterol LDL circulante como sustrato para la esteroidogénesis¹³. Además, los estrógenos aumentan la actividad enzimática P450scc placentaria que convierte el colesterol en pregnenolona, el precursor inmediato de la progesterona. Dado que la producción de estrógenos depende en último término de la glándula suprarrenal fetal en lo que se refiere a precursores, la influencia de los estrógenos en la síntesis de progesterona sería otro ejemplo de

dirección y control fetal en la endocrinología del embarazo. Los defensores de esta interacción y dependencia de la producción de progesterona de los precursores fetales afirman que la ausencia de efecto de las situaciones de carencia de estrógenos (p. ej., anencefalia, muerte fetal) sobre la generación de progesterona se debe a que los estrógenos activos, sin fijar, se mantienen en un intervalo eficaz crítico y que lo que se pierde refleja el grado de producción excesiva en el embarazo¹¹.

La caduca y las membranas fetales humanas también sintetizan y metabolizan progesterona¹⁴. En este caso, ni el colesterol ni el colesterol LDL son sustratos importantes; es posible que el sulfato de pregnenolona sea el precursor más importante. Esta esteroidogénesis local quizá desempeñe una función en la regulación del parto.

La concentración de progesterona en el líquido amniótico es máxima entre las 10 y 20 semanas y, a partir de entonces, disminuye de manera gradual. Las concentraciones miometriales son unas tres veces superiores a las plasmáticas maternas al inicio del embarazo, se mantienen elevadas y son prácticamente iguales a la concentración plasmática materna a término.

Al inicio del embarazo, se elevan las concentraciones maternas de 17α -hidroxiprogesterona, lo que indica la actividad del cuerpo lúteo. En la décima semana de gestación, este compuesto ha regresado a las concentraciones basales, lo que señala que la placenta tiene una actividad 17α -hidroxilasa escasa. No obstante, en torno a la semana 32 se inicia una segunda elevación más gradual de la 17α -hidroxiprogesterona debido a la utilización placentaria de precursores fetales.

Hay dos metabolitos activos de la progesterona que aumentan de forma notable durante el embarazo. El metabolito 5α -reducido, 5α -pregnano-3,20-diona, se incrementa unas 10 veces¹⁵. Este compuesto contribuye a la resistencia durante el embarazo contra la acción vasopresora de la angiotensina II. Sin embargo, la concentración circulante es equiparable en los embarazos normales y con hipertensión. La concentración sanguínea materna de desoxicorticosterona (DOC) a término es 1 200 veces superior a la cifra en la mujer no gestante. Esto se debe en parte al incremento en tres a cuatro veces de la globulina fijadora de cortisol durante el embarazo, aunque una cantidad importante procede de la 21 -hidroxilación de la progesterona circulante en el riñón¹⁶. Esta actividad es considerable durante la gestación porque la tasa es proporcional a la concentración plasmática de progesterona. El riñón fetal también es activo en la 21 -hidroxilación de la progesterona secretada por la placenta a la circulación fetal. En la actualidad, se desconoce si la DOC tiene funciones fisiológicas durante el embarazo.

La progesterona interviene en el parto según se comenta más adelante en este capítulo. Se ha indicado que la progesterona también es importante a la hora de inhibir la respuesta inmunitaria materna a antígenos fetales, con lo que impide el rechazo materno del trofoblasto y, evidentemente, prepara y mantiene el endometrio para permitir la implantación. El cuerpo lúteo humano genera cantidades importantes de estradiol, aunque lo que se necesita para una implantación con éxito es la progesterona y no estrógenos¹⁷. Dado que la implantación tiene lugar, en condiciones normales, unos 5-6 días después de la ovulación, y la GCh debe aparecer el décimo día tras la ovulación para rescatar el cuerpo lúteo, el blastocisto debe implantarse con éxito y secretar GCh dentro de un margen estrecho de tiempo. En las primeras 5-6 semanas de gestación, la estimulación por la GCh del cuerpo lúteo provoca la secreción diaria de unos 25 mg de progesterona y 0,5 mg de estradiol. Aunque las concentraciones de estrógenos comienzan a elevarse a las 4-5 semanas debido a la secreción placentaria, la producción de progesterona por la placenta no aumenta de forma significativa hasta 10-11 semanas después de la ovulación.

La progesterona actúa como sustrato para la producción de glucocorticoides y mineralocorticoides en la glándula suprarrenal fetal; sin embargo, la síntesis de cortisol también deriva del colesterol de lipoproteínas de baja densidad (colesterol LDL) que se sintetiza en el hígado fetal y se obtiene de la circulación fetal^{13,18}. La zona fetal de la glándula suprarrenal es extremadamente activa, pero produce esteroides con una configuración 3β -hidroxi- δ^5 , como pregnenolona y deshidroepiandrosterona (DHEA), en lugar de productos 3 -ceto- δ^4 , como progesterona. Por consiguiente, el feto carece de una actividad destacable del sistema 3β -hidroxiesteroide deshidrogenasa, δ^{4-5} isomerasa. Por tanto, el feto debe «tomar prestada» la progesterona de la placenta para superar esta carencia a fin de sintetizar los corticoesteroides con importancia biológica. A cambio, el feto aporta aquello de lo que carece la placenta: compuestos de 19 carbonos que actúan como precursores de los estrógenos.

Se han comparado las concentraciones esteroideas en la sangre materna, la sangre fetal y el líquido amniótico obtenidos en la fetoscopia de mujeres sometidas a una interrupción del embarazo a las 16-20 semanas de gestación¹⁹. La glándula suprarrenal fetal secreta cortisol, corticosterona y aldosterona de manera definida con independencia de la madre. Las diferencias arteriovenosas fetales confirman que la progesterona placentaria constituye una fuente del cortisol y la aldosterona suprarrenales fetales.

Estrógenos

La producción de estrógenos en el embarazo está bajo el control del feto y es un método de señalización fundamental mediante el cual éste dirige procesos fisiológicos importantes que afectan al bienestar fetal. Los estrógenos influyen en la producción de progesterona, el

flujo sanguíneo uteroplacentario, el desarrollo de las glándulas mamarias y la función de la glándula suprarrenal fetal¹¹.

Los precursores básicos de los estrógenos son andrógenos de 19 carbonos. No obstante, en la placenta humana existe una ausencia virtual de 17α -hidroxilación y actividad 17-20 desmolasa (liasa) (P450c17). Como resultado, los productos de 21 carbonos (progesterona y pregnenolona) no pueden convertirse en esteroides de 19 carbonos (androstenediona y DHEA). Al igual que la progesterona, los estrógenos generados por el sistema enzimático de la aromatasas (P450arom) placentaria deben derivar de precursores procedentes del exterior de la placenta²⁰.

Los andrógenos utilizados en la síntesis de estrógenos en el embarazo humano proceden, en los primeros meses de gestación, del torrente circulatorio materno. En la semana 20 de gestación, la inmensa mayoría de los estrógenos que se excretan en la orina materna deriva de los andrógenos fetales. En concreto, alrededor del 90% de la excreción de estriol puede explicarse por la producción de sulfato de deshidroepiandrosterona (DHEAS) por parte de la glándula suprarrenal fetal^{20,21}. La síntesis elevada de DHEAS por la zona fetal se debe a una expresión baja del gen de la 3β -hidroxiesteroide deshidrogenasa²². Eliminado en condiciones de cultivo celular, este gen se activa en respuesta a la corticotropina (ACTH).

El compartimento endocrino fetal se caracteriza por una conjugación rápida y extensa de esteroides con sulfato. Éste es un mecanismo protector, que bloquea los efectos biológicos de esteroides potentes presentes en cantidades elevadas. A fin de utilizar los precursores fetales, la placenta debe ser extremadamente eficiente en la escisión de los conjugados de sulfato que llegan a ella a través del torrente circulatorio fetal. De hecho, la actividad sulfatasa de la placenta es rápida y, desde el punto de vista cuantitativo, muy importante. Se sabe que una deficiencia de sulfatasa placentaria se asocia a una excreción baja de estrógenos, lo que confiere importancia clínica a este paso metabólico. Este síndrome se comenta con mayor detalle más adelante en este capítulo.

Compartimento fetal

Colesterol LDL

Sulfato de pregnenolona

Sulfato de DHEA

Bloqueo de 3 β -OH deshidrogenasa

Compartimento placentario

Colesterol

Pregnenolona

Progesterona

Bloqueo de P450c17

DHEA

Androstenodiona
Testosterona

Estrona
Estradiol

Compartimento materno

Colesterol (colesterol LDL)

Pregnenolona

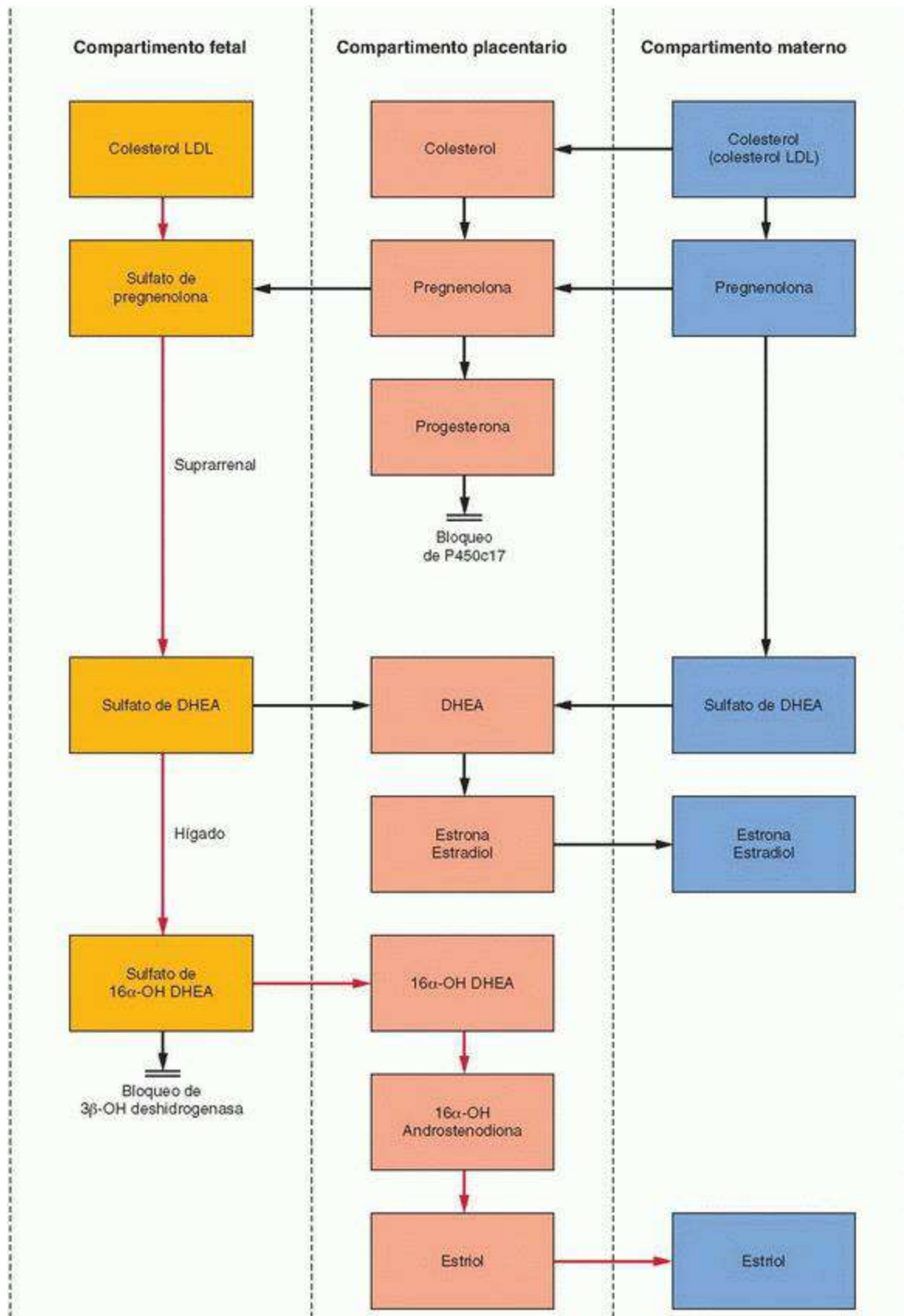
Progesterona

Estrona
Estradiol

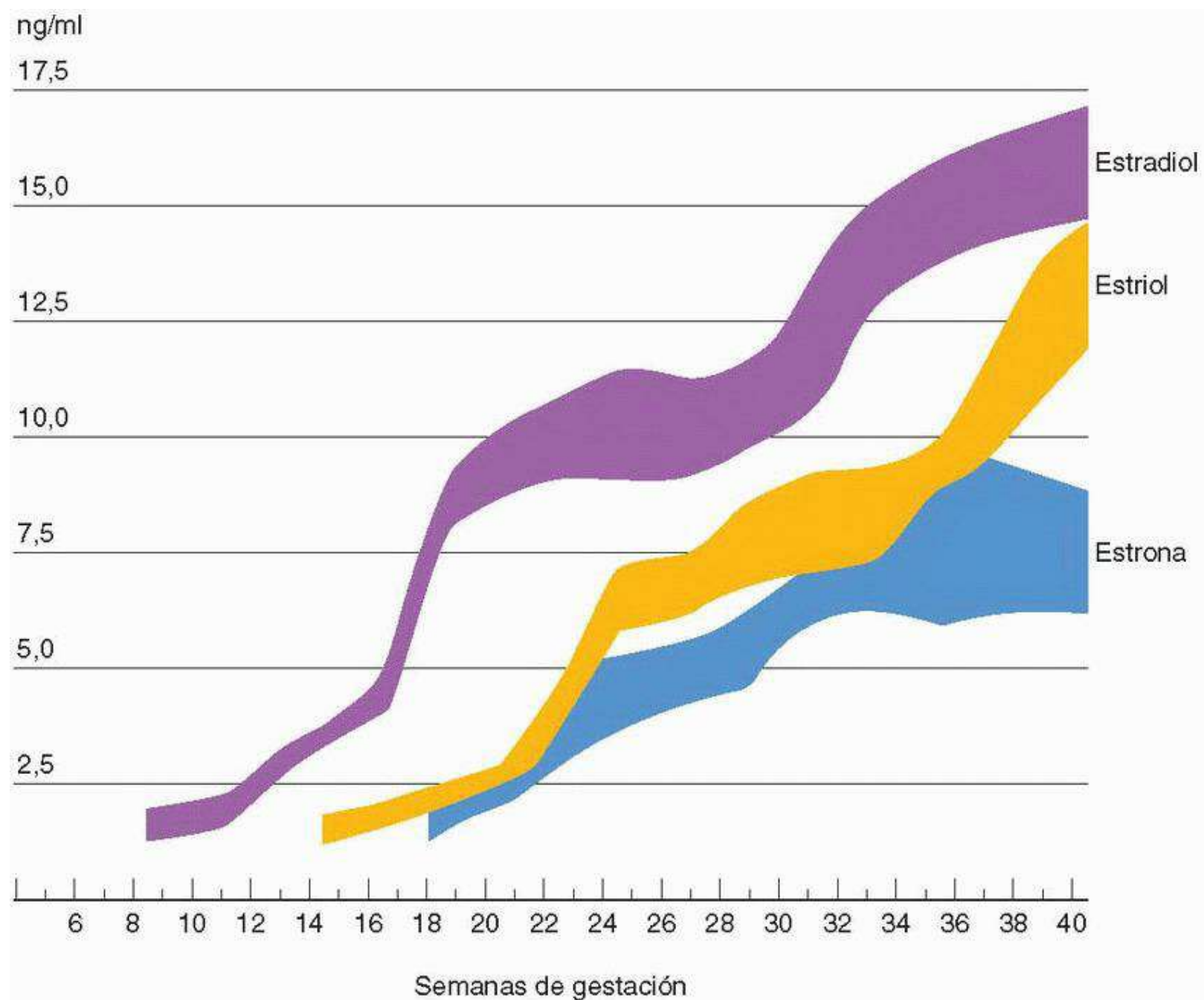
Herramientas de imágenes

La suprarrenal fetal aporta DHEAS como precursor para la producción placentaria de estrona y estradiol. Sin embargo, la placenta carece de la capacidad de 16 α -hidroxilación, y el estriol con su grupo 16 α -hidroxilo debe proceder de un precursor fetal inmediato. La suprarrenal fetal, con la ayuda de la 16 α -hidroxilación en el hígado fetal, aporta el sulfato de 16 α -hidroxideshidro-epiandrosterona para la formación placentaria de estriol. Tras el nacimiento, la actividad de 16 α -hidroxilación hepática neonatal desaparece con rapidez. La aportación materna de DHEAS a la síntesis total de estrógenos debe de ser insignificante porque, en ausencia de glándulas suprarrenales fetales normales (como en un feto anencefálico), las concentraciones y la excreción de estrógenos maternos son extremadamente bajas. Las suprarrenales fetales secretan más de 200 mg de DHEAS diarios, unas 10 veces más que la madre²³. El estriol es el estrógeno que se genera en mayor cantidad durante el embarazo; la estrona y el estradiol derivan por igual de precursores fetales y maternos²¹. Los

perfiles de los compuestos no conjugados en el compartimento materno para los tres estrógenos principales en la gestación son los siguientes:



Herramientas de imágenes



Estrógenos no conjugados maternos
Herramientas de imágenes

1. A las 6-10 semanas comienza una elevación de la estrona, y los valores individuales oscilan entre 2 ng/ml y 30 ng/ml a término²⁴. Este intervalo amplio de valores normales descarta el uso de las determinaciones de estrona en aplicaciones clínicas.
2. A las 6-8 semanas, se inicia una elevación del estradiol cuando la función placentaria se torna evidente². Los valores individuales de estradiol varían entre 6 ng/ml y 40 ng/ml a las 36 semanas de gestación y posteriormente presentan un ritmo de aumento acelerado²⁴. A término, una cantidad de estradiol equivalente procede del DHEAS materno y el DHEAS fetal, y su importancia en la monitorización fetal es insignificante.
3. El estriol es detectable por primera vez a las 9 semanas cuando comienza la secreción de precursores por la glándula suprarrenal fetal. Las concentraciones de estriol alcanzan una meseta a las 31-35 semanas y aumentan de nuevo a las 35-36 semanas²⁵.

Durante el embarazo, la producción de estrona y estradiol aumenta unas 100 veces respecto a las concentraciones no gestantes. Sin embargo, el aumento de la excreción materna de estriol es de alrededor de un millar de veces. La idea tradicional de que el estriol durante el embarazo es un metabolito estrogénico débil no es exacta. Un estrógeno débil aportado en concentraciones elevadas puede producir una respuesta biológica equivalente a la del estradiol²⁶. Debido a su alto ritmo de producción y concentración, el estriol es una hormona importante en el embarazo. La concentración materna de estradiol es mayor que en el feto; en comparación, la concentración de estriol en el feto es mayor que en la madre.

Las adaptaciones cardiovasculares maternas a la gestación que son tan necesarias para ayudar al feto se encuentran, de forma adecuada, bajo la influencia del feto y reguladas significativamente por los estrógenos²⁷. La volemia se incrementa por la estimulación estrogénica de los sistemas renina-angiotensina materno y trofoblástico, y el flujo sanguíneo uteroplacentario, que es tan esencial para el feto, está influido por los efectos vasodilatadores de los estrógenos.

La enzima responsable de la síntesis de estrógenos es la citocromo P450 aromatasa (P450arom), el producto del gen *CYP19*²⁸. Este gen está regulado en diversos tejidos por promotores específicos de tejidos. La placenta, con su enorme capacidad de síntesis de estrógenos, emplea un promotor potente y exclusivo que permite una regulación específica. Un trastorno autosómico recesivo debido a mutaciones en el gen de la P450arom se asocia a una incapacidad para convertir los precursores androgénicos en estrógenos por la aromatasa placentaria²⁹. En consecuencia, un feto de sexo femenino y la madre pueden presentar virilización. No obstante, el crecimiento y el desarrollo del feto no se alteran y este trastorno plantea la cuestión siguiente: ¿Qué cantidad de estrógenos, en todo caso, resulta esencial en el embarazo humano? ¿Es éste otro ejemplo de los mecanismos de seguridad que actúan para alcanzar el objetivo?

En condiciones normales, la aromatización placentaria es tan eficiente que se escapan pocos andrógenos de los que alcanzan la placenta³⁰. Por este motivo, los fetos están bien protegidos contra la masculinización, e incluso en presencia de un tumor secretor de andrógenos se precisan cantidades extremadamente elevadas de andrógenos aromatizables o la secreción de andrógenos no aromatizables para provocar una virilización no deseada.

Los estrógenos que alcanzan el torrente circulatorio materno se metabolizan con rapidez en el hígado materno antes de la excreción a la orina materna en forma de una variedad de más de 20 productos. La mayor parte de estos estrógenos urinarios maternos está constituida por glucosiduronatos conjugados en la posición 16. También se excretan cantidades importantes de 3-glucosiduronato y 3-sulfato-16-glucosiduronato. Únicamente alrededor del 8-10 % del estriol de la sangre materna no está conjugado.

Corteza suprarrenal fetal

La corteza suprarrenal fetal se diferencia a las 8-9 semanas de edad gestacional en una zona fetal interna gruesa y una zona definitiva externa delgada, que es la fuente del cortisol y el precursor de la corteza adulta³¹. En las etapas iniciales del embarazo, el crecimiento y el desarrollo suprarrenal son importantes, y la glándula alcanza un tamaño igual o superior al del riñón al final del primer trimestre. Después de 20-24 semanas, las glándulas suprarrenales disminuyen lentamente de tamaño hasta que se inicia un segundo brote de crecimiento en torno a las 34-35 semanas. La glándula sigue siendo proporcionalmente mayor que las glándulas suprarrenales adultas. Tras el parto, la zona fetal (alrededor del 85% del volumen de la glándula) involuciona con rapidez y se sustituye por la expansión simultánea de la zona definitiva más externa, para formar la zona glomerulosa, y la zona de transición, para formar la zona fasciculada y la zona reticular (que se expande de nuevo durante la adrenarquia en la pubertad). A la edad de 1 año, la zona fetal desaparece y es reemplazada por la corteza suprarrenal. Por tanto, las características esteroideogénicas específicas del feto se asocian a una morfología suprarrenal concreta que depende de factores específicos presentes durante la vida intrauterina.

La producción fetal de DHEA y DHEAS aumenta de forma continuada y concomitante con el incremento del tamaño de la zona fetal y el peso suprarrenal³². La DHEA y el DHEAS son los principales productos secretores de la zona fetal porque están inhibidas la actividad 3 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa-isomerasa y la expresión del gen de esta enzima^{22,33}. El aumento documentado de las concentraciones maternas de estrógenos se ve influido notablemente por la mayor disponibilidad de DHEAS fetal como precursor. De hecho, la elevación acelerada de las concentraciones maternas de estrógenos al llegar a término puede explicarse, en parte, por un aumento del DHEAS fetal. El estímulo del considerable crecimiento suprarrenal y la producción esteroidea ha sido un enigma.

En las etapas iniciales del embarazo, la glándula suprarrenal puede crecer y funcionar sin ACTH, quizá en respuesta a la GCh³¹. Después de 15-20 semanas, se necesita ACTH fetal. Sin embargo, durante las últimas 12-14 semanas de gestación, cuando disminuyen las concentraciones de ACTH fetal, la suprarrenal cuadruplica su tamaño³⁴. Dado que la prolactina hipofisaria es la única hormona hipofisaria fetal que aumenta a lo largo del embarazo, en paralelo a los cambios de tamaño de la glándula suprarrenal fetal, se ha propuesto que la prolactina fetal es la sustancia trópica esencial. No obstante, en preparaciones experimentales sólo la ACTH ejerce un efecto esteroideogénico. No hay respuesta suprarrenal fetal a la prolactina, la GCh, la somatotropina, la melanotropina (MSH) ni la tiro liberina (TRH)^{35,36}. Asimismo, en las pacientes tratadas con bromocriptina, se inhiben las concentraciones de prolactina en la sangre fetal, mientras que las de DHEAS no se modifican³⁷. No obstante, se mantiene el interés en la prolactina porque tanto ésta como la ACTH pueden estimular la esteroideogénesis *in vivo* en el feto babuino³⁸.

No cabe la menor duda de que, en la segunda mitad del embarazo, la ACTH es esencial para el desarrollo morfológico y el mecanismo esteroideogénico de la glándula suprarrenal fetal^{39,40}. La ACTH activa la adenilato ciclasa, lo que desencadena la esteroideogénesis. En poco tiempo, el suministro de colesterol se convierte en limitador de la velocidad. La acción adicional de la ACTH provoca un aumento

de los receptores de LDL, que conduce a una mayor captación del colesterol LDL circulante, derivado en gran medida del hígado fetal¹⁸. Con la interiorización del colesterol LDL, la hidrólisis de ésteres de colesterol por las enzimas lisosómicas pone colesterol a disposición de la esteroidogénesis. Por este motivo, las concentraciones plasmáticas fetales de LDL son bajas y, tras el nacimiento, las concentraciones neonatales de LDL se elevan conforme involuciona la suprarrenal fetal. En presencia de concentraciones bajas de colesterol LDL, la suprarrenal fetal es capaz de sintetizar colesterol *de novo*⁴¹. Por tanto, al llegar a término, se necesita tanto la síntesis *de novo* como la utilización de colesterol LDL circulante para mantener las tasas elevadas de formación de DHEAS y estrógenos. Además, la ACTH aumenta la respuesta suprarrenal al incrementar la expresión de su propio receptor⁴².

El apoyo trópico de la glándula suprarrenal fetal por la ACTH procedente de la hipófisis fetal está protegido por los estrógenos placentarios. La placenta impide que el cortisol materno, presente en concentraciones mayores, alcance el feto mediante la conversión del cortisol en cortisona. La enzima conversora, la 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa, se expresa abundantemente en el sincitiotrofoblasto, en la superficie de contacto entre el tejido fetal y la sangre materna, y es estimulada por los estrógenos placentarios^{43,44}. La regulación de esta enzima por los estrógenos influye, por tanto, en la secreción de ACTH fetal. Con las concentraciones crecientes de estrógenos al final de la gestación, una actividad 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa incluso mayor haría que incluso menos cortisol materno alcanzara la circulación fetal. Por tanto, se ha propuesto que, al aproximarse el parto, aumenta la secreción de ACTH fetal, la glándula suprarrenal fetal presenta una mayor maduración y se incrementa la síntesis de cortisol fetal a partir de colesterol endógeno⁴⁵. Una carencia relativa de 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 2 (la isoforma de gran afinidad) expondría al feto a concentraciones excesivamente altas de cortisol, y se asocia a un peso bajo al nacer, que a su vez se correlaciona con resistencia a la insulina, lípidos alterados e hipertensión arterial en la vida adulta⁴⁶⁻⁴⁸. Se ha documentado una reducción de la actividad de la 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo 2 en embarazos complicados por tabaquismo y preeclampsia, condiciones que se asocian al retraso del crecimiento intrauterino^{49,50}. Una reducción similar de actividad fue documentada con retraso intrauterino idiopático, acompañado por una disminución del cociente entre cortisona y cortisol en la sangre de la arteria umbilical⁴⁸.

Se ha demostrado una interacción *in vitro* entre la progesterona y las vías de la lipooxigenasa que conduce a los productos del ácido araquidónico aparte de las prostaglandinas con respecto a la regulación de la actividad de la 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa⁵¹. La progesterona reduce la expresión de la 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa, como lo hacen los productos de la actividad de la lipooxigenasa. Dado que estos productos aumentan la producción de progesterona por las células del trofoblasto, el incremento de la actividad de la lipooxigenasa causado por infecciones puede aumentar las concentraciones de progesterona, y esto a su vez disminuir la actividad de la 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa; como resultado, las concentraciones de cortisol en el feto son más altas, lo que provoca estrés y retraso del crecimiento fetal.

Se ha sugerido que el aumento de la secreción de cortisol fetal durante la gestación normal compite con la progesterona por el receptor de glucocorticoides en la placenta, por lo que bloquea la acción inhibitoria de la progesterona sobre la síntesis de corticoliberina (CRH), lo que da lugar a un aumento de CRH⁵². La producción placentaria de CRH y el tamaño de la glándula suprarrenal fetal se correlacionan íntimamente en varios primates, alcanzando un valor máximo en los seres humanos en el momento del parto. El incremento de la CRH aumentaría la secreción de ACTH fetal, lo que produce crecimiento suprarrenal e incluso más cortisol fetal en una relación de retroalimentación positiva, así como más DHEAS para actuar como precursor en el aumento de estrógenos que tiene lugar antes del parto. Sin embargo, en la segunda mitad de la gestación, los niveles de ACTH fetal no aumentan, sino que disminuyen ligeramente. Es importante observar que la CRH, según lo demostrado *in vitro*, también estimula directamente la síntesis del DHEAS por las glándulas suprarrenales fetales^{53,54}.

Este ciclo suprarrenal-placentario fetal es muy importante. El cortisol procedente de la glándula suprarrenal aumenta la producción de CRH placentaria; la CRH induce la expresión del receptor de ACTH en la zona definitiva de la glándula suprarrenal fetal, lo que conduce a una secreción aún mayor de cortisol suprarrenal, y eso a su vez aumenta la biosíntesis de la CRH en la placenta a medida que avanza la gestación⁵⁵. La estimulación directa de la zona fetal por la CRH, respaldada por la presencia de ACTH, aumenta la producción creciente de DHEA y DHEAS necesaria para la síntesis de estrógeno al final de la gestación⁵⁴.

La esteroidogénesis en la glándula suprarrenal conlleva una regulación autocrina y paracrina por diversos factores de crecimiento³¹. Las células suprarrenales fetales producen inhibina y la ACTH aumenta de manera preferente la subunidad α (presente sólo en la inhibina)^{56,57}. En la suprarrenal fetal no se expresa la subunidad β ; por tanto, la inhibina A y la activina A son las formas principales.

La activina potencia la esteroidogénesis estimulada por ACTH a la vez que inhibe la mitogénesis en las células suprarrenales de la zona fetal humana⁵⁷. Este efecto sobre la actividad esteroidogénica no está presente en las células suprarrenales adultas. *In vitro*, la activina estimula un cambio en las células suprarrenales fetales de la estimulación de la producción de DHEAS por ACTH a la de cortisol. Este cambio es análogo al que se produce tras el nacimiento. Quizá la activina desempeña esta función en el remodelado de la zona fetal en el

recién nacido. No se ha descrito una acción específica de la inhibina en las células suprarrenales fetales.

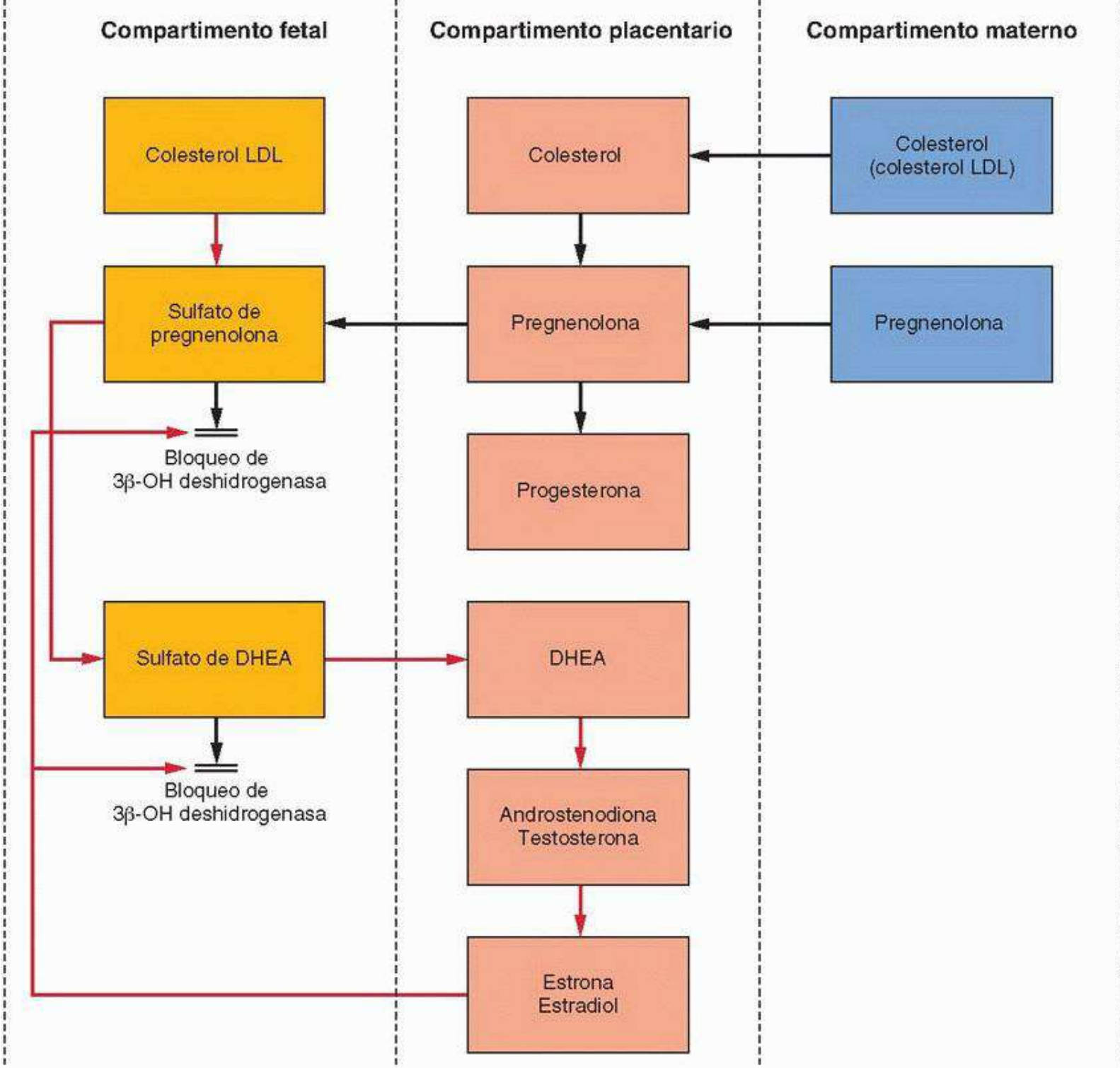
No cabe esperar que la glándula suprarrenal fetal sea una excepción a la presencia ubicua y las acciones de todos los factores de crecimiento³¹. El factor de crecimiento fibroblástico básico tiene una actividad mitógena potente que interviene en la respuesta de crecimiento de la corteza suprarrenal fetal a la ACTH. Las pruebas indican que el receptor del factor de crecimiento epidérmico se activa en la suprarrenal fetal, aunque el ligando que utiliza este receptor es probablemente el factor de crecimiento transformador α . Al igual que la activina, el factor de crecimiento transformador β inhibe la proliferación celular en la zona fetal y, además, suprime la esteroidogénesis.

Los factores de crecimiento insulinoideos (IGF-I e IGF-II) son importantes en la mediación de los efectos trópicos de la ACTH, especialmente en el aumento de la sensibilidad suprarrenal a la ACTH en la segunda mitad del embarazo⁵⁸. La producción de IGF-II en la suprarrenal fetal es muy notable y se estimula por la ACTH. Se cree que el IGF-II es importante en el crecimiento prenatal⁵⁹. La abundancia de IGF-II en la glándula suprarrenal fetal implica a este factor de crecimiento como un mediador del crecimiento inducido por la ACTH⁶⁰. IGF-I e IGF-II son igual de mitógenos en un sistema de cultivo celular de células suprarrenales fetales, y potencian la proliferación estimulada por el factor de crecimiento fibroblástico básico y el factor de crecimiento epidérmico⁶⁰. Sin embargo, sólo la transcripción de IGF-II es estimulada por la ACTH. El IGF-II aumenta la esteroidogénesis estimulada por la ACTH en la suprarrenal fetal, en concreto, al incrementar la expresión de P450c17⁵⁸. Así pues, los efectos promotores del crecimiento y esteroidogénicos de la ACTH están mediados por diversos factores de crecimiento, entre los cuales el IGF-II desempeña una función fundamental. En este sentido, la suprarrenal fetal difiere de la adulta en que predomina el IGF-I; sin embargo, el IGF-II es capaz de modular la sensibilidad a la ACTH en la suprarrenal fetal mediante la activación del receptor de IGF-I.

El factor esteroidogénico-1 (SF-1) y DAX-1 (designado por la localización de su gen en el cromosoma X) son receptores nucleares para los que no se han identificado ligandos específicos («receptores huérfanos»). SF-1 influye en la expresión de genes que codifican enzimas esteroidogénicas y, cuando se interrumpe la expresión genética de SF-1 en los ratones, no se desarrollan las gónadas ni las glándulas suprarrenales^{61,62}. Las mutaciones en el gen de DAX-1 provocan hipoplasia suprarrenal, y se cree que DAX-1 actúa con SF-1 en la regulación del desarrollo y la función de los tejidos productores de esteroides⁶³.

La producción de DHEA depende del gen *CYP17*, que es responsable de las actividades enzimáticas 17 α -hidroxilasa y 17,20-liasa. La regulación diferencial de estas dos actividades con un aumento de 17,20-liasa podría explicar el incremento de DHEA en la zona fetal de la glándula suprarrenal. El gen *SULT2A1* es responsable de la sulfatación y generación de DHEAS. La regulación de este gen también contribuiría a la actividad esteroidogénica de la zona fetal.

Las características peculiares de la glándula suprarrenal fetal pueden atribuirse a su entorno rico en estrógenos. Los estudios de cultivos tisulares han demostrado que los péptidos hormonales de origen hipofisario o placentario no son los factores responsables del comportamiento de la glándula suprarrenal fetal⁶⁴⁻⁶⁶. Los estrógenos en concentraciones elevadas inhiben la actividad 3 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa-isomerasa en la glándula suprarrenal fetal y, en presencia de ACTH junto con IGF-II, potencian la secreción de DHEA⁶⁷. Se necesitan concentraciones de estradiol de 10-100 ng/ml para inhibir la secreción de cortisol⁶⁸. Las concentraciones de estrógenos totales en el feto se encuentran en este intervalo con facilidad. Un estudio de la cinética de la actividad 3 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa en microsomas suprarrenales humanos revela que todos los esteroides son inhibidores y, lo que es más destacable, que la estrona y el estradiol en las concentraciones encontradas en la vida fetal provocan una inhibición prácticamente total⁶⁹. En un estudio en que se utilizó una estirpe de células corticosuprarrenales humanas, el estradiol en concentraciones elevadas inhibió la 3 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa, y el mecanismo pareció independiente del receptor de estrógenos⁷⁰. El aumento de la secreción de DHEAS por la zona fetal se debe a la supresión del gen (*HSD3B2*) que controla la expresión de la 3 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa; en la zona fetal no se encuentran los factores de transcripción necesarios para la actividad de este gen⁷¹. El desarrollo de la glándula suprarrenal durante la vida fetal humana y el período neonatal corre paralelo al del babuino⁷². La corteza suprarrenal del babuino fetal se caracteriza por la misma deficiencia de 3 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa que se observa en el ser humano, con la misma desviación de la esteroidogénesis hacia la producción de DHEA y DHEAS. Algunos estudios experimentales en el babuino sugieren que el estrógeno placentario mantiene la producción de DHEA y DHEAS por la corteza suprarrenal fetal, pero la esteroidogénesis y el crecimiento suprarrenal excesivo son al mismo tiempo suprimidos por las crecientes concentraciones de estrógeno durante la última etapa del embarazo^{73,74}.



Herramientas de imágenes

El crecimiento tisular en los mamíferos es consecuencia de la proliferación celular impulsada por los reguladores celulares, la ciclina D1 y la ciclina E, que se dimerizan con cinasas para formar enzimas que conllevan fosforilaciones clave durante los ciclos celulares. Estos reguladores clave se expresan en concentraciones crecientes en la corteza suprarrenal fetal del babuino, desde el comienzo hasta la mitad de la gestación, especialmente en la zona definitiva externa (destinada a ser la corteza suprarrenal y la fuente de cortisol al alcanzar la edad adulta)⁷⁵. Este aumento inicial en la zona definitiva va seguido por un progresiva reducción de esos factores, necesaria para la proliferación celular en la zona definitiva durante la etapa final de la gestación. Las células de la zona fetal derivan de la zona definitiva, y estos cambios indican que el continuo crecimiento de la corteza suprarrenal fetal durante la gestación refleja de forma predominante la hipertrofia celular. Además, debido al aumento progresivo de la expresión de la 3β-hidroxiesteroide deshidrogenasa dentro de la zona definitiva fetal, la disminución de la proliferación se asocia a una diferenciación funcional cuando la zona definitiva adquiere la capacidad de producir mineralocorticoides y glucocorticoides⁷⁵. En este caso también el modulador clave de esta modificación puede ser el estrógeno, específicamente la disminución en la expresión de la ciclina inducida por el estrógeno a medida que avanza la gestación.

La explicación de que los estrógenos regulan la 3 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa la ponen en duda los estudios realizados *in vitro* con células de la zona fetal humana que indican que el estradiol y el IGF-II se combinan para dirigir la esteroidogénesis hacia el DHEAS en un mecanismo que no obedece a la inhibición de la 3 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa⁶⁷. ***No obstante, una hipótesis atractiva y útil consiste en considerar que la misión principal de la suprarrenal fetal es aportar DHEAS como precursor básico de la producción de estrógenos placentarios. Los estrógenos, a su vez, transmiten retroalimentación a la suprarrenal para dirigir la esteroidogénesis a lo largo de la vía δ^5 , a fin de aportar una cantidad aun mayor de su precursor, DHEAS. Hasta ahora, ésta es la única función conocida del DHEAS. Con el nacimiento y la desaparición de la exposición a los estrógenos, la glándula suprarrenal fetal cambia con rapidez al tipo glandular adulto. La conclusión lógica parece ser que este cambio complejo en la corteza suprarrenal fetal esté orquestado por la interrelación entre la ACTH procedente de la hipófisis fetal, el estrógeno placentario y los factores de crecimiento placentarios.***

Determinación de estrógenos en el embarazo

Dado que el embarazo se caracteriza por un aumento importante de las concentraciones de estrógenos maternos y la producción de estrógenos depende de la cooperación esteroidogénica fetal y placentaria, la cantidad de estrógenos presentes en la sangre o la orina maternas refleja la capacidad enzimática fetal y placentaria y, en consecuencia, el bienestar. La atención se ha centrado en el estriol porque el 90% del estriol materno deriva de precursores fetales. El producto final que se analiza en la sangre o la orina maternas está influido por diversos factores. La disponibilidad de precursores a partir de la glándula suprarrenal fetal es un requisito fundamental, así como la capacidad de la placenta para realizar sus pasos de conversión. El metabolismo materno del producto y la eficiencia de la excreción renal materna del producto pueden modificar la cantidad diaria de estrógenos presentes en la orina. El flujo sanguíneo hacia cualquiera de los órganos clave en el feto, la placenta y la madre se torna importante^{76,77}. La hipoxemia fetal debida a la reducción aguda del flujo sanguíneo uteroplacentario se asocia a un incremento pronunciado de la producción de andrógenos suprarrenales en respuesta a una elevación de la ACTH fetal y, en respuesta a la disponibilidad de precursores androgénicos, un aumento de las concentraciones de estrógenos maternos⁷⁸. La respuesta al estrés agudo contrasta con el efecto de la insuficiencia uteroplacentaria crónica, que se acompaña de una reducción de los andrógenos fetales y los estrógenos maternos. Además, los fármacos y las enfermedades pueden influir en cualquier nivel de la cascada de acontecimientos que conducen al análisis de estrógenos.

Durante años, la determinación de estrógenos en una muestra de orina recogida durante 24 h fue el método hormonal convencional de evaluación del bienestar fetal. Esto se sustituyó por el inmunoanálisis de estriol no conjugado en el plasma⁷⁹. Debido a su semivida breve (5-10 min) en la circulación materna, el estriol no conjugado tiene menos variación que el estriol urinario o en sangre total. No obstante, la evaluación de las concentraciones de estriol materno se ha reemplazado por diversas técnicas biofísicas de monitorización fetal, como pruebas no estresantes, pruebas estresantes y determinación de la respiración y actividad fetal. El cribado moderno de la aneuploidía fetal (comentado más adelante en este capítulo) utiliza tres marcadores en la circulación materna: α -fetoproteína, gonadotropina coriónica humana y estriol no conjugado.

Determinaciones de estrógenos en el líquido amniótico

El estriol en el líquido amniótico se correlaciona con el patrón de estrógenos fetales en lugar de con el materno. La mayor parte del estriol en el líquido amniótico está en forma de 16-glucosiduronato o 3-sulfato-16-glucosiduronato. Existe una pequeña cantidad en forma de 3-sulfato. En el líquido amniótico hay muy poco estriol no conjugado porque el estriol libre se transfiere con rapidez a través de la placenta y las membranas. El sulfato de estriol se encuentra en una concentración baja porque la placenta y las membranas fetales hidrolizan los conjugados sulfatados y el estriol libre difunde fácilmente y abandona el compartimento amniótico. Dado que las membranas y la placenta carecen de actividad glucuronidasa, los conjugados glucosiduronato se eliminan del feto con lentitud. Por consiguiente, los glucosiduronatos predominan en la orina fetal y el líquido amniótico. Debido a las variaciones lentas de los glucosiduronatos, las determinaciones de estriol en el líquido amniótico presentan amplias variaciones en los embarazos normales y anormales. No ha surgido una aplicación clínica importante de las determinaciones de estrógenos en el líquido amniótico.

Estetrol

El estetrol (15 α -hidroxiestriol) se forma a partir de un precursor fetal y depende en gran medida de la actividad de 15 α -hidroxilación en el hígado fetal. La capacidad de 15 α -hidroxilación de los estrógenos aumenta durante la vida fetal, de modo que alcanza un valor máximo al llegar a término. Esta actividad desciende a continuación durante la lactancia, y es escasa, inexistente o indetectable en los adultos. El estetrol puede contribuir a las acciones de los estrógenos que se producen durante el embarazo, a medida que las concentraciones de estetrol maternas aumentan constantemente con el avance de la gestación, y las concentraciones fetales son más elevadas que las maternas⁸⁰. Debido a las amplias variaciones intra e interpersonales, no existen aplicaciones clínicas de las determinaciones de estetrol en sangre u orina maternas durante el embarazo. Sin embargo, el estetrol administrado en dosis suficientes es un potente estrógeno activo de administración oral, potencialmente útil para tratamientos farmacológicos⁸¹.

Carencia de sulfatasa placentaria

Existe una enfermedad metabólica ligada al cromosoma X que se caracteriza por una **carencia de sulfatasa placentaria** en el sincitiotrofoblasto e ictiosis posnatal, y aparece en cerca de 1 de cada 2000-3000 recién nacidos varones⁸². Los pacientes con este trastorno de la sulfatasa placentaria no pueden hidrolizar el DHEAS ni el 16 α -hidroxi-DHEAS; por consiguiente, la placenta no puede formar cantidades normales de estrógenos. Suele descubrirse una carencia de sulfatasa placentaria cuando las pacientes superan el período a término y se detecta que tienen concentraciones extremadamente bajas de estriol y no presentan signos de sufrimiento fetal. Las pacientes habitualmente no logran iniciar la dilatación y precisan un parto por cesárea. Lo más llamativo es la incapacidad para el reblandecimiento y la dilatación del cuello uterino; por lo tanto, se produce una distocia cervical que es resistente a la estimulación con oxitocina. Existen muchos casos clínicos de esta carencia, prácticamente todos detectados al observar unas concentraciones bajas de estriol. Se ha señalado que las madres que son portadoras de este trastorno tienen un mayor riesgo de retraso del crecimiento intrauterino y complicaciones perinatales aun cuando el feto no esté afectado⁸³. Sin embargo, en un análisis cuidadoso de concentraciones bajas inexplicadas de estriol se llegó a la conclusión de que se trata de un proceso infrecuente (alrededor de 3 de cada 10 000 embarazos) y que las complicaciones perinatales en los embarazos con riesgo de carencia de sulfatasa placentaria no son mayores (aparte del mayor índice de cesáreas)⁸⁴. Todos los recién nacidos, con algunas excepciones, han sido varones. El locus de la ictiosis recesiva ligada al cromosoma X y relacionada con la sulfatasa esteroidea (el gen de la sulfatasa esteroidea) se ha localizado en la porción distal del brazo corto del cromosoma X, Xp22.32. El 90 % de los casos de ictiosis presenta una delección completa de este gen, además de genes flanqueadores. No hay factores geográficos ni raciales conocidos que afecten la frecuencia del gen.

Los resultados esteroideos característicos son los siguientes: concentraciones extremadamente bajas de estriol y estetrol en la madre, con DHEAS extremadamente elevado en el líquido amniótico y DHEA y androstenodiona normales en el líquido amniótico. Las cifras normales de DHEA y androstenodiona con un DHEAS elevado descartan una hiperplasia suprarrenal congénita. La pequeña cantidad de estriol presente en estos pacientes surge probablemente de la 16 α -hidroxilación del DHEAS en el hígado materno, lo que aporta DHEA 16 α -hidroxilado a la placenta para su aromatización a estriol. La estrona y el estradiol maternos también están reducidos, aunque no de una manera tan notable debido a su utilización de precursores maternos. La determinación en la orina materna de esteroides derivados de compuestos sulfatados fetales es un método sencillo y fiable de diagnóstico prenatal. La demostración de una concentración elevada de DHEAS en el líquido amniótico es fiable. Para realizar el diagnóstico con certeza, debe comprobarse un descenso de la actividad sulfatasa en una incubación de tejido placentario *in vitro*. El médico debe recordar que se requiere tejido fresco para este procedimiento porque la congelación disminuye la actividad enzimática. Por otro lado, la actividad sulfatasa esteroidea puede analizarse en los leucocitos.

Actualmente se sabe que existe carencia de sulfatasa esteroidea en otros tejidos y que puede persistir tras el nacimiento. Estos niños presentan ictiosis que comienza entre el nacimiento y los 6 meses de edad, y que se caracteriza por hiperqueratosis (que produce escamas en el cuello, el tronco y las palmas) asociada a opacidades corneales leves, estenosis pilórica y criptorquidia. Los fibroblastos cutáneos tienen una escasa actividad de sulfatasa esteroidea, y se cree que la formación de escamas que aparece al comienzo del primer año de vida obedece a una alteración del cociente colesterol:éster de colesterol (debido a la acumulación de sulfato de colesterol). Por tanto, este trastorno hereditario representa una entidad única: déficit de sulfatasa placentaria e ictiosis ligada al cromosoma X, como reflejo ambas de una carencia de sulfatasa microsómica. Las delecciones más amplias incluyen genes contiguos y son causantes del trastorno por déficit de atención con hiperactividad, autismo y retraso mental⁸⁵.

Los antecedentes familiares de ictiosis en los hombres (así como de embarazos prolongados y cesáreas de repetición) deben conllevar la consideración de un diagnóstico prenatal. Dado que el uso clínico de las determinaciones de estriol ha descendido, no existe ningún método eficaz para identificar la presencia de este problema en las mujeres con antecedentes obstétricos normales. Sin embargo, puede detectarse una concentración materna baja de estriol no conjugado con el cribado de varios marcadores (comentado más adelante en este capítulo). Asimismo, debe plantearse el cribado prenatal mediante la determinación de estriol en los embarazos en los que exista un feto masculino y antecedentes de retraso del crecimiento o varones mortinatos. No obstante, el desenlace perinatal es bueno aun cuando se desconoce la existencia de la carencia de sulfatasa placentaria y sólo un número muy reducido de varones afectados tiene manifestaciones graves del trastorno; por consiguiente, resulta difícil justificar la necesidad del diagnóstico prenatal⁸⁴.

Diagnóstico diferencial de un estriol extremadamente bajo:

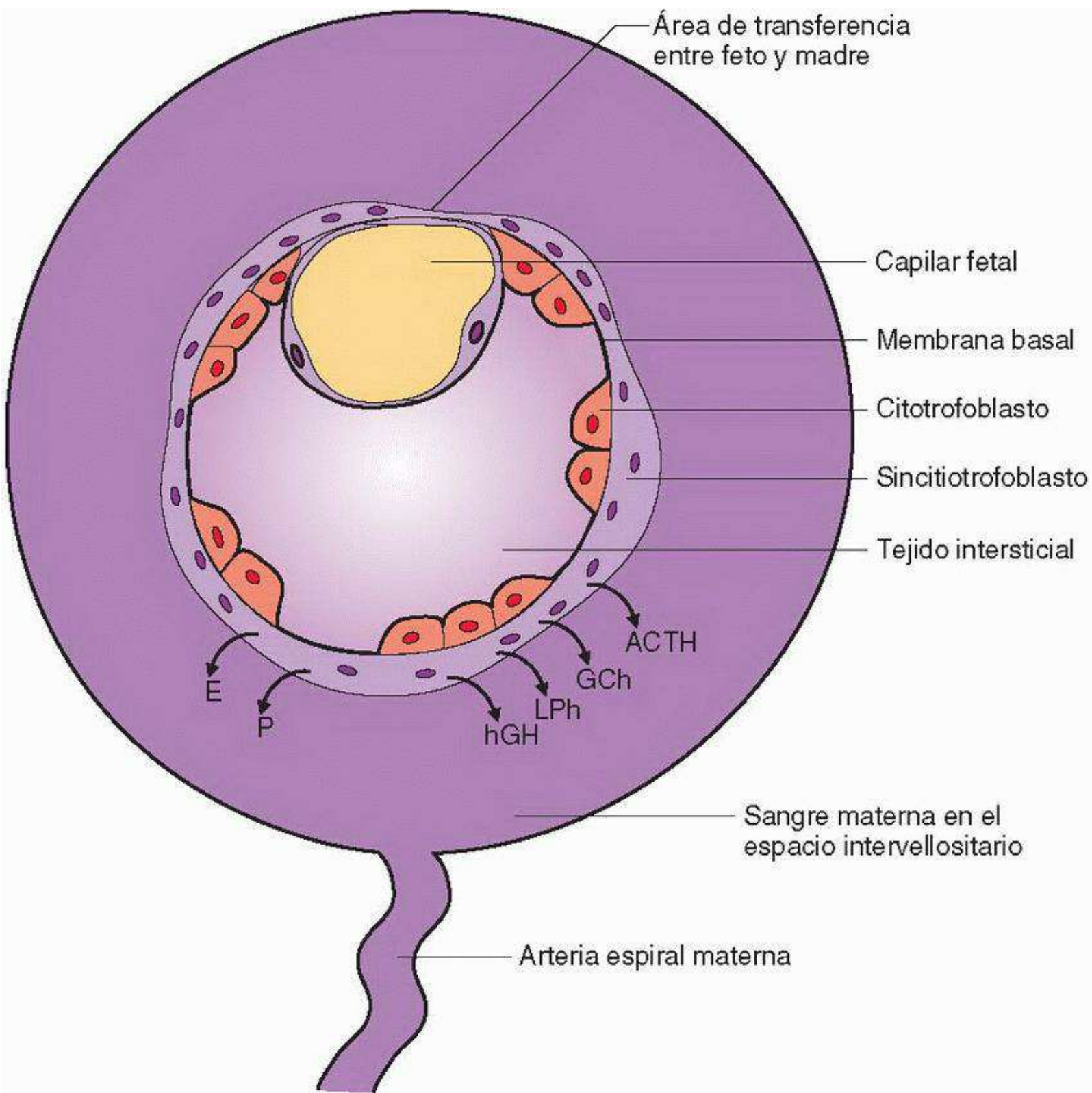
1. Muerte fetal inminente o presente.
2. Hipofunción suprarrenal.
3. Carencia de sulfatasa placentaria.
4. Déficit de aromatas placentaria.

5. Efectos relacionados con fármacos.

Volver al principio

Hormonas proteicas del embarazo

La vellosidad placentaria está compuesta de trofoblasto, células mesenquimatosas y vasos sanguíneos fetales. Las dos capas trofoblásticas principales son el citotrofoblasto, células mononucleares independientes que son prominentes en las etapas iniciales de la gestación y escasas en sus etapas finales, y el sincitiotrofoblasto, una capa multinuclear continua en la superficie de las vellosidades. El citotrofoblasto es la célula pluripotencial placentaria básica de la que se originan los sincitiotrofoblastos por diferenciación. Por lo tanto, el sincitiotrofoblasto es la célula funcional de la placenta, el principal lugar de producción de hormonas y proteínas. Aún se desconoce el control de esta importante diferenciación celular; sin embargo, en el proceso influyen la GCh y, sin lugar a dudas, diversos factores de crecimiento⁸⁶. El sistema de hormonas proteicas se complica porque los péptidos individuales pueden tener múltiples funciones⁸⁷. La superficie del sincitiotrofoblasto se encuentra en contacto directo con la sangre materna en el espacio intervelloritario. Éste puede ser un motivo por el que las proteínas placentarias se secretan de manera preferente hacia la madre.



Herramientas de imágenes

Proteínas asociadas al embarazo

<i>Compartimento fetal</i>	<i>Compartimento placentario</i>	<i>Compartimento materno</i>
α -fetoproteína	Hormonas de tipo hipotalámico	Proteínas de la caduca
	GnRH	Prolactina

CRH

Relaxina

TRH

Proteína endometrial asociada a la progesterona

Somatostatina

GHRH

IGFBP-1

Neuropéptido Y

Interleucina 1

Factor estimulador de colonias 1

Hormonas de tipo hipofisario

Proteínas del cuerpo lúteo

GCh

Relaxina

LPh

Prorrenina

hGH

TCh

ACTH

Oxitocina

Prolactina

Factores de crecimiento

IGF-I

IGF-II

Factor de crecimiento epidérmico

Factor de crecimiento derivado de las plaquetas

Factor de crecimiento fibroblástico

Factor de crecimiento transformador α

Factor de crecimiento transformador β

Inhibina

Activina

Folistatina

Citocinas

Interleucinas

Interferones

Factor de necrosis tumoral α

Factor estimulador de colonias 1

Otras proteínas

Opioides

Prorrenina

Glucoproteína β 1 específica del embarazo

Proteína plasmática A asociada al embarazo

Hormonas liberadoras de tipo hipotalámico

La placenta humana contiene muchas hormonas liberadoras e inhibidoras, entre ellas gonadoliberina (GnRH), corticoliberina (CRH), tiroliberina (TRH) y somatostatina⁸⁸. Debido a la presencia de hormonas liberadoras de tipo hipotalámico en un órgano que produce hormonas trópicas, existe motivación para construir un sistema de regulación análogo al eje hipotálamo-hipofisario. Sin embargo, como veremos, esto resulta muy difícil.

La GnRH inmunorreactiva puede localizarse en el citotrofoblasto y el sincitiotrofoblasto. Las pruebas indican que la GnRH placentaria regula la esteroidogénesis placentaria y la liberación de prostaglandinas, así como la GCh⁸⁸⁻⁹². En algunos estudios, la cantidad más alta de GnRH se observó en las etapas iniciales del embarazo cuando el número de citotrofoblastos es máximo y la secreción de GCh alcanza su valor más elevado; sin embargo, en otros se comunicaron concentraciones relativamente constantes a lo largo de la gestación^{93,94}.

Todas las isoformas de la GnRH se expresan en la placenta humana, pero la forma predominante es la GnRH-I^{95,96}.

Los receptores placentarios de GnRH tienen una afinidad inferior a la de los receptores de GnRH de la hipófisis, el ovario y el testículo^{97,98}. Esto refleja la situación en que el lugar de unión se encuentra muy próximo al lugar de secreción de la hormona reguladora. No es necesaria una mayor afinidad debido a la cantidad elevada de GnRH disponible en la placenta y los receptores de baja afinidad evitan la respuesta a las concentraciones bajas de GnRH circulante. Los receptores de GnRH, presentes en los citotrofoblastos y sincitiotrofoblastos, se generan en un patrón que discurre paralelo a la curva de secreción de GCh, otra prueba de que la GnRH placentaria y su receptor regulan la secreción de GCh⁹⁹. La liberación de GnRH aumenta por estrógenos, activina A, insulina y prostaglandinas, y se inhibe por progesterona, opioides endógenos, inhibina y folistatina⁸⁷. El receptor de la GnRH se expresa profusamente en la zona fetal de la glándula suprarrenal, lo que aumenta la posibilidad de otra vía para que la placenta pueda afectar a la función suprarrenal del feto⁹⁶.

En el trofoblasto, las membranas fetales y la caduca, se produce CRH de estructura idéntica a la CRH hipotalámica⁸⁷. Su síntesis está regulada por los esteroides, disminuye por la progesterona y, a diferencia de la acción de retroalimentación negativa habitual en el hipotálamo, aumenta por los glucocorticoides¹⁰⁰. Estas interacciones son coherentes con el incremento del cortisol fetal asociado a las últimas semanas del embarazo y al aumento de la ACTH con el parto. La CRH placentaria también está regulada (como en el hipotálamo) por una serie de sustancias como la vasopresina, la noradrenalina, la angiotensina II, las prostaglandinas, el neuropéptido Y y la oxitocina. La liberación de CRH está estimulada por la activina e interleucinas, e inhibida por la inhibina y el óxido nítrico. La elevación progresiva de las concentraciones maternas de CRH durante el embarazo se debe a la secreción de CRH intrauterina hacia la circulación materna. Las concentraciones más altas se identifican en el parto. En la circulación humana existe una proteína fijadora de CRH que se genera en la placenta, las membranas y la caduca¹⁰¹. Las concentraciones maternas de esta proteína fijadora no son diferentes en la gestación hasta que tiene lugar un leve aumento a las 35 semanas, seguido de un descenso importante hasta llegar a término, aumentando la biodisponibilidad de la CRH al final de la gestación. Las concentraciones maternas de CRH se elevan en las mujeres con embarazos sometidos a estrés, por ejemplo, con preeclampsia y parto prematuro⁸⁷. El incremento de la CRH placentaria puede ser una respuesta a la activación de la secreción de ACTH hipofisaria y cortisol suprarrenal fetales en presencia de hipoxemia. La CRH placentaria ejerce varias funciones, entre ellas la estimulación de la suprarrenal fetal más el parto y la regulación del flujo sanguíneo. Se desconoce hasta qué punto la CRH contribuye al aumento de la secreción suprarrenal materna durante el embarazo.

En el trofoblasto, el amnios, el corion y la caduca también se sintetiza un péptido semejante a la CRH, denominado urocortina, que se une a los receptores de CRH y la proteína fijadora de CRH¹⁰². La urocortina muestra actividades similares a la CRH, como la inducción de la secreción de prostaglandinas y metaloproteinasas de la matriz en las células placentarias y de las membranas fetales, y la estimulación directa de la esteroidogénesis en células derivadas de la zona fetal de la glándula suprarrenal^{54,103,104}.

Gonadotropina coriónica humana

La gonadotropina coriónica humana (GCh) es una glucoproteína, un entramado peptídico al que se fijan cadenas laterales de hidratos de carbono¹⁰⁵. Las alteraciones del componente hidrocarbonado (alrededor de un tercio del peso molecular) cambian las propiedades biológicas. Por ejemplo, la semivida prolongada de la GCh es de unas 24 h en comparación con las 2 h de la lutropina (LH), una diferencia de 12 veces, que se debe principalmente al mayor contenido en ácido siálico de la GCh. Como sucede con el resto de glucoproteínas, folitropina (FSH), LH y tirotropina (TSH), la GCh consta de dos subunidades, unidas de forma no covalente por puentes disulfuro, denominadas alfa (α) y beta (β)¹⁰⁶. La subunidad α de estas hormonas glucoproteicas es idéntica, constituida por 92 aminoácidos. La actividad biológica distintiva, así como la especificidad en los inmunoanálisis, se atribuye a diferencias moleculares y en los hidratos de carbono en las subunidades β (v. «Heterogeneidad» en el cap. 2).

La β -GCh es la subunidad β de mayor tamaño, con una fracción hidrocarbonada más grande y 145 aminoácidos, lo que incluye una cola distintiva de 24 grupos aminoácidos en el extremo carboxílico. Esta parte distintiva de la estructura de la GCh es la que permite la producción de anticuerpos sumamente específicos y la utilización de análisis inmunológicos muy específicos. La secuencia ampliada en la región carboxílica terminal de la β -GCh contiene cuatro lugares de glucosilación, el motivo por el que la GCh se glucosila en un mayor grado que la LH, una diferencia que es responsable de la semivida circulante más prolongada de la GCh.

Parece que todos los tejidos humanos sintetizan GCh, pero la placenta es diferente en cuanto a que presenta la capacidad de glucosilar la proteína, lo que reduce su velocidad de metabolismo y le confiere actividad biológica durante una semivida prolongada. Los componentes hidrocarbonados de las glucoproteínas están compuestos de fructosa, galactosa, manosa, galactosamina, glucosamina y ácido siálico. Aunque los otros azúcares son necesarios para la función hormonal, el ácido siálico es el determinante esencial de la semivida biológica. La eliminación de los residuos de ácido siálico en la GCh, la FSH y la LH conlleva una eliminación muy rápida de la circulación.

Los genes de las hormonas trópicas contienen regiones promotoras y potenciadoras o inhibidoras localizadas en las regiones flanqueadoras en dirección 5' desde el sitio de la transcripción. Estos sitios responden a segundos mensajeros (AMP cíclico), así como a esteroides y otros reguladores aún desconocidos. Estas diferencias en la estructura se asocian a un lugar promotor y de transcripción diferente que se localiza en dirección 5' en el gen de la subunidad β de la GCh en comparación con el lugar de transcripción en el gen de la subunidad β de la LH. El promotor de la subunidad β de la GCh no contiene un elemento de respuesta a hormonas esteroideas, lo que permite que la secreción de GCh escape a la regulación por retroalimentación de los esteroides sexuales, en comparación con la FSH y la LH.

Los núcleos proteicos de las dos subunidades glucoproteicas son los productos de distintos genes¹⁰⁷. Mediante tecnología del ADN recombinante, se ha comprobado que existe un único gen humano para la expresión de la subunidad α . El gen de la subunidad α compartido por FSH, LH, GCh y TSH se localiza en el cromosoma 6p21.1-23. Un lugar promotor único sometido a múltiples señales y hormonas regula la transcripción del gen α en la placenta y la hipófisis. El gen de la subunidad α se expresa en varios tipos celulares diferentes, en tanto que los genes de la subunidad β se encuentran restringidos por el tipo celular. El gen β de la TSH se expresa únicamente en células tirótropas reguladas por la hormona tiroidea; el gen β de la FSH se expresa en células gonadótropas reguladas por GnRH, activina, inhibina y esteroides gonadales; el gen β de la LH, también expresado en las células gonadótropas, se encuentra regulado por la GnRH y no se ve afectado por la activina y la inhibina¹⁰⁸.

El gen de la subunidad α precisa la activación de distintos elementos reguladores en las células tirótropas y gonadótropas, así como en la placenta. La activación de estos elementos con especificidad celular es la que produce especificidad tisular en la expresión del gen α . En las células gonadótropas, la vía de señalización de la GnRH para la transcripción del gen α utiliza la estimulación por la fosforilasa del diacilglicerol (DAG) y el trifosfato de inositol (IP₃) que da lugar a una liberación de los depósitos intracelulares de calcio. La GnRH también estimula el flujo entrante de calcio en la membrana celular. DAG, IP₃ y calcio actúan juntos para estimular la actividad proteínica cinasa C. La regulación por la proteína cinasa del promotor α es una parte fundamental del mecanismo global. En este proceso hipofisario influyen múltiples factores, entre ellos factores de crecimiento y esteroides gonadales. En la placenta, el mecanismo también utiliza elementos reguladores específicos, pero la señal principal está mediada por la vía del AMP cíclico-proteína cinasa A.

Los genes que codifican las subunidades β de LH, GCh y TSH se localizan en un grupo en el cromosoma 19q13.3. Existen seis genes para la subunidad β de la GCh y sólo uno para la de la LH¹⁰⁹. La transcripción de los seis genes de la GCh, cada uno con diferente actividad promotora, varía, y se desconoce por qué la GCh precisa una expresión multigénica (quizá sea necesaria para alcanzar el grado extremadamente elevado de producción al inicio del embarazo). Se cree que la β -GCh evolucionó en una época relativamente reciente a partir de la β -LH y que la extensión terminal de aminoácidos distintiva de la β -GCh surgió por una mutación de ultralectura del codón de finalización de la traducción en el gen de la β -LH; las secuencias de ADN de los genes de la β -GCh y del gen de la β -LH son idénticos en un 96%¹⁰⁹. Los estudios génicos han indicado que el gen de la β -GCh se originó en el antepasado común de monos, simios y seres humanos después de que los antropoides se separaran de los traseros, hace unos 35 a 55 millones de años^{110,111}.

Se ha comprobado que únicamente los primates y los équidos tienen genes para la subunidad β de la gonadotropina coriónica. En comparación con la GCh, la equina ejerce ambas actividades LH y FSH en muchas especies de mamíferos porque contiene secuencias peptídicas en su subunidad β que son homólogas a las presentes en las gonadotropinas hipofisarias de otras especies. El gen de la gonadotropina coriónica β equina es idéntico al de la β -LH equina y, aunque el gen de la β -GCh de los primates evolucionó a partir del mismo gen de la β -LH ancestral, el gen de la gonadotropina coriónica equina evolucionó de una forma diferente. El gen de la β -LH no se expresa en la placenta.

La complejidad genética de la transcripción de β -GCh plantea la posibilidad de que las mutaciones de estos genes sean causas de problemas reproductores. Una búsqueda de deleciones en el gen de la β -GCh en mujeres con abortos recidivantes o esterilidad inexplicada y de duplicaciones en mujeres con neoplasias trofoblásticas gestacionales sólo reveló estructuras génicas normales¹¹².

La producción y secreción de GCh son el resultado de interacciones complejas entre los esteroides sexuales, citocinas, GnRH y factores de crecimiento. La GnRH se sintetiza en las células placentarias, existen receptores de GnRH en las células placentarias y la GnRH estimula la secreción de GCh y hormonas esteroideas en estudios *in vitro* de células placentarias¹¹³⁻¹¹⁵. Pueden demostrarse respuestas semejantes con otros péptidos, como la interleucina 1 β ¹¹⁶. De manera análoga a la acción de los opioides en el hipotálamo, las endorfinas ejercen una influencia inhibitoria importante sobre la secreción de GCh¹¹⁷. También de forma similar a la secreción hipofisaria de gonadotropinas, la inhibina reprime y la activina estimula el sistema GnRH-GCh, con una influencia positiva de los estrógenos y un efecto negativo de la progesterona^{118,119}. La folistatina, al unirse a la activina, evita la actividad estimuladora de la activina. Otros factores de crecimiento, específicamente IGF-I, IGF-II, TGF- β y EGF, también influyen en la secreción de GCh.

Aunque una historia relativamente clara puede transformarse en un concepto operativo con respecto a las interacciones

autocrinas/paracrinas en la regulación del ciclo menstrual (cap. 6), la función placentaria es más compleja y no puede realizarse una presentación sencilla de las numerosas interacciones. Por ejemplo, el factor de crecimiento epidérmico estimula la secreción de GCh, pero también la de inhibina en las células placentarias, mientras que la inhibina suprime la estimulación por GnRH de la GCh¹²⁰. Las prostaglandinas también estimulan la secreción de inhibina en la placenta¹²¹.

¿Puede compararse la relación citotrofoblasto-sincitiotrofoblasto con el eje hipotálamo-hipofisario? Parece que en el citotrofoblasto se originan péptidos de tipo hipotalámico (CRH, GnRH) e influyen en el sincitiotrofoblasto para secretar hormonas de tipo hipofisario (GCh, LPh, ACTH). El descubrimiento de la interacción resulta más difícil por la increíble complejidad del sincitiotrofoblasto, un tejido que produce y responde a hormonas esteroideas y peptídicas, factores de crecimiento y neuropéptidos. Lo mejor que se puede decir es que las hormonas, los factores de crecimiento y los péptidos de síntesis local actúan juntos para regular la función placentaria.

Hasta el día de hoy, la única función conocida de manera definida de la GCh consiste en el mantenimiento del cuerpo lúteo, que reemplaza a la LH en torno al octavo día después de la ovulación, un día después de la implantación, momento en que puede detectarse β -GCh por primera vez en la sangre materna. Se ha detectado GCh en la fase embrionaria de ocho células mediante técnicas de biología molecular¹²². La supervivencia mantenida del cuerpo lúteo es totalmente dependiente de la GCh y, a su vez, la supervivencia del embarazo depende de los esteroides procedentes del cuerpo lúteo hasta la séptima semana de gestación¹. Entre la séptima y la décima semana, el cuerpo lúteo es sustituido de manera gradual por la placenta y, a la décima semana, la eliminación del cuerpo lúteo no va seguida de un aborto por privación de esteroides.

Es muy probable, aunque no se ha comprobado de manera concluyente, que la GCh estimule la esteroidogénesis en los testículos fetales precoces, de modo que persista la producción de andrógenos y pueda producirse la diferenciación masculina¹²³. Sin embargo, la diferenciación masculina normal aparece en modelos murinos que carecen de receptores de LH, y las pruebas moleculares indican que las células de Leydig fetales (pero no las células de adultos) responden a la ACTH, así como a la GCh¹²⁴. También es posible que la función de la zona fetal interna de la corteza suprarrenal dependa de la GCh para la esteroidogénesis en las etapas iniciales del embarazo. El gen de la β -GCh se expresa en el riñón y la suprarrenal fetales, lo que indica que la GCh puede afectar al desarrollo y la función de estos órganos¹²⁵. Además, la GCh puede regular el desarrollo placentario al influir en la diferenciación de los citotrofoblastos¹²⁶.

La expresión del gen de GCh se encuentra en el citotrofoblasto y el sincitiotrofoblasto, pero se sintetiza principalmente en este último¹²⁷. La concentración materna de GCh circulante es de alrededor de 100 UI/l en el momento de la menstruación prevista, pero ausente. Se alcanza una concentración máxima de cerca de 100 000 UI/l en la circulación materna a las 8-10 semanas de gestación. ¿Por qué involucre el cuerpo lúteo en el momento en que la GCh alcanza sus concentraciones máximas? Una posibilidad es que una sustancia inhibidora específica se torne activa en este momento. Otra es la regulación a la baja de los receptores por las concentraciones elevadas de GCh. Al inicio del embarazo, la regulación a la baja puede evitarse porque la GCh se secreta de manera episódica¹²⁸. Por motivos desconocidos, los testículos fetales evitan la desensibilización; no existe regulación a la baja de los receptores¹²³.

Las concentraciones de GCh disminuyen a 10 000-20 000 UI/l a las 18-20 semanas y se mantienen en esas cifras hasta llegar a término. Se desconoce por qué las concentraciones de GCh disminuyen en la segunda mitad del embarazo. La gestación en progresión se asocia a cantidades cada vez mayores de moléculas de GCh «cortadas» en la circulación materna¹²⁹. Estas moléculas carecen de un puente peptídico en la subunidad β y, por consiguiente, se disocian en subunidades α y β libres. En cualquier momento, la circulación materna contiene GCh, GCh «cortada», subunidades libres y fragmentos de GCh. Además, el contenido de hidratos de carbono de la GCh varía a lo largo del embarazo, con una mayor glucosilación presente al inicio del mismo (GCh hiperglucosilada). En general, existen cerca de 20-30 isoformas en la sangre materna y la producción de moléculas normales es máxima al inicio de la gestación cuando las acciones biológicas de la GCh son tan importantes¹³⁰. Una vía fundamental de aclaramiento de la GCh es el metabolismo renal, en el que se produce un fragmento reducido final de la subunidad β , conocido como fragmento nuclear β .

En el complejo proceso de regulación de la GCh se han identificado varios factores inhibidores, como la inhibina y la progesterona. El descenso de la GCh tiene lugar en el momento del incremento de la producción de progesterona placentaria, y una inhibición directa por este esteroide podría explicar las concentraciones inferiores de GCh tras la décima semana de gestación¹³¹.

Las concentraciones de GCh próximas al término del embarazo son mayores en las mujeres portadoras de fetos femeninos. Esto es válido para las concentraciones séricas, el contenido placentario, las concentraciones urinarias y las concentraciones en el líquido amniótico. El mecanismo y el objetivo de esta diferencia son desconocidos. Las mujeres con concentraciones notablemente elevadas de GCh en el segundo trimestre, sin explicación evidente, presentan un mayor riesgo de aborto espontáneo, lactantes de bajo peso para la edad gestacional, preeclampsia y parto prematuro¹³².

Existen dos situaciones clínicas en las que los títulos sanguíneos de GCh resultan especialmente útiles: enfermedad trofoblástica y embarazos ectópicos. El embarazo inicial se caracteriza por la aparición secuencial de GCh, seguido de β -GCh y después de α -GCh. El cociente entre β -GCh y GCh completa sigue siendo constante después de las etapas iniciales del embarazo. La enfermedad trofoblástica se distingue por unas concentraciones muy altas de β -GCh (3-100 veces mayores que en el embarazo normal). La producción ectópica de α -GCh y β -GCh por tumores no trofoblásticos es infrecuente, pero se produce.

En Estados Unidos, aparecen molas hidatiformes en alrededor de 1 de cada 600 abortos provocados y 1 de cada 1 000-2 000 embarazos. Cerca del 20% de las pacientes con molas hidatiformes presentará complicaciones malignas. Tras embarazos molares, el valor de GCh debe descender a una concentración indetectable a las 16 semanas en las pacientes sin enfermedad persistente. Las pacientes con enfermedad trofoblástica muestran una curva anormal (un valor mayor de 500 UI/l) con frecuencia a las 3 semanas y habitualmente a las 6 semanas^{133,134}. Se realiza un diagnóstico de enfermedad trofoblástica gestacional cuando la β -GCh alcanza una meseta o se eleva durante un período de 2 semanas, o existe una elevación continuada 16 semanas después de la evacuación. En Estados Unidos, la aparición rara de esta enfermedad exige una consulta con un subespecialista titulado en oncología ginecológica. Tras el tratamiento, debe medirse la GCh todos los meses durante al menos 1 año y, a continuación, dos veces al año durante 5 años. Para evitar pasar por alto el diagnóstico de enfermedad trofoblástica no molar, se debe evaluar toda hemorragia anormal después de cualquier embarazo con una determinación de GCh y controlar a todas las pacientes con concentraciones elevadas de GCh y abortos precoces con análisis seriados de GCh.

El coriocarcinoma se asocia al aumento en la secreción de β -GCh glucosilada en mayor grado, denominada GCh hiperglucosilada, a veces llamada antígeno del trofoblasto invasivo^{135,136}. La GCh hiperglucosilada detectada en la madre durante las primeras semanas de un embarazo normal es la principal forma circulante de GCh, pero ya en el segundo trimestre, las concentraciones declinan rápidamente y son sustituidas por la isoforma habitual¹³⁷. Estas conclusiones sugieren que la GCh hiperglucosilada desempeña una función en la regulación de la invasión trofoblástica; se cree que la actividad de la GCh hiperglucosilada es principalmente autocrina, mientras que la GCh regular actúa como una hormona clásica que mantiene el cuerpo lúteo. La medición de la GCh hiperglucosilada durante las primeras semanas del embarazo puede ser parte del cribado para detectar el síndrome de Down, pero aún no se han descubierto aplicaciones clínicas para ensayos específicos de las distintas isoformas de GCh^{138,139}. Cierta inexactitud asociada a las pruebas de embarazo rutinarias, especialmente las de uso domiciliario, puede atribuirse en parte a la variabilidad en la detección de la GCh hiperglucosilada.

Se está empezando a apreciar la compleja heterogeneidad de la GCh, expresada por las muchas isoformas presentes en los líquidos biológicos¹³⁹. Es probable que una forma específica de GCh pueda en algún momento vincularse a una afección específica, lo que ofrecería la posibilidad de alguna aplicación clínica. Por ejemplo, un ensayo específico sobre la GCh hiperglucosilada podría tener valor clínico para evaluar la implantación y las primeras semanas del embarazo; una concentración baja predice el fracaso del embarazo¹⁴⁰. El uso clínico general necesita mejoras en los ensayos disponibles, incluido el desarrollo de estándares puros y anticuerpos específicos. Mientras tanto, los médicos deben tener en cuenta que los ensayos actuales miden un conjunto de GCh y sus distintas moléculas.

Prácticamente todos los embarazos ectópicos se asocian a GCh detectable. La concentración de GCh aumenta a diferentes ritmos en los embarazos normales y ectópicos y la determinación cuantitativa de GCh combinada con ecografía pélvica ha tenido una repercusión enorme en el diagnóstico y el tratamiento del embarazo ectópico. Este problema clínico importante se comenta con detalle en el capítulo 33. Las contribuciones de la determinación de GCh pueden resumirse de la manera siguiente:

1. La determinación cuantitativa de GCh puede evaluar la viabilidad del embarazo. Un ritmo normal de elevación (un aumento de, al menos, un 50 % cada 2 días) suele indicar un embarazo normal.
2. Cuando el nivel de GCh supera 1 500-3 000 UI/l, la ecografía vaginal debería identificar la presencia de una gestación intrauterina.
3. El descenso de las concentraciones de GCh es coherente con un tratamiento eficaz, y las concentraciones persistentes o crecientes indican la presencia de tejido trofoblástico viable.

Con el uso de los modernos análisis sensibles, ahora se considera que prácticamente todos los tejidos humanos normales producen la molécula de GCh intacta. La GCh puede detectarse en la sangre de hombres y mujeres normales, en los que se secreta de forma pulsátil en paralelo con la LH; el origen de esta GCh circulante es la hipófisis, quizá a consecuencia de la evolución cuando la GCh derivó de la LH¹⁴¹⁻¹⁴⁴. La concentración de esta GCh hipofisaria se acerca normalmente a la sensibilidad de los análisis modernos habituales y, por este motivo, muchos laboratorios no informan de la presencia de GCh salvo que la concentración sea de 10 UI/l o superior. La GCh producida en lugares distintos de la placenta tiene un contenido escaso o nulo en hidratos de carbono; por lo tanto, presenta una semivida muy breve y se elimina con rapidez de la circulación. En la circulación de las personas sanas también existen concentraciones significativas de la subunidad α libre; sin embargo, las concentraciones de la subunidad β son extremadamente bajas.

Resultados falsos positivos de GCh. En ocasiones aparecen resultados falsos positivos en el análisis de GCh; esto se conoce desde hace

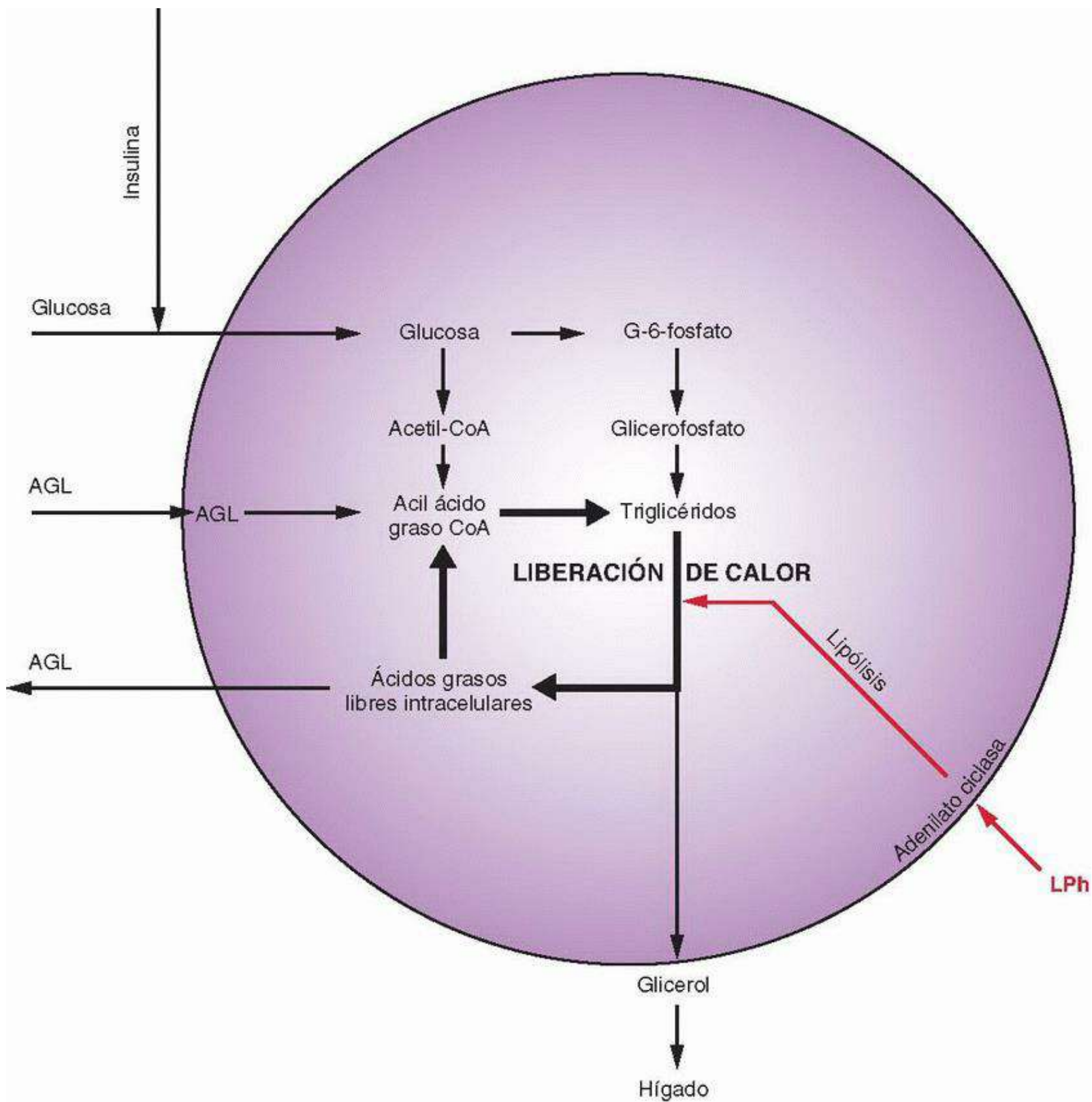
tiempo y conlleva un tratamiento quirúrgico o médico inadecuado. La concentración es relativamente baja, en general menor de 150 UI/l. Existen muchas causas, como la GCh secretada por la hipófisis, pero este problema clínico suele obedecer a una interferencia en el análisis por otras sustancias, en especial anticuerpos contra la LH o inmunoglobulinas antianimal¹⁴⁵. Además, los tumores no trofoblásticos pueden secretar GCh detectable. Un resultado falso positivo suele mantenerse en el mismo nivel con el transcurso del tiempo, sin aumentar ni disminuir. Cuando el cuadro clínico es incierto o no es coherente con los resultados analíticos (en especial, una ausencia de tejido trofoblástico), una GCh positiva puede confirmarse por varios procedimientos:

1. Obteniendo un resultado semejante con un método de análisis diferente.
2. Demostrando la presencia de GCh en la orina.
3. Demostrando resultados paralelos con diluciones seriadas de la GCh convencional y la muestra de suero de la paciente.

Lactógeno placentario humano

El lactógeno placentario humano (LPh), en ocasiones denominado somatomamotropina coriónica humana, también secretado por el sincitiotrofoblasto, es un polipéptido monocatenario de 191 aminoácidos que se mantienen unidos por dos puentes disulfuro. Su estructura es muy semejante a la de la somatotropina humana (hGH), pero sólo presenta el 3 % de la actividad somatotropínica de la hGH. La familia de genes de somatotropina-LPh consta de cinco genes en el cromosoma 17q22-q24. Dos genes codifican la hGH, uno en la hipófisis y otro en la placenta, y tres el LPh; sin embargo, sólo dos de los genes de LPh son activos de manera abundante en la placenta, cada uno de los cuales produce la misma hormona LPh¹⁴⁶. El tercer gen de LPh genera una proteína en la placenta, pero su actividad es limitada¹⁴⁷.

La semivida del LPh es breve, de unos 15 min, de ahí que su atractivo radique en ser un índice de problemas placentarios. La concentración de LPh en la circulación materna se correlaciona con el peso fetal y placentario, y aumenta de forma constante hasta que alcanza una meseta en las últimas 4 semanas de gestación (5-10 µg/ml). No existe variación circadiana y sólo cantidades mínimas de LPh penetran en la circulación fetal. Se detectan concentraciones maternas muy altas asociadas a gestaciones múltiples; se han observado concentraciones de hasta 40 µg/ml en caso de cuatrillizos y quintillizos. Se considera anormalmente baja toda concentración inferior a 4 µg/ml en el último trimestre.



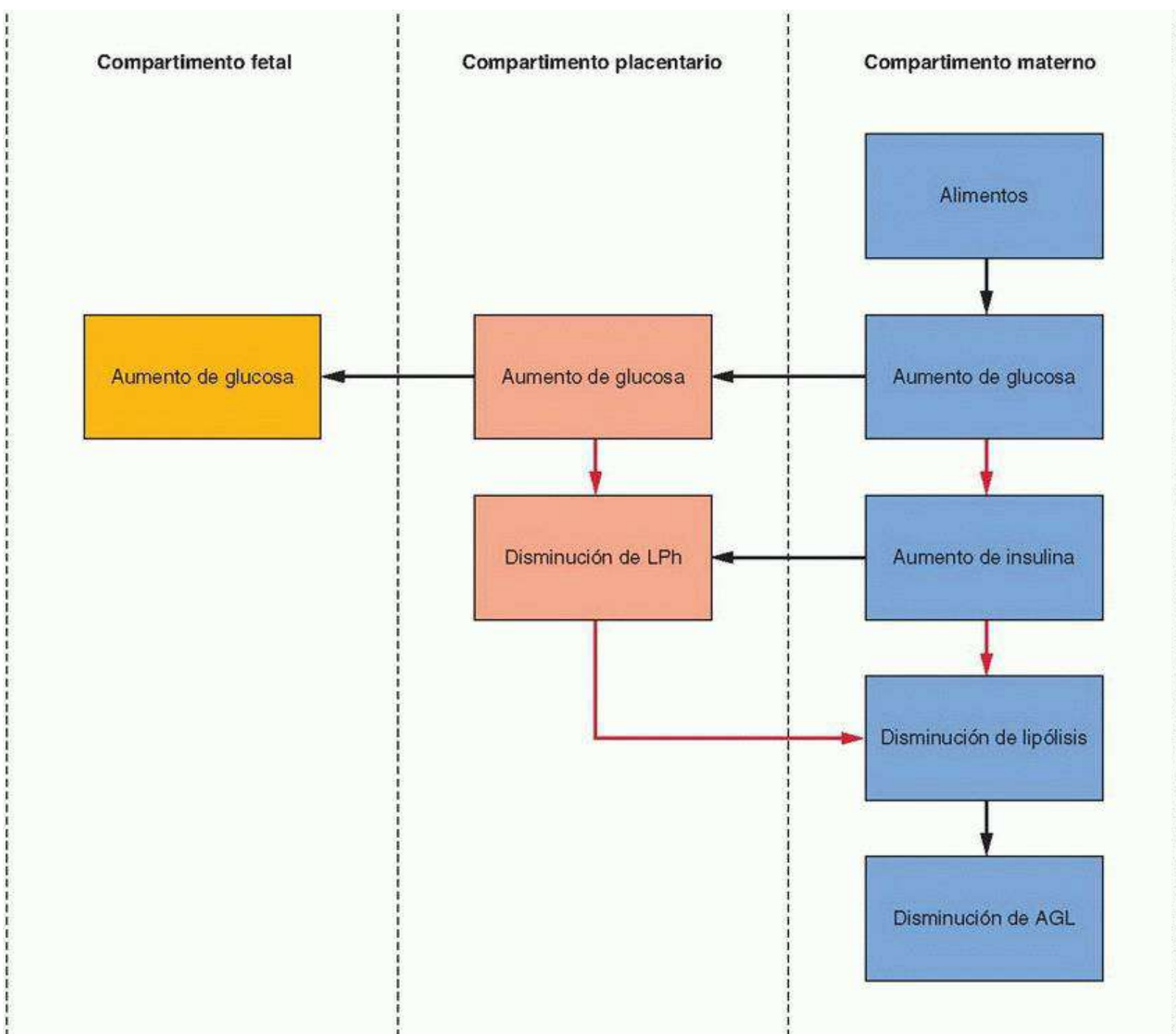
Herramientas de imágenes

Función fisiológica

Aunque el LPh es similar en cuanto a estructura a la somatotropina, ni la somatoliberina ni la somatostatina influyen en su secreción placentaria. Cabría esperar que en el mecanismo regulador participaran factores de crecimiento y citocinas placentarias, como sucede con otros esteroides y péptidos placentarios. Aunque en algunos ensayos el LPh tiene un 50% de la actividad lactógena de la prolactina ovina, su contribución a esta actividad en el embarazo humano es dudosa.

En la madre, el LPh estimula la secreción de insulina y la producción de IGF-I e induce resistencia a la insulina e intolerancia a los hidratos de carbono. Sin embargo, la conocida resistencia a la insulina en el embarazo no es un efecto exclusivo del LPh; por ejemplo, las citocinas placentarias (en especial, el TNF- α) influyen en este estado metabólico¹⁴⁸. Experimentalmente, la concentración materna de

LPh puede alterarse cuando se modifica la concentración circulante de glucosa (de forma crónica, no aguda). El LPh se eleva con la hipoglucemia y disminuye con la hiperglucemia. Esta respuesta del LPh placentario puede ser secundaria a los cambios en las concentraciones de insulina mediados por la glucosa; los experimentos *in vitro* con tejidos placentarios indican una reducción del LPh con una disminución de la glucosa, seguido de un aumento en el LPh tras la exposición a la insulina¹⁴⁹. Esta información y los estudios realizados en mujeres gestantes en ayunas han dado lugar a la formulación siguiente respecto a la función fisiológica del LPh¹⁵⁰⁻¹⁵⁶.



Cambios del LPh en situación posprandial
Herramientas de imágenes

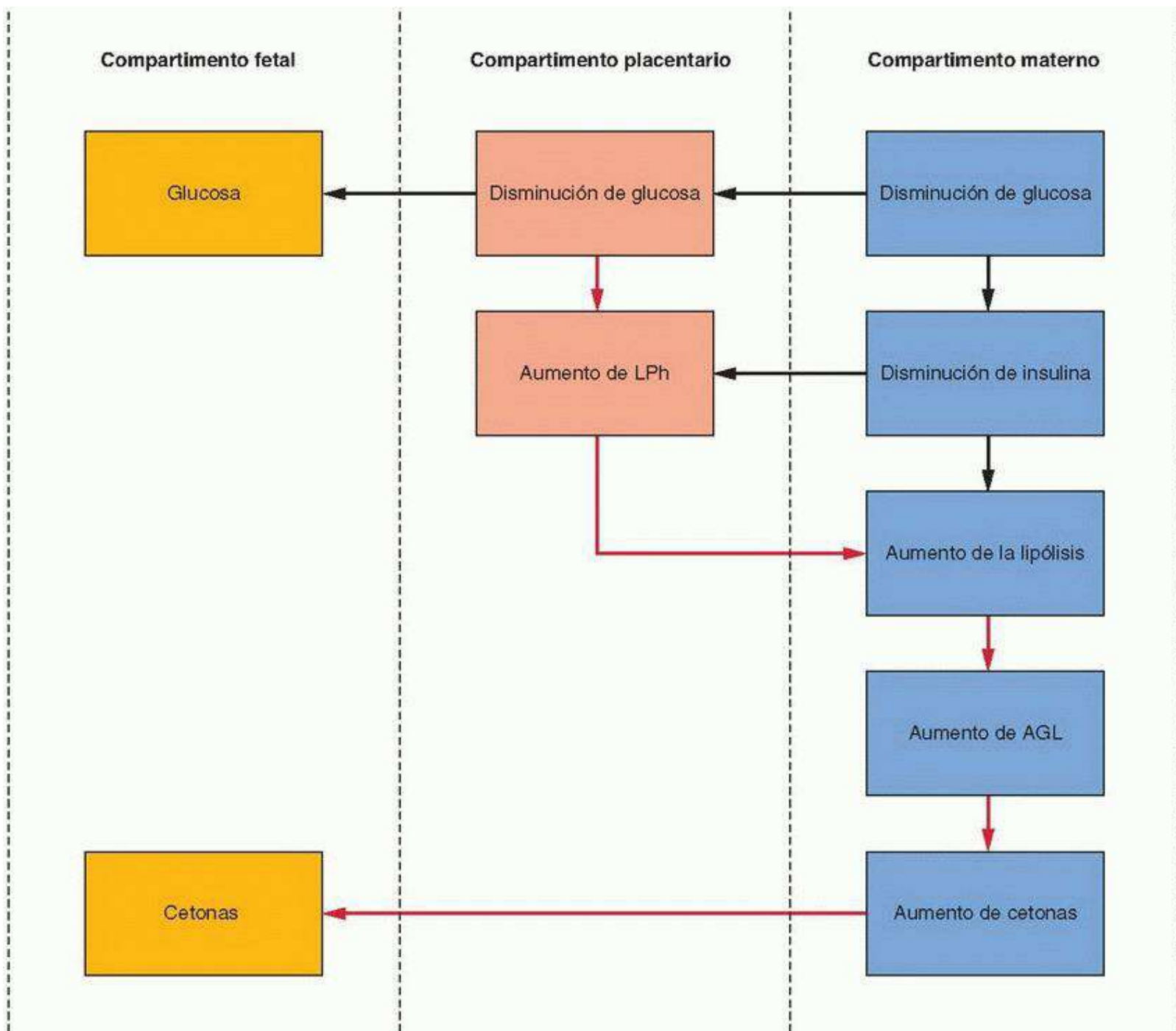
La función metabólica del LPh consiste en movilizar los lípidos en forma de ácidos grasos libres. En situación posprandial, existe abundante glucosa disponible, lo que provoca un incremento de las concentraciones de insulina, lipogénesis y utilización de la glucosa. Esto se asocia a una disminución de la gluconeogénesis y de las concentraciones circulantes de ácidos grasos libres, dado que estos últimos se utilizan en el proceso de lipogénesis para depositar «paquetes» de triglicéridos de almacenamiento (v. cap. 19, Obesidad).

El embarazo se ha comparado con una situación de «ayuno acelerado», caracterizada por una hipoglucemia relativa en ayunas¹⁵³. Este estado se debe a dos influencias importantes:

1. La glucosa aporta las principales necesidades de combustible del feto, aunque no todas. Una diferencia de gradiente provoca una transferencia constante de glucosa de la madre al feto.

2. Las hormonas placentarias, en concreto estrógenos y progesterona, y sobre todo LPh, interfieren en la acción de la insulina materna. En la segunda mitad del embarazo, cuando las concentraciones de LPh se elevan alrededor de 10 veces, el LPh es una fuerza importante en los efectos diabéticos del embarazo. Esto último se caracteriza por un incremento de las concentraciones de insulina asociado a una disminución de la respuesta celular (hiperinsulinemia y resistencia periférica a la insulina).

A medida que la glucosa disminuye en la situación de ayuno, se elevan las concentraciones de LPh. Esto estimula la lipólisis y provoca un aumento de los ácidos grasos libres circulantes. Por tanto, se proporciona un combustible diferente a la madre de modo que se conservan la glucosa y los aminoácidos para el feto. Con el ayuno mantenido, se utilizan las grasas maternas como combustible en tal medida que se llegan a elevar las concentraciones maternas de cetonas. Existe un transporte limitado de ácidos grasos libres a través de la placenta. Por consiguiente, cuando la glucosa escasea para el feto, los tejidos fetales utilizan las cetonas que atraviesan la placenta. En consecuencia, las concentraciones de glucosa disminuidas originan un descenso de insulina y un aumento de LPh, lo que incrementa la lipólisis y las concentraciones de cetonas. El LPh también puede potenciar la captación fetal de cetonas y aminoácidos. El mecanismo del antagonismo de la insulina por LPh puede ser el aumento estimulado por LPh de las concentraciones de ácidos grasos libres, lo que, a su vez, interfiere directamente en la entrada de glucosa en las células dirigida por la insulina. En estas interacciones intervienen de manera importante factores de crecimiento, sobre todo el factor de crecimiento insulinoide, a nivel celular.



Este mecanismo puede considerarse un medio importante de aportar combustible al feto entre las comidas maternas. Sin embargo, en caso de un estado mantenido de aporte insuficiente de glucosa, la cetosis consiguiente puede alterar el desarrollo y la función del cerebro fetal. El embarazo no es el momento de restringir intensamente el aporte calórico. De hecho, ahora se sabe que el deterioro del crecimiento y desarrollo fetal se correlaciona con factores de riesgo cardiovasculares adversos y enfermedad en la vida adulta, así como con diabetes mellitus^{47,157,158}.

Las variaciones de los lípidos, las lipoproteínas y las apolipoproteínas durante la gestación se correlacionan positivamente con los cambios en el estradiol, la progesterona y el LPh¹⁵⁹. La actividad lipolítica del LPh es un factor importante debido a que esta hormona también se relaciona con las concentraciones sanguíneas maternas de colesterol, triglicéridos, fosfolípidos y factor de crecimiento insulinoide I.

Cuando la glucosa es abundante, como sucede en las embarazadas con diabetes mellitus, el flujo de sustratos nutritivos (en este caso, glucosa y aminoácidos) tiene lugar en la dirección del feto. La hiperinsulinemia consiguiente en el feto se convierte en un estímulo intenso para el crecimiento, quizá compuesto por la hiperinsulinemia materna provocada por la obesidad, así como por la hiperinsulinemia debida a la resistencia periférica producida por las hormonas del embarazo¹⁶⁰. La infranutrición fetal disminuye las concentraciones fetales de IGF-I, lo cual se asocia a una prevalencia elevada de resistencia a la insulina en etapas más avanzadas como adultos¹⁶¹. Los estudios *in vitro* indican que el LPh, a pesar de sus concentraciones inferiores en el feto, afecta directamente al metabolismo de los tejidos fetales, lo que comprende acciones sinérgicas con la insulina, en especial sobre la síntesis de glucógeno en el hígado. La falta de acción de la somatotropina fetal sobre el crecimiento fetal (p. ej., crecimiento normal en caso de anencefalia) también indica que es posible que el LPh sea la hormona de crecimiento fetal.

Aplicaciones clínicas del LPh

Las concentraciones sanguíneas de LPh se relacionan con la función placentaria. Aunque algunos estudios indicaron que el LPh resultó útil en el cribado de pacientes de posibles complicaciones fetales, otros no respaldaron la utilización de las determinaciones de LPh. Aunque el uso del análisis de LPh puede tener repercusión en la atención perinatal, las técnicas de monitorización de la frecuencia cardíaca fetal tienen una capacidad predictiva y una sensibilidad más fiables a la hora de evaluar el bienestar fetal. Asimismo, se han comunicado embarazos totalmente sin incidentes a pesar de la existencia de un LPh indetectable^{162,163}.

Las insinuaciones precedentes de que una concentración baja o decreciente de LPh y una concentración alta de GCh son características de la enfermedad trofoblástica no eran exactas. Debido al aclaramiento rápido del LPh (semivida de unos 20 min), es probable que en las gestaciones molares que se abortan haya concentraciones bajas de LPh, mientras que las de GCh se mantienen elevadas. No obstante, las gestaciones molares intactas pueden tener concentraciones elevadas de LPh y GCh¹⁶⁴.

Tirotropina coriónica humana

La placenta humana contiene dos sustancias tirótropas. Una se denomina tirotropina coriónica humana (TCh), que es semejante en cuanto a tamaño y acción a la TSH hipofisaria. El contenido en la placenta normal es muy pequeño y es improbable que tenga importancia fisiológica. La TCh difiere del resto de glucoproteínas en que no parece compartir la subunidad α común. El antisuero generado contra la α -GCh no neutraliza las actividades biológicas de la TCh, pero sí las de la GCh y la TSH hipofisaria.

Rara vez, las pacientes con enfermedad trofoblástica presentan hipertiroidismo, y en menos ocasiones incluso, crisis hipertiroidea¹⁶⁵. La GCh tiene actividad tirótopa intrínseca, lo que indica que es la segunda sustancia tirótopa placentaria¹⁶⁶⁻¹⁶⁸. Se ha calculado que la GCh contiene alrededor de 1/4 000 parte de la actividad tirótopa de la TSH humana. En condiciones de concentraciones de GCh muy elevadas, como la mola hidatiforme, la actividad tirótopa puede ser suficiente para provocar hipertiroidismo (con un nivel elevado de tiroxina libre, FT₄, pero con concentraciones reducidas de tirotropina, TSH); esto puede observarse incluso en el embarazo normal¹⁶⁹. Otra causa poco frecuente de hipertiroidismo durante el embarazo es una mutación congénita del receptor de la tirotropina que la vuelve hipersensible a la GCh¹⁷⁰.

Existe una correlación entre la función tiroidea elevada y la hiperemesis gravídica^{171,172}. La hiperemesis gravídica suele asociarse a concentraciones muy elevadas de GCh, y algunas de estas pacientes también presentan hipertiroidismo¹⁷³. Aunque la T₄ libre estará elevada y la TSH disminuida, las mujeres con hipertiroidismo gestacional no presentan los síntomas clínicos de la enfermedad de Graves, y no se detectarán anticuerpos para el receptor de la TSH, TRAb. Estas manifestaciones hipertiroideas en los embarazos normales quizá guardan relación con una subpoblación específica de moléculas de GCh con mayor bioactividad tirótopa (dado que la GCh convencional sumamente purificada sólo tiene una actividad TSH trivial)¹⁷⁴. Específicamente, la GCh con un contenido reducido en ácido siálico aumenta en las embarazadas con hiperemesis e hipertiroidismo¹⁷⁵. Las variaciones de las hormonas tiroideas durante la gestación y la función de la GCh como estimulador tiroideo se exponen también en el capítulo 20.

Corticotropina coriónica humana

La elevación del cortisol libre y la aldosterona maternos que tiene lugar a lo largo del embarazo se debe a la producción y secreción de ACTH, y corticoliberina (CRH) a la circulación materna por la placenta y a los efectos de los estrógenos y la progesterona sobre el eje hipotálamo-hipofisario materno¹⁷⁶⁻¹⁷⁸. El contenido placentario de ACTH es mayor que el que puede justificarse por la contribución de la sangre secuestrada. Además, las concentraciones de cortisol en las mujeres gestantes son resistentes a la supresión por dexametasona, lo que indica que existe un componente de ACTH y CRH maternas que no se origina en la hipófisis y el hipotálamo maternos. La producción placentaria de ACTH en el sincitiotrofoblasto (y el aumento de las concentraciones maternas de ACTH) se debe probablemente a la estimulación por la CRH que se sintetiza localmente en el citotrofoblasto¹⁷⁹. La expresión del gen de la proopiomelanocortina (POMC) y el contenido de ACTH en la placenta se mantienen durante todo el embarazo y aumentan en las semanas antes de llegar a término¹⁸⁰. Se puede suponer que la ACTH y CRH placentarias elevan la actividad suprarrenal materna a fin de aportar los bloques de construcción básicos (colesterol y pregnenolona) para la esteroidogénesis placentaria. La mayor actividad de la glándula suprarrenal materna es sin duda alguna necesaria para la expansión de la volemia materna durante el embarazo.

La respuesta de la ACTH materna a la administración de CRH durante la gestación se amortigua, lo que indica la existencia de un alto grado de actividad CRH y ACTH endógena. La vasopresina estimula la secreción de ACTH en la hipófisis, tanto de forma directa como indirectamente al potenciar la acción de la CRH. En comparación con la respuesta amortiguada a la CRH durante el embarazo, la respuesta de ACTH a la vasopresina se incrementa¹⁸¹. Esto constituye otra prueba de que la CRH placentaria origina un estado de estimulación crónica del eje hipofiso-suprarrenal materno. Por tanto, en comparación con las mujeres no gestantes, las concentraciones de CRH en el plasma materno son relativamente altas, de manera que se elevan en el segundo trimestre hasta alcanzar valores máximos a término^{182,183}. En comparación con el eje hipotálamo-hipofisario, la CRH y la ACTH placentarias no se inhiben por los glucocorticoides y, por consiguiente, las concentraciones de ACTH materna se afectan poco por la administración de corticoesteroides a la madre. La oxitocina es un estimulador potente de la síntesis placentaria de CRH y ACTH, un mecanismo lógico para combatir el estrés del parto. La unión de la CRH con la proteína fijadora de CRH modera la respuesta fisiológica, pero la capacidad de la proteína fijadora se logra en el embarazo más avanzado, lo que aumenta la actividad biológica de la CRH y, además, la disponibilidad de cortisol durante el parto¹⁸⁴.

Las concentraciones maternas y fetales de CRH también se incrementan en situaciones patológicas como el parto pretérmino, la hipertensión arterial, la asfisia fetal y el retraso del crecimiento intrauterino¹⁸⁵. Dado que la CRH también estimula la síntesis de prostaglandinas en la placenta y las membranas fetales, se relaciona con el parto pretérmino que acompaña a situaciones patológicas¹⁸⁶.

Somatotropina, somatoliberina y somatostatina

Uno de los dos genes de somatotropina en el cromosoma 17 se expresa únicamente en el sincitiotrofoblasto de la placenta; el otro se expresa en la hipófisis^{147,187}. La somatotropina placentaria no es idéntica a la hipofisaria, pues difiere en 13 aminoácidos, y, después de 15-20 semanas de embarazo, la de placentaria sustituye gradualmente a la hipofisaria en la circulación materna^{147,188}. De hecho, al llegar a término, la somatotropina hipofisaria materna es indetectable. En la sangre fetal no existe somatotropina placentaria. Las variaciones de las concentraciones maternas de factores de crecimiento insulinoideos y proteínas fijadoras de factores de crecimiento insulinoideos reflejan una regulación por esta somatotropina placentaria¹⁸⁹. Las concentraciones maternas de IGF-I en la circulación aumentan durante el embarazo de un modo similar a las de la somatotropina placentaria. La somatotropina placentaria no está regulada por la GHRH placentaria, pero responde de forma inversa a las concentraciones maternas de glucosa e insulina, con lo que protege la disponibilidad de glucosa para el feto^{147,190}. La somatotropina placentaria también puede estimular la gluconeogénesis y la lipólisis en los órganos maternos. **Por consiguiente, se cree que la somatotropina placentaria influye en el crecimiento fetal al modificar el metabolismo materno.** Las concentraciones de somatotropina placentaria e IGF-1 materno son inferiores en las gestaciones con retraso del crecimiento intrauterino y mayores en las mujeres con fetos femeninos^{189,191}. Los niveles circulantes de somatotropina placentaria maternos son más elevados hacia la mitad de la gestación en embarazos con síndrome de Down fetal¹⁹².

α -fetoproteína

La α -fetoproteína (AFP) es una glucoproteína relativamente única (590 aminoácidos y 4 % de hidratos de carbono) que deriva fundamentalmente del hígado fetal y en parte del saco vitelino hasta que degenera alrededor de las 12 semanas. Al inicio del embarazo (5-12 semanas), la AFP del líquido amniótico se origina principalmente en el saco vitelino, en tanto que la AFP circulante materna procede principalmente del hígado fetal¹⁹³. Su función se desconoce, pero es equiparable en tamaño a la albúmina y contiene una homología de secuencia del 39%; es posible que actúe como una proteína transportadora de hormonas esteroideas en la sangre fetal. La AFP también puede ser un modulador de la proliferación celular, con una acción sinérgica con diversos factores de crecimiento¹⁹⁴.

Las concentraciones máximas de AFP en la sangre fetal se alcanzan al final del primer trimestre; a continuación, las cifras disminuyen de manera gradual hasta que comienza un descenso rápido a las 32 semanas. Las concentraciones sanguíneas maternas son mucho menores que las fetales, de manera que se elevan hasta la semana 32 (debido probablemente al gran aumento de la superficie vellositaria del trofoblasto durante este período) y descienden a partir de entonces. Dado que la AFP se concentra notablemente en el sistema nervioso central fetal, el contacto directo anormal del SNC con el líquido amniótico (como sucede en los defectos del tubo neural y de la pared abdominal) provoca una elevación de las concentraciones en el líquido amniótico y la sangre materna. Otras anomalías fetales, como la obstrucción intestinal, el onfalocele y la nefrosis congénita, también se asocian a valores altos de AFP en el líquido amniótico. Además de indicar diversas anomalías fetales, las concentraciones maternas elevadas de AFP también están presentes en caso de gestaciones múltiples y se asocian a un mayor riesgo de aborto espontáneo, mortinatalidad, nacimiento prematuro, preeclampsia, muerte neonatal y bajo peso al nacer (lo que refleja probablemente un aumento de la superficie vellositaria en respuesta a un ambiente intrauterino adverso)¹⁹⁵⁻¹⁹⁷. Por otro lado, las concentraciones maternas muy bajas de AFP se asocian a lactantes de peso elevado al nacer, aborto y mortinatalidad^{197,198}.

Cribado de varios marcadores

El síndrome de Down es una causa genética muy frecuente de desarrollo anormal. La mayoría de los casos son consecuencia de una trisomía 21, un cromosoma extra debido habitualmente a falta de disyunción en la meiosis materna. Una concentración materna baja de AFP se asocia a trisomía 21. Sin embargo, existe una amplia superposición entre embarazos normales y afectados que es responsable de un índice importante de positivos falsos. Varios productos placentarios se secretan en mayores cantidades en las gestaciones con trisomía 21, entre ellos la GCh y el LPh, mientras que la concentración circulante materna de estriol no conjugado es inferior en los embarazos afectados. La subunidad β libre de la GCh suele circular en concentraciones bajas, pero en presencia de un feto con síndrome de Down, las concentraciones son elevadas. En la trisomía 18, disminuyen todos los marcadores. El cribado moderno de aneuploidías fetales combina tres marcadores: AFP, β -GCh y estriol no conjugado¹⁹⁹⁻²⁰¹. Este protocolo detectará el 85 % de los defectos abiertos del tubo neural y el 80 % de los casos de síndrome de Down, si se determina la edad gestacional mediante ecografía²⁰². Sin embargo, el síndrome de Down sólo representa en torno al 50 % de las anomalías cromosómicas que pueden detectarse.

El protocolo de cribado de varios marcadores mide la AFP, la GCh y el estriol no conjugado en el suero materno a las 16-18 semanas de gestación, momento óptimo para detectar los defectos del tubo neural. Utilizando la edad de la paciente y los resultados analíticos, se obtiene una estimación estadística de los riesgos de defectos del tubo neural y síndrome de Down. Se aplican correcciones según la raza y el peso. También se ha documentado que un patrón semejante al del síndrome de Down se asocia a síndrome de Turner fetal hidrópico²⁰³.

	<i>AFP</i>	<i>Estriol</i>	<i>GCh</i>
Síndrome de Down	Bajo	Bajo	Alto
Trisomía 13	Normal	Sin datos	Bajo
Trisomía 18	Bajo	Bajo	Bajo
Defectos del tubo neural abierto	Alto	Normal	Normal
RCIU, parto prematuro, mortinato	Alto	Sin datos	Sin datos
Gestación múltiple	Alto	Alto	Alto

El factor más importante para evaluar correctamente el riesgo es una edad gestacional exacta. Un error de 2 semanas en esta fecha puede modificar en 10 veces el riesgo calculado de síndrome de Down. Por lo tanto, la confirmación ecográfica de la edad gestacional resulta esencial. Además, la ecografía indica el número de fetos (las gestaciones múltiples se asocian a valores más elevados de los

marcadores) y evalúa la presencia de anomalías fetales y placentarias. De hecho, hay protocolos vigentes en la actualidad que incluyen ecografía para realizar mediciones biométricas (translucencia de la nuca, ausencia de un hueso nasal) combinada con marcadores hormonales, así como sustancias como inhibina A y proteína plasmática A asociada al embarazo^{204,205}. Se están desarrollando también protocolos que usan estos marcadores para predecir la muerte fetal²⁰⁶. La combinación de determinaciones hormonales con ecografía permite un cribado prenatal más precoz, incluso en el primer trimestre, y las pruebas múltiples reducen la tasa de falsos positivos^{207,208}. La evaluación de pulsatilidad de la arteria uterina mediante ecografía Doppler añade exactitud a la evaluación. Cada vez se destaca más la importancia del cribado durante el primer trimestre.

El protocolo con varios marcadores sirve para el cribado de una población de bajo riesgo con independencia de la edad, y se necesita la amniocentesis o la obtención de muestras de las vellosidades coriónicas para el diagnóstico final. La amniocentesis genética o la obtención de muestras de las vellosidades coriónicas ha constituido la recomendación habitual para las mujeres de edad más avanzada; sin embargo, aunque el cribado de varios marcadores no detecta todas las anomalías cromosómicas, ahora se sostiene firmemente que la tasa de detección es tan elevada que debe ofrecerse el cribado de varios marcadores con ecografía incluso a las mujeres más jóvenes, mientras que la decisión de practicar una amniocentesis u obtención de muestras de vellosidades coriónicas se basa en el riesgo calculado de un feto anormal^{200,209}.

Relaxina

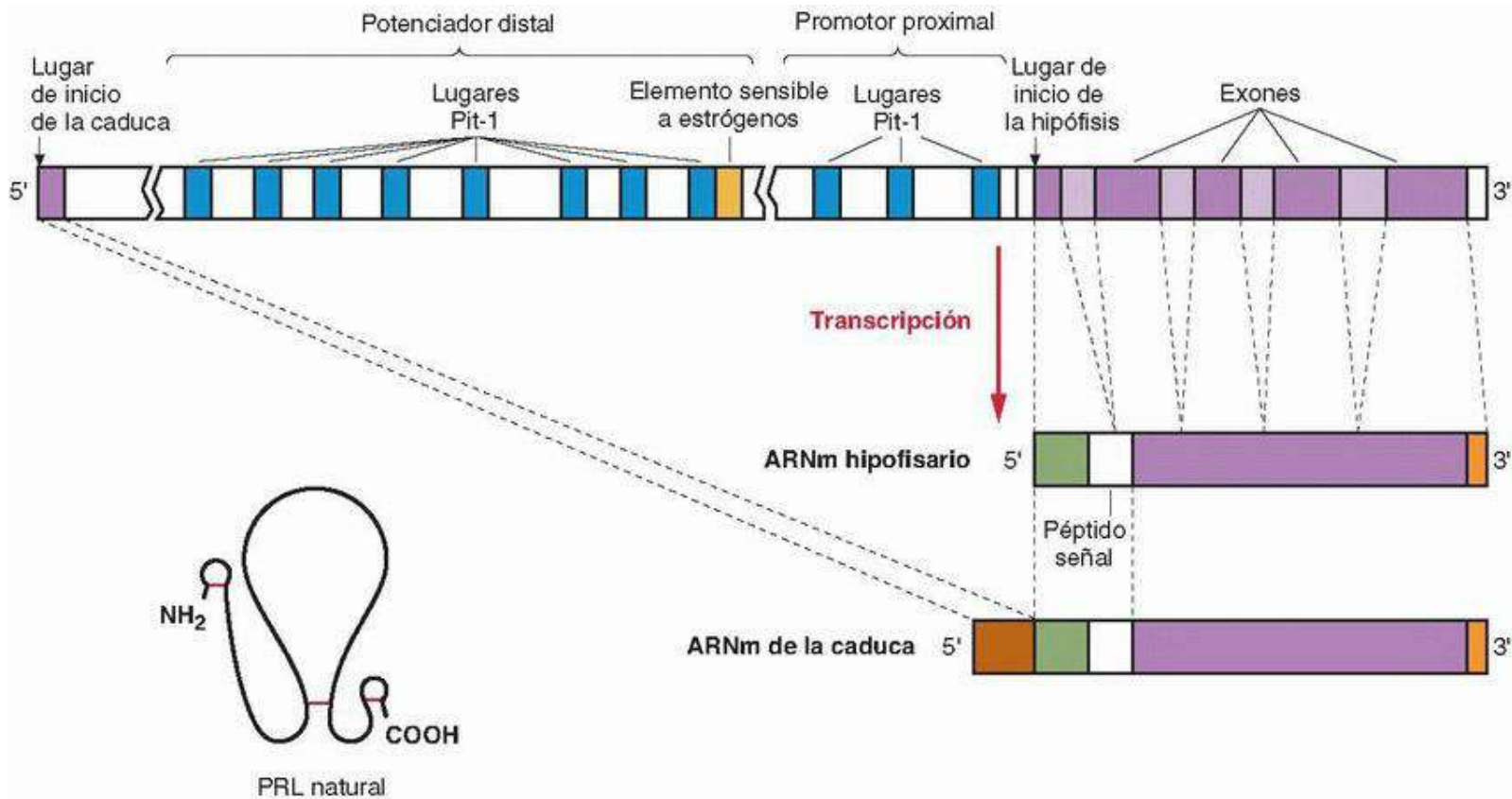
La relaxina es una hormona peptídica que produce el cuerpo lúteo del embarazo y que no se detectan valores circulantes en los varones ni en las mujeres no gestantes. La familia de las relaxinas está compuesta por una serie de péptidos relacionados, codificados por tres genes para la relaxina y cuatro genes de péptidos insulinoideos. Estos péptidos son similares en cuanto a la estructura a la insulina, compuesta por dos cadenas peptídicas cortas (24 y 29 aminoácidos, respectivamente) unidas por puentes disulfuro. Aunque se ha afirmado que el cuerpo lúteo humano es la única fuente de relaxina en el embarazo, también se ha identificado en la placenta humana, la caduca y el corion²¹⁰⁻²¹². La concentración en el suero materno se eleva durante el primer trimestre cuando el cuerpo lúteo es dominante y desciende en el segundo trimestre²¹³. Esto indica una función en el mantenimiento de la gestación inicial, aunque su función no se conoce realmente. En los animales, la relaxina reblandece el cuello uterino (maduración), inhibe las contracciones uterinas y relaja la sínfisis del pubis; sin embargo, las concentraciones de relaxina no se relacionan con cambios en la laxitud articular periférica en el embarazo humano²¹⁴. Los cambios en el cuello uterino de los animales son equiparables a los observados en el parto humano y, en estudios *in vitro* con células del estroma cervical humano, la relaxina induce cambios compatibles con maduración clínica^{215,216}. La relaxina humana se une principalmente a sus receptores en la caduca y el citotrofoblasto coriónico²¹⁷. La expresión de los receptores de la relaxina es máxima al término del embarazo y menor después del parto^{218,219}. La relaxina se origina en la caduca y se une a sus receptores en las membranas fetales, y aumenta las concentraciones de citocinas que pueden activar las metaloproteinasas del cuello uterino y provocar la rotura de las membranas y el parto²²⁰. La investigación sobre las importantes funciones de la relaxina en el embarazo humano siguen en curso, pero dichas funciones parecen ser facilitadoras pero no obligatorias.

A fin de analizar la contribución del cuerpo lúteo, se compararon mujeres embarazadas normalmente con otras embarazadas con ovocitos donados (y, por consiguiente, sin cuerpos lúteos)²²¹. La relaxina circulante fue indetectable en las mujeres sin ovarios funcionales, lo que confirma que su origen fundamental es el cuerpo lúteo. No se apreció efecto alguno sobre la secreción de prolactina, si bien pareció que la relaxina incrementó la secreción de somatotropina por la hipófisis. Evidentemente, la relaxina no es necesaria para el mantenimiento del embarazo y el parto porque el resto de la gestación y los desenlaces no difirieron entre las mujeres con concentraciones circulantes de relaxina y aquéllas con concentraciones indetectables. No obstante, se está evaluando el uso de relaxina recombinante y fármacos dirigidos a los receptores de relaxina en aplicaciones clínicas^{222,223}. Hasta la fecha, los posibles usos comprenden una disminución de la formación de colágeno, un aumento de la vasodilatación, un incremento del factor de crecimiento endotelial vascular y la liberación de histamina. Algunos estudios realizados en monos indican que el tratamiento con relaxina y estrógenos es eficaz para la maduración cervical²²⁴.

Prolactina

Tras la ovulación, el endometrio se convierte en un órgano secretor y se mantiene así durante el embarazo. El endometrio convertido en caduca secreta renina, que quizá intervenga en la regulación del agua y los electrólitos en el líquido amniótico, y relaxina, que puede influir en la producción de prostaglandinas en las membranas. Una de las funciones endocrinas especiales mejor estudiadas del endometrio transformado en caduca es la secreción de prolactina. La prolactina se sintetiza en el endometrio durante un ciclo menstrual normal, pero esta síntesis no se inicia hasta que comienza la transformación histológica en caduca alrededor del día 23^{225,226}. El control de la secreción de prolactina por el tejido de la caduca no se ha determinado de manera definitiva. Algunos autores sostienen que, una vez establecida la caduca, la secreción de prolactina continúa en ausencia de progesterona o estradiol, aunque existen pruebas de una

retroalimentación inhibitoria por proteínas de la caduca (quizá prolactina)^{225,227}. Otros indican que la producción endometrial de prolactina precisa los efectos combinados de progestágenos y estrógenos más la presencia de otros factores placentarios y de la caduca, como relaxina, IGF-I, y proteínas estimuladoras e inhibitoras específicas²²⁸. De hecho, las células de la caduca humana expresan un péptido liberador de prolactina que estimula la secreción de esta hormona²²⁹. Sin embargo, se reconoce que la regulación de la transcripción del gen de la prolactina en la caduca no es idéntica a la que tiene lugar en la hipófisis y que intervienen factores de transcripción distintos²³⁰. La prolactina, el LPh y la somatotropina se unen al mismo receptor que activa la ruta de señalización JAK/Stat, lo que conduce a la fosforilación de la tirosina y la activación de los factores de transcripción.



Herramientas de imágenes

Durante la gestación, la secreción de prolactina se limita a la hipófisis fetal, la hipófisis materna y el útero. Ni el trofoblasto ni las membranas fetales sintetizan prolactina, aunque tanto el miometrio como el endometrio pueden producirla. El endometrio requiere la presencia de progesterona para iniciar la síntesis de prolactina, mientras que la progesterona suprime esta síntesis en el miometrio. La prolactina derivada de la caduca es el origen de la prolactina que se detecta en el líquido amniótico²³¹. La prolactina de la circulación fetal procede de la hipófisis fetal. La prolactina de la caduca se transcribe por un gen con un exón adicional en comparación con la hipófisis, lo que explica la existencia de un sistema de regulación diferente²³².

Durante el embarazo, las concentraciones de prolactina se elevan desde las cifras normales de 10-25 ng/ml a concentraciones altas, empezando alrededor de las 8 semanas y alcanzando un valor máximo de 200-400 ng/ml al llegar a término^{233,234}. El aumento de la prolactina discurre paralelo al de estrógenos, empezando a las 7-8 semanas de gestación, y se cree que el mecanismo de incremento de la secreción de prolactina consiste en la supresión, por los estrógenos, del factor inhibitor de la prolactina hipotalámica, la dopamina, y la estimulación directa de la transcripción del gen de la prolactina en la hipófisis^{235,236}. Existe una gran variabilidad en las concentraciones maternas de prolactina en el embarazo, con una variación diurna semejante a la observada en personas no gestantes. El aumento de las concentraciones maternas de la prolactina refleja una secreción por la hipófisis materna en respuesta a los estrógenos, conforme el feto prepara a la madre para la lactancia. Los mecanismos de la secreción hipofisaria de la prolactina se analizan en los capítulos 2, 5 y 16.

Las concentraciones de prolactina en el líquido amniótico corren paralelas a las del suero materno hasta la décima semana de embarazo, se elevan notablemente hasta la semana 20 y, a partir de entonces, presentan una disminución hasta el parto. Las concentraciones sanguíneas maternas y fetales de prolactina derivan de las hipófisis respectivas y, por consiguiente, la supresión de la secreción hipofisaria de prolactina por los agonistas dopaminérgicos durante el embarazo origina unas concentraciones mínimas en la sangre materna y fetal, aunque existe un crecimiento y un desarrollo fetal normal, y las cifras en el líquido amniótico permanecen inalteradas²³⁷.

Afortunadamente, la secreción de prolactina por la caduca no se afecta por el tratamiento con agonistas dopaminérgicos debido a que esta prolactina es importante para la regulación hidroelectrolítica del líquido amniótico. Esta prolactina procedente de la caduca se transporta a través de las membranas en un proceso que precisa un amnios y un corion intactos con una caduca adherente. El receptor de prolactina se expresa en los tejidos fetales y maternos en el siguiente orden de intensidad decreciente: citotrofoblasto coriónico, caduca, amnios y sincitiotrofoblasto²³⁸. Esta expresión molecular es coherente con acciones locales.

No puede atribuirse importancia clínica a las concentraciones sanguíneas maternas y fetales de prolactina en los embarazos anormales. Sin embargo, las concentraciones de prolactina en la caduca y el líquido amniótico son inferiores en las gestaciones con hipertensión y en las pacientes con polihidramnios^{239,240}. Los receptores de prolactina están presentes en el corion leve y su concentración es inferior en las pacientes con polihidramnios²⁴¹. La prolactina reduce la permeabilidad del amnios humano en la dirección fetal a materna. Esta acción mediada por receptores tiene lugar en el epitelio que reviste la superficie fetal²⁴². También existen pruebas de que la prolactina procedente de la hipófisis fetal contribuye a la regulación del equilibrio hidroelectrolítico fetal al actuar como una hormona antidiurética²⁴³.

Citocinas y factores de crecimiento

La placenta sintetiza muchas proteínas que forman parte de la composición normal de las células del organismo. Se cree que la producción placentaria local de citocinas es importante en el crecimiento embrionario y la respuesta inmunitaria materna que es esencial para la supervivencia del embarazo²⁴⁴. El endometrio transformado en caduca sintetiza interleucina 1 β durante la gestación, y tanto la caduca como la placenta producen factor estimulador de colonias 1 (CSF-1). La expresión del gen de CSF-1 en respuesta a la interleucina 1 β se ha localizado en fibroblastos mesenquimatosos del núcleo de las vellosidades placentarias²⁴⁵. Por tanto, existe un sistema de comunicación entre la caduca materna y el tejido fetal para ofrecer apoyo de factores de crecimiento a la placenta que incluiría la hematopoyesis fetal, una respuesta conocida al CSF-1. La placenta también genera interleucina 6 y ambas interleucinas estimulan la liberación de GCh por la activación del receptor de la interleucina 6²⁴⁶. Por tanto, la influencia de la interleucina 1 sobre la secreción de GCh está mediada por el sistema de la interleucina 6. La interleucina 1 y el factor de necrosis tumoral α (TNF- α) derivados del trofoblasto liberan de manera sinérgica interleucina 6 y activan el sistema de la interleucina 6 para secretar GCh²⁴⁷. Los interferones y sus receptores están presentes en prácticamente todas las células y, por tanto, no resulta sorprendente que se identifiquen en los tejidos gravídicos.

Los factores de crecimiento insulinoideos, IGF-I e IGF-II, participan en el crecimiento y desarrollo prenatal y posnatal. Estos factores de crecimiento no atraviesan la placenta hacia la circulación fetal; sin embargo, es posible que intervengan en el crecimiento placentario²⁴⁸. Las concentraciones maternas de IGF-I se encuentran reguladas de manera importante por la síntesis hepática dependiente de la somatotropina. El feto puede influir en las concentraciones maternas de IGF-I por medio de la secreción placentaria de LPh. Un aumento de las concentraciones maternas de IGF-I durante la gestación con un descenso rápido tras el parto indica la existencia de una influencia placentaria importante. No se aprecian cambios importantes de las concentraciones maternas de IGF-II a lo largo del embarazo.

Las seis proteínas fijadoras de IGF transportan los IGF en la circulación, los protegen del metabolismo y el aclaramiento y, lo que es más importante, modifican su actividad biológica al modular su disponibilidad a nivel celular. El embarazo se caracteriza por una elevación de las concentraciones maternas de proteína fijadora 1 de factores de crecimiento insulinoideos (IGFBP-1), que se inicia al final del primer trimestre y alcanza un valor máximo a término^{249,250}. Ahora se reconoce que la IGFBP-1 es idéntica a la proteína placentaria 12, una proteína de la caduca. Por tanto, la IGFBP-1 se origina en la caduca, regulada por la progesterona, así como en el hígado. La prominencia de IGFBP-1 durante la gestación contrasta con la situación en la mujer no embarazada, en que la IGFBP-3 es la principal IGFBP circulante. Durante el embarazo, las concentraciones de IGFBP-3 e IGFBP-2 disminuyen, debido aparentemente a la actividad de una proteasa sérica asociada al embarazo (IGFBP-3 proteasa)²⁴⁹. Estos cambios favorecerían la biodisponibilidad de IGF-I en los tejidos maternos, lo que puede ser importante para estimular la transferencia de nutrientes de la madre a la placenta. Hay pruebas que indican que la madre puede alterar la actividad proteolítica de IGFBP-3 en función de su estado nutricional, de modo que un incremento de la proteólisis disminuiría las concentraciones de IGFBP-3 y aumentaría la biodisponibilidad de IGF-I materna²⁵¹.

Por ejemplo, en la oveja gestante y el cordero fetal, la glucosa y otros factores nutricionales regulan la expresión génica y, por consiguiente, las concentraciones circulantes de proteínas fijadoras de IGF²⁵². El ayuno y la alimentación aumentan y disminuyen, respectivamente, las cifras de IGFBP, lo que quizá representa en parte una respuesta a las concentraciones de insulina y el efecto de la insulina sobre la síntesis hepática de IGFBP. Estos cambios son coherentes con la participación de IGF e IGFBP en la respuesta a la nutrición y el estrés. Dado que IGFBP-1 parece ser la principal proteína fijadora en el embarazo, la atención se centra en los cambios de IGF-I e IGFBP-1. El IGF-I, producido en la placenta, regula la transferencia de nutrientes a través de la placenta hacia el feto y, por

tanto, estimula el crecimiento fetal; la IGFBP-1, generada en la caduca, interfiere en la acción del IGF-I e inhibe el crecimiento fetal²⁵³. Por tanto, el peso al nacer del neonato se relaciona directamente con las concentraciones maternas de IGF-I e inversamente con las de IGFBP-1.

El retraso del crecimiento intrauterino se asocia a unas concentraciones reducidas de IGF-I e IGFBP-3 en la sangre fetal y aumentadas de IGFBP-1 e IGFBP-2²⁵⁴. En vista de la relación intensa entre el sistema de IGF y la nutrición fetal, es lógico que la disponibilidad de glucosa fetal y la insulina sean los principales factores reguladores. En los animales de laboratorio, un incremento de la insulina o glucosa fetal eleva las concentraciones de IGF-I, mientras que la restricción nutricional provoca un aumento de IGFBP-1 e IGFBP-2 y una disminución de IGFBP-3²⁵⁵. Se cree que la insulina influye en el crecimiento al favorecer la captación celular de nutrientes y aumentar la producción de IGF-I. Las concentraciones sanguíneas fetales de IGF-II discurren paralelas a las de IGF-I, e IGF-II estimula el crecimiento fetal por medio del receptor de IGF-I. El IGF-II parece importante en las fases iniciales del crecimiento embrionario y, a continuación, tras completarse el desarrollo orgánico, el IGF-I se torna el factor dominante.

El factor de crecimiento epidérmico (EGF) se encuentra en el citotrofoblasto y el sincitiotrofoblasto, aunque más intensamente en este último, y es probable que participe en la diferenciación del citotrofoblasto en sincitiotrofoblasto. El EGF es un mitógeno bien conocido. Otros factores de crecimiento aislados de la placenta humana son el factor de crecimiento derivado de las plaquetas, el factor de crecimiento nervioso, el factor de crecimiento fibroblástico y los factores de crecimiento transformadores. Es probable que todos estos factores intervengan en la proliferación y el crecimiento asociados al embarazo.

Inhibina, activina y folistatina

La placenta produce inhibina, que es responsable del aumento pronunciado de las concentraciones maternas de inhibina a lo largo del embarazo^{256,257}. La inhibina A es la principal inhibina bioactiva que se secreta durante la gestación, aumentando en la circulación materna en el momento de aparición de la función placentaria, alcanzando su valor máximo a las 8 semanas de gestación y descendiendo a continuación antes de aumentar de nuevo en el tercer trimestre hasta alcanzar una concentración a término que es 100 veces superior a la existente durante el ciclo menstrual normal²⁵⁸⁻²⁶¹. Sin lugar a dudas, las concentraciones altas de inhibina y estrógenos durante el embarazo explican la profunda supresión de las gonadotropinas maternas. La síntesis trofoblástica de inhibina se inhibe por la activina A y se estimula por la GCh, la GnRH, el factor de crecimiento epidérmico, el factor de crecimiento transformador α , y PGE₂ y PGF α , las prostaglandinas placentarias más importantes²⁵⁷. La activina A, la principal activina trofoblástica, también aumenta en la circulación materna, con concentraciones elevadas aunque estables entre las 8 y 24 semanas, que se incrementan a continuación hasta alcanzar una cifra a término que es 100 veces superior a la que existe durante el ciclo menstrual normal²⁶².

De forma análoga a su acción en el folículo ovárico, la inhibina y la activina son reguladores de la producción de GnRH, GCh y esteroides en el interior de la placenta; como cabría esperar, la activina es estimuladora y la inhibina es inhibidora¹¹⁸. Pueden detectarse GnRH y las subunidades de inhibina y activina en las mismas células placentarias, tanto en el citotrofoblasto como el sincitiotrofoblasto, pero no en todas las células²⁶³. Las concentraciones maternas de inhibina B son muy bajas durante el embarazo; sin embargo, la inhibina B se expresa de manera notable en el amnios, donde se cree que influye en la síntesis de prostaglandinas²⁶⁴. La síntesis y liberación trofoblástica de inhibina y activina forman parte de la compleja historia placentaria, en la que intervienen muchas hormonas y factores de generación local. La aparición en la placenta y la caduca de inhibina y activina tiene lugar en las etapas iniciales del embarazo a tiempo para ejercer posibles funciones en la embriogénesis y en respuestas inmunitarias locales. Se encuentran niveles más elevados de activina A hacia mitad de la gestación en las mujeres que presentan posteriormente preeclampsia^{197,265}.

La folistatina es una proteína fijadora de activina que se expresa en la placenta, las membranas y la caduca²⁶⁶. Debido a que se une a la activina, antagoniza los efectos estimuladores de esta última sobre la producción placentaria de esteroides y péptidos.

Opioides endógenos

Los opioides endógenos fetales y maternos se originan en la hipófisis y se secretan en paralelo con la ACTH, en respuesta a la corticoliberina, que procede, en parte, de la placenta²⁶⁷. Existen motivos para creer que, en el embarazo, el lóbulo intermedio de la hipófisis materna es un origen importante de la elevación de las concentraciones circulantes de endorfinas. Sin embargo, el sincitiotrofoblasto genera en respuesta a la CRH todos los productos del metabolismo de la proopiomelanocortina (POMC), entre ellos β -endorfina, encefalinas y dinorfinas. La placenta y las membranas están dotadas generosamente de receptores opioideos acoplados a proteínas G²⁶⁸. La presencia de CRH en la placenta y la producción opioidea placentaria en respuesta a CRH y oxitocina indican una interacción semejante a la existente en el eje hipotálamo-hipofisario²⁶⁹.

Se desconoce si las concentraciones sanguíneas maternas de opioides endógenos aumentan al avanzar la gestación⁸⁷. Sin embargo, se observa un incremento pronunciado de los valores maternos durante el parto, coincidiendo con la dilatación cervical completa. La concentración materna también se correlaciona con el grado de percepción del dolor y el uso de analgesia. En el lado fetal, la hipoxia es un estímulo potente de la liberación de endorfinas.

Existen muchas hipótesis en torno a la función de los opioides endógenos en el embarazo. Entre ellas figuran funciones relacionadas con el estrés, la inhibición de oxitocina, vasopresina y gonadotropinas, la estimulación de la secreción de prolactina y, por supuesto, como analgésico natural durante el parto.

Sistema renina-angiotensina

Las concentraciones circulantes de prorenina, el precursor inactivo de la renina, se multiplican por 10 durante las etapas iniciales de la gestación, como resultado de la estimulación ovárica por la GCh^{270,271}. Este incremento de la prorenina procedente del ovario no se asocia a variaciones importantes de las concentraciones sanguíneas de la forma activa, la renina. Las posibles funciones de este sistema prorenina-renina-angiotensina ovárico son: estimulación de la esteroidogénesis a fin de aportar sustrato androgénico para la producción de estrógenos, regulación del metabolismo del calcio y las prostaglandinas y estimulación de la angiogénesis. Este sistema puede influir en las funciones vasculares y tisulares tanto dentro como fuera del ovario. La prorenina también se origina en los tejidos coriónicos y se concentra notablemente en el líquido amniótico. Las concentraciones biológicas más elevadas de prorenina se identifican en los sacos gestacionales al inicio del embarazo; sus posibles funciones en el crecimiento y el desarrollo embrionarios siguen siendo especulativas²⁷¹. La renina y el angiotensinógeno (el sustrato de la renina) se expresan en los tejidos fetales siguientes: corion, amnios y placenta²⁷². Este sistema responde a diversos factores, lo que modifica la resistencia vascular y la volemia²⁷³. La actividad de la renina materna se cuadruplica a mitad de la gestación; esto representa en parte una respuesta a un aumento del angiotensinógeno inducido por los estrógenos, aunque se trata en gran medida de una respuesta compensadora para mantener la presión arterial en presencia de vasodilatación²⁷⁴. Existen pocas pruebas de que la prorenina o renina fetal o uterina contribuya a la circulación materna.

Péptido natriurético auricular

El péptido natriurético auricular (PNA) procede del tejido auricular humano y la placenta²⁷⁵. Es un péptido natriurético, diurético y relajante del músculo liso potente que circula en forma de hormona. El PNA materno aumenta en el tercer trimestre y durante el parto, y las concentraciones foliculares en el lado arterial indican que es una hormona circulante en el feto²⁷⁶. En la madre, la liberación de PNA se estimula por el estiramiento auricular, y éste es otro mecanismo que regula los cambios de volumen y electrolitos asociados al embarazo y el parto²⁷⁷. El PNA también regula el equilibrio hidroelectrolítico en el feto, y se han comunicado incrementos de sus concentraciones en el líquido amniótico y la sangre materna en el segundo trimestre en presencia de malformaciones cardíacas fetales²⁷⁸. En los ratones con inactivación génica que carecen del receptor del péptido natriurético, el corazón se hipertrofia, y los adultos que sobreviven presentan hipertensión arterial e hipertrofia cardíaca²⁷⁹. El PNA pertenece a una familia de péptidos natriuréticos que se encuentran en el útero humano. Es secretado por las células del miometrio y ejerce un efecto inhibitorio sobre las contracciones de éste; se cree que, al expandirse el útero, puede liberar PNA, tal como lo hace el corazón cuando la aurícula se agranda²⁸⁰.

Otras proteínas

La madre responde a un embarazo incluso antes de la implantación. Increíblemente, puede detectarse factor del embarazo inicial (EPF) en la circulación materna 1-2 días después de que el coito dé lugar a un embarazo²⁸¹. Se mantiene a lo largo de la gestación pero, lo que resulta más interesante, desaparece antes del parto. El EPF antes de la implantación se produce, aparentemente, en el ovario en respuesta a una señal del embrión. Tras la implantación, el EPF deja de ser secretado por el ovario y pasa a depender del embrión. Se trata de una proteína relacionada con la proliferación y el crecimiento celular y, por consiguiente, está presente en muchos tejidos no gestantes, entre ellos neoplasias. Tiene propiedades inmunodepresoras y es abundante en las plaquetas.

La glucoproteína γ_1 específica del embarazo (PSG) se conocía anteriormente como *Schwangerschaftsprotein 1*. Se desconoce la función fisiológica de la PSG producida por la placenta, aunque se ha utilizado como prueba de embarazo y como marcador de neoplasias malignas, por ejemplo, de coriocarcinoma. Los estudios moleculares han revelado que la PSG consta de una familia de glucoproteínas estrechamente relacionadas y codificadas por genes que se localizan en el cromosoma 19²⁸². La familia de PSG se relaciona íntimamente con las proteínas del antígeno carcinoembrionario (CEA). La proteína plasmática A asociada al embarazo (PAPP-A) es una proteína placentaria semejante a una macroglobulina del suero, y los investigadores intentan averiguar si tiene funciones específicas. Las concentraciones bajas de PAPP-A en el primer trimestre se asocian a evoluciones obstétricas adversas¹⁹⁷. En la actualidad se reconoce que la proteína endometrial asociada a la progesterona, denominada con anterioridad proteína placentaria 14, se origina en el endometrio

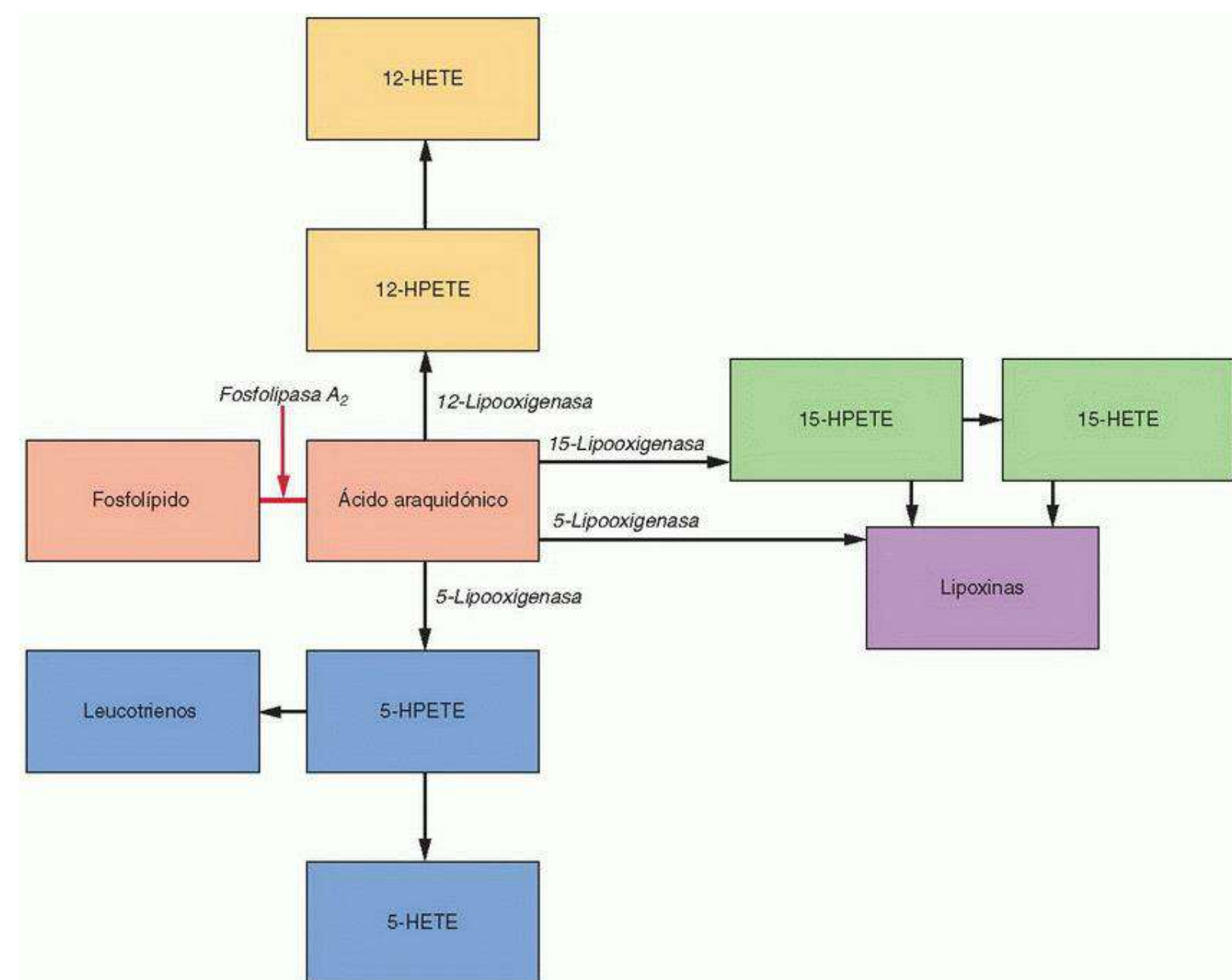
secretor y la caduca. Hasta ahora no se han descrito funciones de esta proteína. El neuropéptido Y, un péptido distribuido ampliamente en el cerebro, se detecta en el trofoblasto, las membranas y la caduca, con concentraciones sanguíneas maternas mayores, pero invariables durante el embarazo⁸⁷.

Volver al principio

Prostaglandinas

Biosíntesis de prostaglandinas

Las prostaglandinas son factores autocrinos y paracrinos que se producen en prácticamente todas las células del organismo humano. La familia de prostaglandinas con mayor actividad biológica es la que tiene dos enlaces dobles y deriva del ácido araquidónico^{283,284}. Este último puede obtenerse a partir de dos fuentes, directamente de la alimentación (carnes) o por la formación de su precursor, el ácido linoleico, que se encuentra en los vegetales. En el plasma, el ácido araquidónico libre representa el 1-2% del contenido total de ácidos grasos libres. La mayor parte del ácido araquidónico se encuentra unido covalentemente en forma esterificada como una proporción importante de los ácidos grasos presentes en los fosfolípidos y el colesterol esterificado. El ácido araquidónico sólo es un ácido graso de poca importancia en los triglicéridos que se «empaquetan» en el tejido adiposo.



Herramientas de imágenes

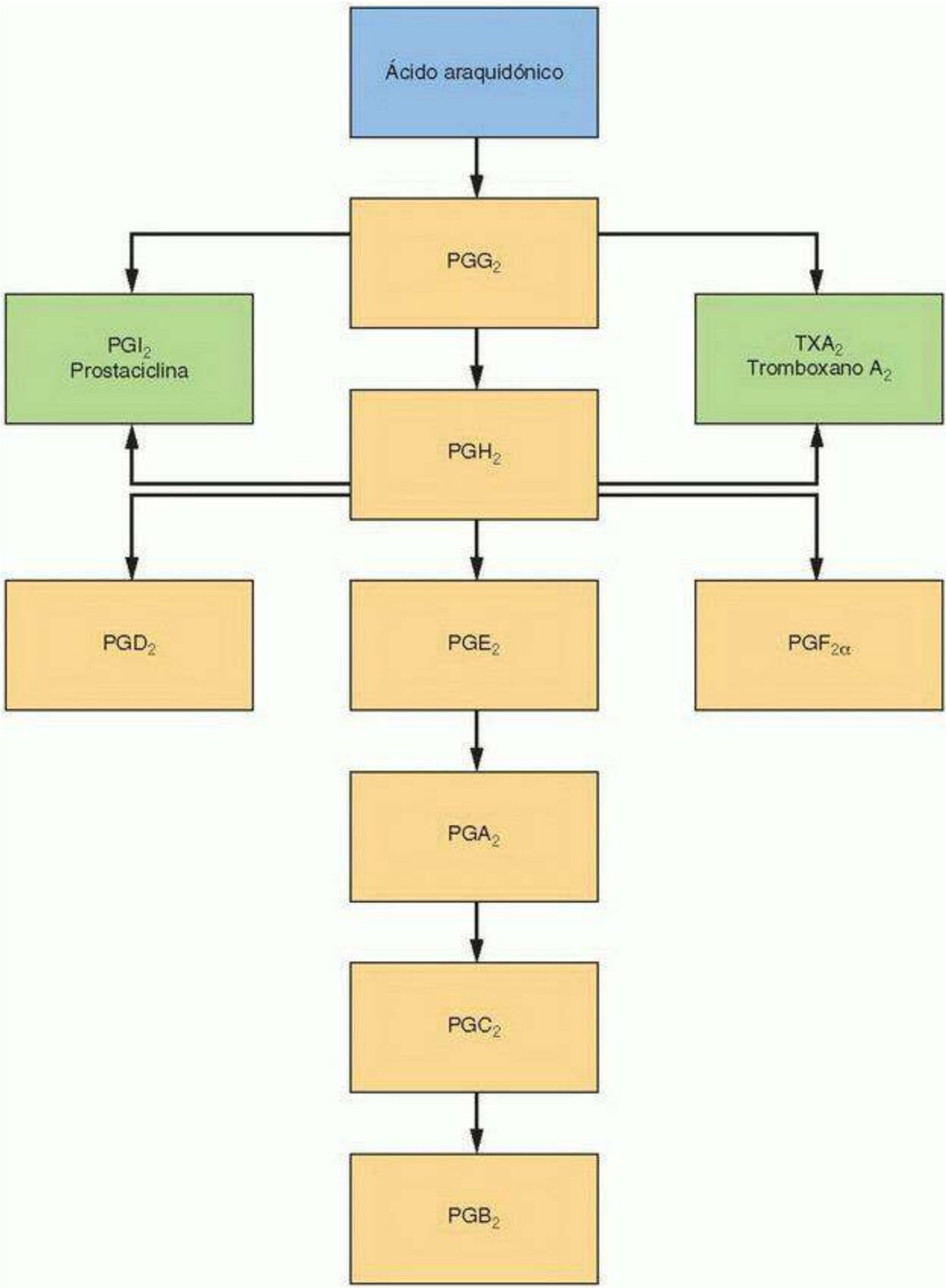
El paso limitante de la reacción en la formación de la familia de las prostaglandinas es la liberación de ácido araquidónico libre. Es posible que intervengan diversas hidrolasas en la liberación del ácido araquidónico, pero la activación de la fosfolipasa A2 es un iniciador importante de la síntesis de prostaglandinas debido a la abundancia de araquidonato en la posición 2 de los fosfolípidos. Además, la actividad fosfolipasa C puede aportar ácido araquidónico. Entre los tipos de estímulos que activan estas lipasas figuran quemaduras, infusiones de soluciones hipertónicas e hipotónicas, trombos y partículas pequeñas, endotoxina, veneno de serpientes, estiramiento mecánico, catecolaminas, bradicinina, angiotensina y esteroides sexuales.

El término «eicosanoides» hace referencia a todos los derivados de 20 carbonos, mientras que el de «prostanoides» indica únicamente los que contienen un anillo estructural. Tras la liberación de ácido araquidónico, la vía sintética puede progresar por dos direcciones diferentes: la de la lipooxigenasa o la de la ciclooxigenasa (prostaglandina endoperóxido H sintasa), en función del contexto celular local. Existen tres enzimas lipooxigenasas que generan compuestos activos, sobre todo en los leucocitos inflamatorios. El ácido araquidónico se convierte en primer lugar en ácidos hidroperoxieicosatetraenoicos (HPETE) y, a continuación, en ácidos hidroxieicosatetraenoicos (HETE), lipoxinas o leucotrienos. Los leucotrienos se forman por la oxigenación del ácido araquidónico en C-5 por acción de la 5-lipooxigenasa, lo que genera un intermediario inestable, LTA₄²⁸⁵. LTB₄ se forma por hidratación y LTC₄ por la adición de glutatión. El resto de leucotrienos son metabolitos de LTC₄. La que antes se conocía como «sustancia de reacción lenta de la anafilaxia» consiste en una combinación de LTC₄, LTD₄ y LTE₄. Los leucotrienos intervienen en las reacciones de defensa de los leucocitos, y participan en la hipersensibilidad y las respuestas inflamatorias. LTB₄ actúa principalmente sobre los leucocitos (estimulación de la emigración de leucocitos desde el torrente circulatorio), mientras que LTC₄, LTD₄ y LTE₄ influyen en las células del músculo liso (broncoconstricción en los pulmones y disminución de la contractilidad en el corazón). Todos los leucotrienos aumentan la permeabilidad microvascular. Por lo tanto, los leucotrienos son agonistas importantes, que se sintetizan en respuesta a los antígenos que provocan asma y obstrucción de las vías respiratorias. Los leucotrienos son 100-1 000 veces más potentes que la histamina en las vías respiratorias pulmonares. El asma puede tratarse en la actualidad con antagonistas específicos de los receptores de leucotrienos.

La vía de la 12-lipooxigenasa genera ácido 12-hidroxieicosatetraenoico (12-HETE), del que se sabe poco aparte de su función como sustancia leucostática. Las lipoxinas (LXA y LXB), productos de las vías de 5- y 15-lipooxigenasa, inhiben la citotoxicidad de los linfocitos citolíticos naturales y son vasodilatadoras²⁸⁵.

La vía de la ciclooxigenasa genera prostaglandinas. Las primeras prostaglandinas (PG) auténticas que se forman son PGG₂ y PGH₂ (semivida de unos 5 min), las «madres» del resto de las prostaglandinas. El subíndice numérico hace referencia al número de enlaces dobles. Este número depende de cuál de los tres ácidos grasos precursores se ha utilizado. Además del ácido araquidónico, los otros dos ácidos grasos precursores son el ácido linoleico y el ácido pentanoico, a partir de los cuales se originan, respectivamente, las series PG₁ y PG₃. Estas dos últimas series tienen menos importancia fisiológica, de ahí la relevancia de la familia del ácido araquidónico. Las prostaglandinas con relación original y continuada con la reproducción son PGE₂ y PGF_{2α} y, posiblemente, PGD₂. La letra α en PGF_{2α} indica la configuración estérica α del grupo hidroxilo de la posición C-9. Las prostaglandinas A, B y C tienen escasa actividad biológica o no existen en concentraciones importantes en los tejidos biológicos. En el trabajo original, la prostaglandina más soluble en éter se designó PGE y la más soluble en tampón fosfato (deletreado con F en sueco) se denominó PGF. A partir de entonces, la designación se hizo por orden alfabético.

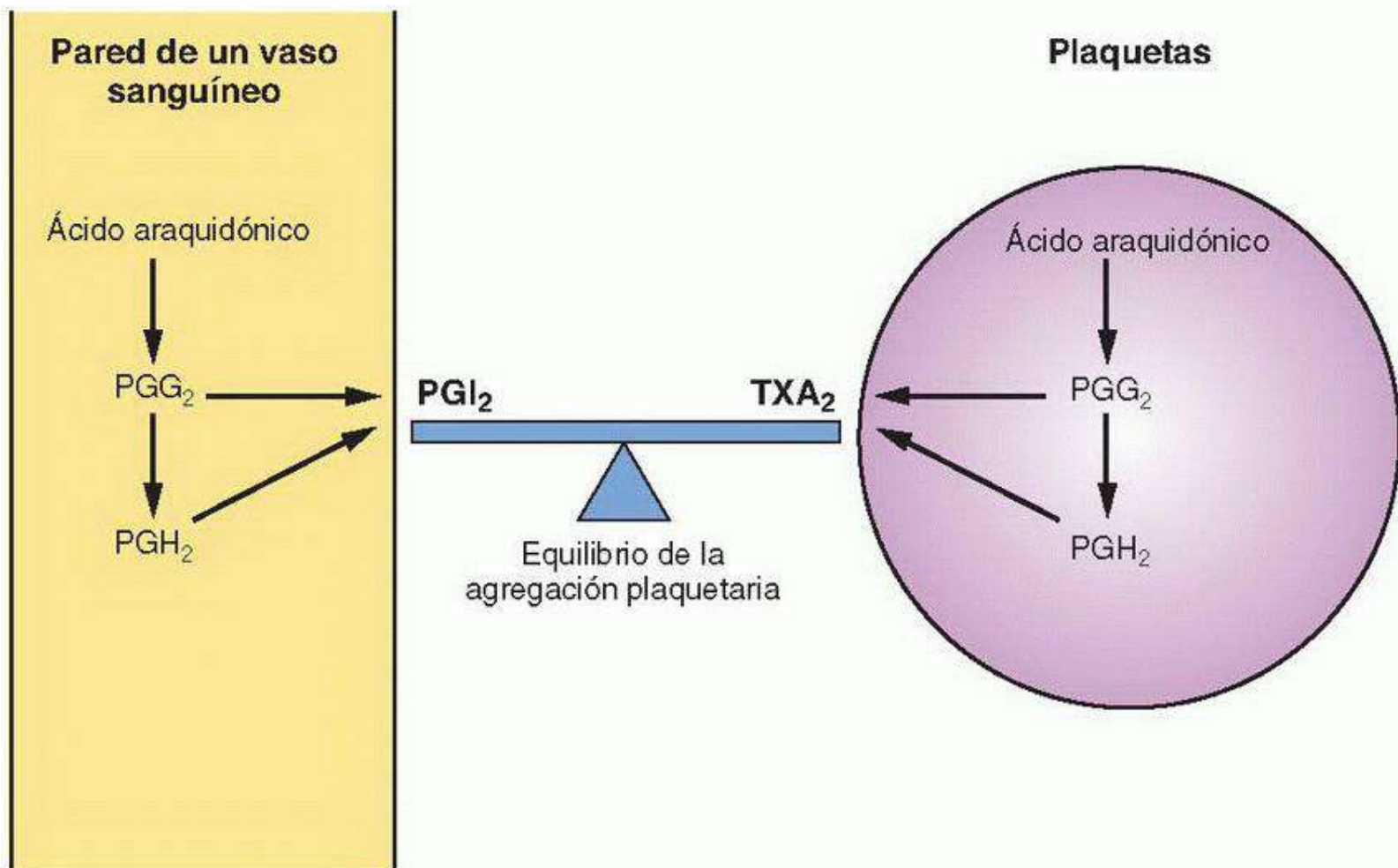
La enzima ciclooxigenasa (prostaglandina sintasa) existe en dos formas, COX-1 y COX-2, que son productos de genes independientes²⁸⁶⁻²⁸⁸. La prostaciclina se genera por la COX-1, la forma constitutiva de la enzima que se encuentra en prácticamente todos los tejidos, en tanto que la COX-2 se induce en respuestas a estímulos inflamatorios. La COX-2 se expresa únicamente tras la estimulación por diversos factores de crecimiento, citocinas y endotoxinas; por consiguiente, se denomina forma inducible. Por tanto, la inhibición selectiva de la COX-2 sería beneficiosa desde el punto de vista terapéutico, al evitar posiblemente los efectos secundarios relacionados con la inhibición de la COX-1.



Herramientas de imágenes

Tromboxano y prostaciclina

Los tromboxanos no son auténticas prostaglandinas debido a la ausencia del anillo pentano, aunque la prostaciclina (PGI_2) es una prostaglandina legítima. El tromboxano (TX) (semivida de unos 30 s) y la PGI_2 (semivida de unos 2-3 min) pueden considerarse oponentes, cada uno de ellos con una actividad biológica potente que contrarresta o equilibra la del otro. El TXA_2 es el más potente de los vasoconstrictores conocidos, en tanto que PGI_2 es un vasodilatador potente. Estas dos sustancias también tienen efectos opuestos sobre la función plaquetaria. Las plaquetas, los pulmones y el bazo sintetizan de manera predominante TXA_2 , mientras que el corazón, el estómago y los vasos sanguíneos de todo el organismo sintetizan PGI_2 . Los pulmones son una fuente importante de prostaciclina. El endotelio pulmonar normal sintetiza prostaciclina y el TXA_2 aparece en respuesta a estímulos patológicos²⁸⁹. La liberación pulmonar de prostaciclina puede contribuir a la defensa del organismo contra la agregación plaquetaria.



Herramientas de imágenes

Consideremos ahora las plaquetas de forma más detenida. Su función principal es la conservación del sistema vascular. Las plaquetas sanguíneas se «pegan» a superficies extrañas o a otros tejidos, un proceso que se denomina adherencia. También se adhieren entre sí y forman grupos; este proceso se conoce como agregación. Dado que las plaquetas sintetizan TXA_2 , un estimulador potente de la agregación plaquetaria, su tendencia natural es agruparse y cubrir defectos y lugares dañados. Por otro lado, el endotelio produce PGI_2 , y su presencia constante inhibe la agregación y la adherencia plaquetarias, lo que mantiene a los vasos sanguíneos sin agregados de plaquetas y, finalmente, sin coágulos. Por tanto, la prostaciclina tiene una función defensiva en el organismo. Es un vasodilatador cuatro a ocho veces más potente que las prostaglandinas E y evita la adherencia de las plaquetas al endotelio vascular sano. Sin embargo, cuando se lesiona el endotelio, las plaquetas se agrupan, lo que inicia el proceso de formación del trombo. Incluso en esta situación anormal, la prostaciclina intenta cumplir su función protectora, ya que puede medirse un aumento de PGI_2 en el endotelio lesionado, los vasos trombosados y los tejidos vasculares de animales hipertensos.

Se cree que la producción endotelial de prostaciclina desempeña una función importante en la vasodilatación considerable que se asocia al embarazo. La placenta es una fuente importante de tromboxano y la preeclampsia puede reflejar, en parte, un desequilibrio entre la prostaciclina vasodilatadora y el tromboxano vasoconstrictor²⁹⁰.

Las situaciones asociadas a vasculopatía pueden entenderse a través del mecanismo prostaciclina-tromboxano. Por ejemplo, las placas ateromatosas y la nicotina inhiben la síntesis de prostaciclina. El incremento del contenido en colesterol de las plaquetas humanas aumenta la sensibilidad a estímulos que causan agregación plaquetaria debido a una mayor producción de tromboxano. La asociación bien conocida entre lipoproteínas de baja y alta densidad (colesterol LDL y colesterol HDL) y enfermedad cardiovascular también puede explicarse en parte en relación con la PGI₂. Las LDL y HDL de hombres y mujeres posmenopáusicas inhiben y estimulan, respectivamente, la producción de prostaciclina²⁹¹. Las plaquetas de gestantes diabéticas sintetizan más TXA₂ que las de gestantes normales. Las fumadoras que utilizan anticonceptivos orales presentan una mayor agregación plaquetaria y una inhibición de la formación de prostaciclina²⁹². La cebolla y el ajo inhiben la agregación plaquetaria y la síntesis de TXA₂²⁹³. Quizá el anticonceptivo perfecto sea una combinación de progestágenos, estrógeno y una cierta cantidad de cebolla o ajo.

En algunas regiones del mundo existe una escasa incidencia de enfermedad cardiovascular. Esto puede atribuirse directamente a la alimentación y la acción protectora de la prostaciclina²⁹⁴. La alimentación de los esquimales y japoneses cuenta con un contenido elevado en ácido pentanoico y concentraciones bajas de ácidos linoleico y araquidónico. El ácido pentanoico es el precursor de las prostaglandinas con tres enlaces dobles y da la casualidad de que la PGI₃ es una sustancia activa, en tanto que TXA₃ no se forma o es inactivo. El contenido graso de los pescados más frecuentes tiene un 8-12% de ácido pentanoico y es superior al 20% en los mariscos más exóticos (y caros) como veneras, ostras y caviar.

Metabolismo

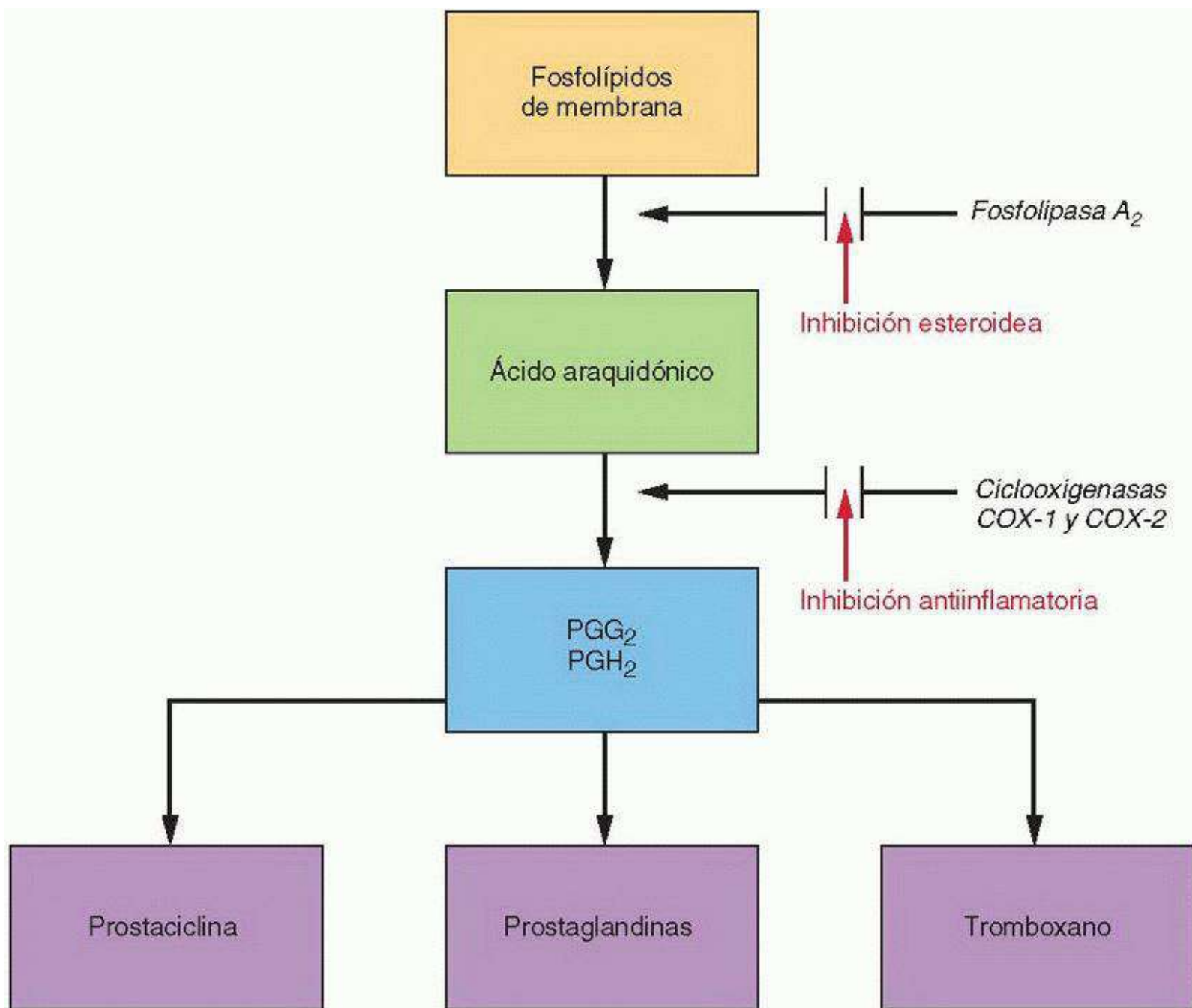
El metabolismo de las prostaglandinas se inicia por la 15-hidroxiprostaglandina deshidrogenasa. El metabolismo de las prostaglandinas tiene lugar principalmente en los pulmones, los riñones y el hígado. Los pulmones son importantes en el metabolismo de las prostaglandinas E y F. De hecho, existe un mecanismo de transporte activo que transporta específicamente prostaglandinas E y F desde la circulación a los pulmones. Prácticamente todas las prostaglandinas activas en la circulación se metabolizan durante el primer paso a través de los pulmones. Por consiguiente, los miembros de la familia de las prostaglandinas tienen una semivida breve y, en la mayoría de los casos, ejercen acciones autocrinas/paracrinas en su lugar de síntesis. Debido a las semividas breves, a menudo se llevan a cabo los estudios midiendo los productos finales inactivos, por ejemplo, 6-ceto-PGF_{1α}, el metabolito de la prostaciclina, y TXB₂, el metabolito del tromboxano A₂.

Inhibición de las prostaglandinas

Una revisión de la bioquímica de las prostaglandinas no sería completa sin un análisis de la inhibición de la cascada biosintética de productos. Se creía que los corticoesteroides inhibían la familia de las prostaglandinas al estabilizar las membranas y evitar la liberación de fosfolipasa. Actualmente, se ha propuesto que los corticoesteroides inducen la síntesis de proteínas denominadas lipocortinas (o anexinas), que bloquean la acción de la fosfolipasa²⁹⁵. Hasta ahora, los corticoesteroides y algunos anestésicos locales son las únicas sustancias conocidas que actúan en este paso. Dado que los corticoesteroides reducen la disponibilidad de ácido araquidónico para las vías de lipooxigenasa y ciclooxigenasa, son fármacos antiinflamatorios y antihipersensibilidad muy eficaces, en especial para el tratamiento del asma.

El ácido acetilsalicílico es un inhibidor irreversible que acetila de manera selectiva la ciclooxigenasa que participa en la síntesis de prostaglandinas. Los otros fármacos inhibidores, los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), como la indometacina y el naproxeno, son reversibles, de manera que forman un enlace reversible con el lugar activo de la enzima. El paracetamol inhibe la ciclooxigenasa en el sistema nervioso central, lo que explica sus propiedades analgésicas y antipiréticas, si bien carece de propiedades antiinflamatorias y no afecta a las plaquetas. No obstante, el paracetamol reduce la síntesis de prostaciclina; se desconoce el motivo de este efecto preferente²⁹⁶. Las acciones analgésica, antipirética y antiinflamatoria de estos fármacos están mediadas por la inhibición de las enzimas ciclooxigenasas, COX-1 y COX-2. El ácido acetilsalicílico, la indometacina y el ibuprofeno son inhibidores más potentes de la COX-1 que de la COX-2²⁹⁷. El diclofenaco, el paracetamol y el naproxeno inhiben ambas enzimas por igual. Los efectos secundarios relacionados con cada fármaco son un reflejo del grado de selectividad por las dos enzimas; la inhibición de la COX-1, la forma constitutiva, se asocia a efectos secundarios importantes, y la inhibición de la COX-2, la forma inducible, es potencialmente terapéutica para el dolor y la inflamación. Parte de la actividad antiinflamatoria de los glucocorticoides se debe a la inhibición de la formación de COX-2. El efecto secundario ulcerógeno gástrico bien conocido de los antiinflamatorios obedece al hecho de que la PGE₂ protege la mucosa gástrica al inhibir la secreción de ácido gástrico y la COX-1 es la enzima predominante en la mucosa gástrica. Los inhibidores específicos de la COX-2 son analgésicos eficaces con un mejor perfil de efectos secundarios digestivos.

La eficacia en el tratamiento de la dismenorrea es semejante al comparar los fármacos más antiguos con los inhibidores específicos de la COX-2 más modernos. En teoría, los inhibidores de la COX-2 deben evitar la inhibición no deseada de la actividad de las prostaglandinas en el proceso de ovulación; sin embargo, en el ratón, la enzima COX-2 es la que participa en la ovulación, y el rofecoxib retrasó la



Herramientas de imágenes

Debido a la naturaleza irreversible de la inhibición por el ácido acetilsalicílico, éste ejerce un efecto duradero sobre las plaquetas, lo que mantiene la inhibición en las plaquetas durante toda su vida (8-10 días). La síntesis de prostaciclina en el endotelio se recupera con más rapidez porque las células endoteliales pueden resintetizar nueva ciclooxigenasa. Las plaquetas, que carecen de núcleos, no pueden generar enzima nueva, lo que probablemente se refiere tan sólo a COX-1. La sensibilidad de las plaquetas al ácido acetilsalicílico puede explicar los curiosos resultados obtenidos en los estudios iniciales en que se administró este fármaco para prevenir la morbilidad posterior tras episodios trombóticos. Sólo se precisa un comprimido de ácido acetilsalicílico para inhibir con eficacia la síntesis de tromboxano en las plaquetas. El hecho de sobrepasar esta dosis no sólo inhibirá la síntesis de tromboxano en las plaquetas, sino también la producción de prostaciclina protectora en las paredes de los vasos sanguíneos. Algunos autores señalan que la administración de una dosis de 3,5 mg/kg (la mitad, aproximadamente, de un comprimido de ácido acetilsalicílico) a intervalos de 3 días induce de manera eficaz una inhibición máxima de la agregación plaquetaria sin influir en la generación de prostaciclina por las paredes vasculares³⁰⁰. Otros sostienen que la dosis que inhibe de forma eficaz y selectiva la ciclooxigenasa plaquetaria es 20-40 mg/día^{301,302}. El principal inconveniente del uso de inhibidores de la síntesis de PG es que alcanzan los tejidos «a ciegas» y con efectos variables. Evidentemente, los fármacos que inhiben de manera selectiva la síntesis de TXA₂ serían superiores al ácido acetilsalicílico en cuanto a los efectos

antitrombóticos.

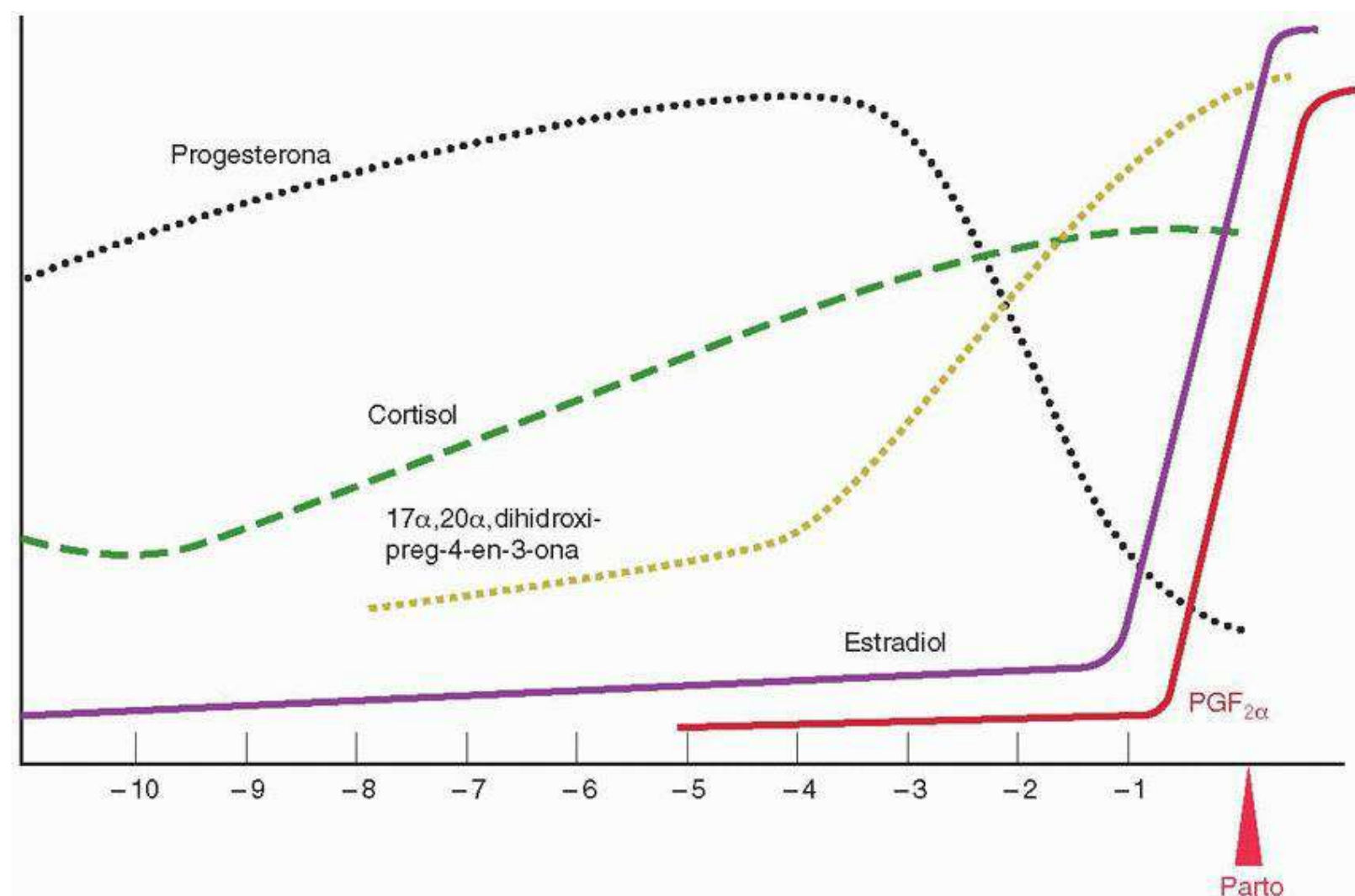
Una preocupación relacionada con los inhibidores específicos de la COX-2 es su inhibición de la formación de prostaciclina, en tanto que la generación de TXA₂ por la COX-1 no se ve afectada. Desgraciadamente, los episodios trombóticos arteriales, entre ellos el infarto de miocardio y el ictus, son casi dos veces más frecuentes en las mujeres que utilizan inhibidores de la COX-2, lo que obliga a tomar las precauciones debidas, especialmente en las pacientes con riesgo elevado de cardiopatías³⁰³. No se sabe con certeza si los AINE tradicionales comparten este riesgo cardiovascular.

Volver al principio

Endocrinología del parto

Quizá el mejor ejemplo de la interrelación entre el feto, la placenta y la madre sea el inicio y el mantenimiento del parto. Las variaciones hormonales del ambiente uteroplacentario son los principales factores gobernantes que justifican la aparición final de las contracciones uterinas. La secuencia de acontecimientos se ha revisado con detalle en repetidas ocasiones, donde pueden encontrarse referencias a los trabajos originales³⁰⁴⁻³¹⁰.

Los amplios estudios realizados en ovejas han relacionado el eje hipófiso-suprarrenal fetal con el parto normal. La secuencia de acontecimientos en la oveja comienza unos 10 días antes del parto con elevación del cortisol fetal en respuesta a la ACTH de la hipófisis fetal, una respuesta, a su vez, a una mayor liberación de CRH hipotalámica. La suprarrenalectomía o hipofisectomía fetal prolonga el embarazo, mientras que la infusión de ACTH o glucocorticoides en el feto ovino estimula el parto prematuro. La estimulación materna de la suprarrenal fetal no es un factor, porque en las ovejas (y en las mujeres) existe una transferencia placentaria escasa o nula de ACTH materna a la circulación fetal. Por lo tanto, el parto ovino se inicia por una señal del cerebro fetal que activa la secreción de ACTH.



Cambios en la gestación ovina

Herramientas de imágenes

El aumento de la secreción de cortisol por la glándula suprarrenal fetal inicia una cadena de acontecimientos asociados al parto. La

secuencia de acontecimientos continúa en la oveja con un descenso de la progesterona. Este cambio se provoca por la inducción de la actividad enzimática 17α -hidroxilasa, $17,20$ -liasa (P450c17) en la placenta ovina. La regulación al alza de P450c17 puede estar mediada por PGE_2 . La actividad COX-2 se estimula por el cortisol aunque, al mismo tiempo, el cortisol inhibe la actividad de la 15 -hidroxiprostaglandina deshidrogenasa. Por lo tanto, un aumento de la PGE_2 se relaciona con la actividad cada vez mayor de P450c17.

El tratamiento con glucocorticoides de tejido placentario ovino aumenta específicamente la tasa de producción de $17\alpha,20\alpha$ -dihidroxi-pregnen-4-en-3-ona. Este compuesto de dihidroxiprogesterona también se ha identificado en el tejido placentario ovino obtenido tras el parto espontáneo.

Por tanto, la síntesis directa de progesterona no desciende, sino que el aumento del metabolismo a un producto 17α -hidroxilado origina una menor disponibilidad de progesterona. La privación de progesterona se asocia a una disminución del potencial en reposo del miometrio; es decir, una mayor respuesta a los estímulos eléctricos y oxitócicos. La conducción del potencial de acción a través del músculo aumenta, así como la excitabilidad del miometrio.

La dihidroxiprogesterona también actúa como un precursor para la elevación de las concentraciones de estrógenos, lo que tiene lugar unos días antes del parto. Los estrógenos estimulan las contracciones rítmicas, y también incrementan la vascularización y permeabilidad, y la respuesta a la oxitocina. Por tanto, la disminución de la progesterona y el aumento de los estrógenos producen una estimulación de la conducción y la excitación.

El acontecimiento final en la oveja consiste en una elevación de la producción de $PGF_{2\alpha}$ horas antes del inicio de la actividad uterina. Se ha demostrado una relación causa-efecto entre la elevación de los estrógenos y la aparición de $PGF_{2\alpha}$ en la oveja. Estos acontecimientos indican que el descenso de la progesterona, la elevación de los estrógenos y el aumento de $PGF_{2\alpha}$ son secundarios a la inducción directa de una enzima placentaria por el cortisol fetal.

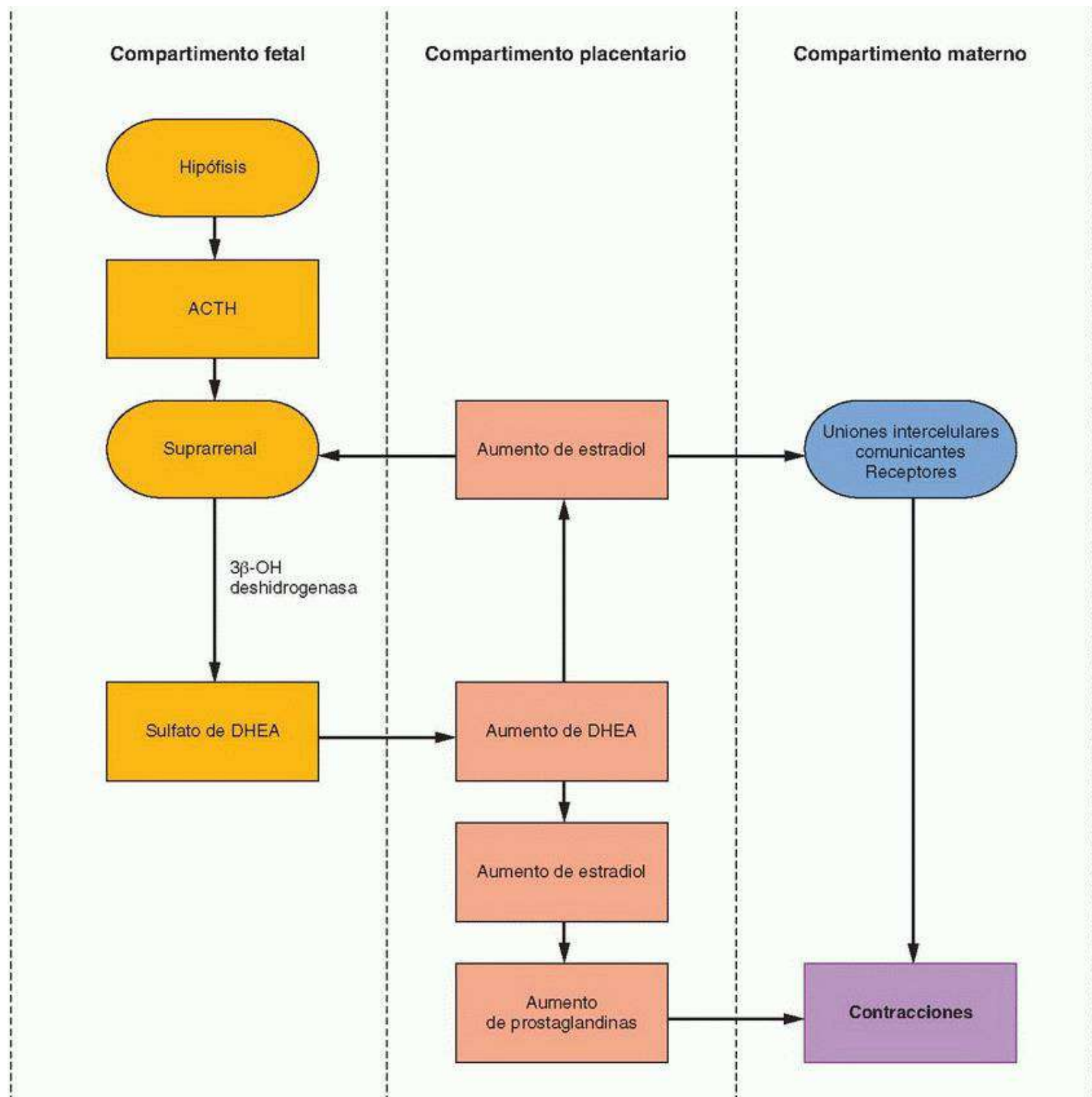
Parto humano

Los fenómenos esteroideos en la gestación humana no son idénticos a los de la ovina, principalmente porque no existe actividad enzimática P450c17 placentaria. Además, existe una escala temporal más ampliada. Los cambios esteroideos en la oveja tienen lugar durante el transcurso de varios días, mientras que en el embarazo humano comienzan alrededor de las 34-36 semanas y se producen durante las últimas 5 semanas de gestación. No obstante, cuando se expresa la evolución temporal como un porcentaje de duración de la gestación, los porcentajes en las ovejas y los primates son extraordinariamente equiparables.

El cortisol se eleva de manera llamativa en el líquido amniótico, con inicio a las 34-36 semanas, y se correlaciona con la maduración pulmonar. Las concentraciones de cortisol en la sangre funicular son altas en los lactantes nacidos por vía vaginal o por cesárea tras el inicio espontáneo del parto. En comparación, estas cifras son inferiores en los lactantes nacidos sin parto espontáneo, ya sea por vía vaginal (parto provocado) o por cesárea (nueva cesárea programada). En consonancia con la escala temporal ampliada de acontecimientos, la administración de glucocorticoides no se sigue a corto plazo del inicio del parto en las mujeres embarazadas (salvo que la gestación haya superado la fecha prevista de parto).

Es improbable que los incrementos del cortisol en el feto representen variaciones debidas a una mayor actividad suprarrenal en la madre en respuesta al estrés. Aunque el cortisol materno cruza la placenta con facilidad, se metaboliza en gran medida (85%) a cortisona en el proceso. En realidad, éste puede ser el mecanismo por el que los esteroides maternos evitan la supresión de la glándula suprarrenal fetal. En comparación con el hígado materno, el hígado fetal tiene una capacidad limitada para transformar la cortisona biológicamente inactiva en cortisol activo. Por otro lado, el pulmón fetal presenta la capacidad de transformar la cortisona en cortisol y ésta puede ser una fuente importante de cortisol para la maduración pulmonar. El propio cortisol desencadena esta conversión en el tejido pulmonar. El aumento de la actividad suprarrenal fetal se sigue de variaciones de las concentraciones de esteroides, así como de logros evolutivos importantes (p. ej., incremento de la producción de surfactante pulmonar y acumulación de glucógeno hepático). En el parto humano, una contribución importante de la suprarrenal fetal, además del cortisol, es su efecto sobre la producción placentaria de estrógenos. El fenómeno común en las gestaciones humanas asociadas a incapacidad para comenzar el parto puntualmente es la disminución de la generación de estrógenos; por ejemplo, retraso del parto en la anencefalia o déficit de sulfatasa placentaria³¹¹.

El mantenimiento de la quiescencia uterina por la progesterona y el aumento de la excitabilidad miometrial asociado a la privación de progesterona se han definido firmemente como mecanismos del parto en las especies inferiores. En los primates, la función de la progesterona está menos clara, debido en gran medida a la incapacidad para demostrar un descenso indudable de sus concentraciones sanguíneas periféricas antes del parto³¹². No obstante, el tratamiento farmacológico con progesterona o progestágenos sintéticos tiene un cierto efecto en la prevención del parto prematuro, aunque no del parto a término³¹³⁻³¹⁶. También existen motivos para creer que la concentración de progesterona se encuentra regulada a nivel local, en especial en las membranas fetales, y que la privación de progesterona puede lograrse por una combinación de unión, metabolismo y cambios en los niveles de isoformas del receptor, así como



Herramientas de imágenes

En el miometrio, las concentraciones de receptores de progesterona no se modifican durante la gestación avanzada ni con el inicio del parto; sin embargo, se produce una variación de las isoformas de los receptores, con predominio del receptor de progesterona A y otras isoformas del receptor de progesterona aparte del receptor B (el receptor C de progesterona, otra isoforma troncada, se expresa en el miometrio, la caduca y las membranas)³¹⁸⁻³²². **Dado que el receptor de progesterona A puede suprimir la actividad del receptor de progesterona B (el mediador principal de la acción progestágena genómica), este cambio es compatible con una privación local de progesterona en el miometrio. Aumentan, por tanto, las razones para suponer que la privación funcional de**

progesterona se produce en los primates, lo que mantiene el mecanismo evolutivo del parto. La privación de progesterona no sólo se produce en el miometrio, sino también en la caduca y las membranas fetales.

Debido a que la actividad del receptor B de progesterona suprime la expresión del receptor de estrógenos, un cambio al receptor de progesterona A permitiría de forma simultánea la privación de progesterona y un aumento de la actividad estrogénica³¹⁹. Esto indica además que el proceso del parto comienza antes de que aparezcan las contracciones. La participación de las prostaglandinas continúa siendo un componente integral de este proceso; en un estudio *in vitro*, la F_{2α} estimuló la expresión del receptor de progesterona A en las células miometriales, una respuesta compatible con la dominancia emergente de ese receptor antes del parto³²³.

Las concentraciones de receptores de progesterona en el amnios de los monos son inferiores en el parto²⁷⁹, lo que es coherente con una activación de las prostaglandinas y la producción de citocinas en las membranas tras la privación de progesterona funcional³¹⁸. De un modo similar al miometrio humano, las concentraciones del receptor de progesterona A en el miometrio de los monos aumenta al final de la gestación y durante el parto. La interrupción de la exposición a la progesterona (p. ej., con el antiprogestágeno RU-486) provoca contracciones uterinas³²⁴. Además, la inhibición de la síntesis de progesterona en el segundo trimestre del embarazo humano o en el tercero de la gestación del mono va seguida de una disminución de las concentraciones de progesterona materna, fetal y en el líquido amniótico, así como de parto pretérmino^{325,326}. Quizá existan múltiples mecanismos que afectan de manera sutil la concentración local y las acciones de la progesterona y su producción en las membranas fetales, lo que permite vías redundantes que compensan cuando una en particular queda comprometida³²⁷. Se sabe que las proteínas coactivadoras y correpresoras modulan la capacidad de respuesta de los tejidos vulnerables a las hormonas esteroideas. Las modificaciones adecuadas en las proteínas reguladoras intracelulares podrían ser otro método potencial para modular la actividad tisular de la progesterona en los tejidos de la gestante³²⁸.

A las 34-35 semanas de gestación se inicia un incremento de las concentraciones de estrógenos en la sangre materna, si bien en la gestación humana no se ha observado un aumento tardío inmediatamente antes del parto (como sucede en la oveja). Quizá la señal en el embarazo humano sea una concentración crítica en lugar de una elevación desencadenante. O bien se producen cambios a nivel local que no se reflejan en la circulación materna³²⁹. Aunque no se ha comprobado de manera definitiva, se piensa que una elevación de las concentraciones de estrógenos, así como un descenso local de la síntesis de progesterona, desempeña una función clave en el incremento de la producción de prostaglandinas. Al igual que sucede con la progesterona, las modificaciones en los estrógenos pueden ser un aumento *funcional* en los tejidos locales, como un aumento en la concentración y/o la actividad de los receptores de estrógenos. Dada la función primordial de la supresión de la progesterona durante el parto en todas las especies, las modificaciones estrogénicas locales podrían ser secundarias a la privación funcional de la progesterona, tal como el cambio en la expresión del receptor A de la progesterona, que permite que la expresión génica del receptor de estrógeno escape de la inhibición de la progesterona³¹⁹.

El concepto de una privación funcional de la progesterona en el parto de los primates y la obvia importancia de dicha privación en otras especies ha conducido a amplios estudios sobre la administración de medicamentos progestágenos a fin de impedir el parto prematuro. La progesterona en sí misma, en una dosis vaginal de 100 mg/día, produce ciertos efectos, pero al administrar una inyección semanal de 250 mg de caproato de 17α-hidroxiprogesterona se ha reducido en un tercio la cantidad de nacimientos prematuros^{330,331}. Estos resultados se obtuvieron en mujeres con alto riesgo de nacimientos prematuros a raíz de episodios similares previos. Los tratamientos progestacionales pierden eficacia una vez que empieza el trabajo de parto, y no se conoce su impacto sobre los embarazos complicados por condiciones asociadas al parto prematuro, aunque algunos estudios realizados no indican una reducción en los nacimientos prematuros de mellizos o trillizos³³²⁻³³⁴. Hay varios estudios clínicos en curso sobre este tema.

Las pruebas de que las prostaglandinas tienen una función en el parto son:

1. Las concentraciones de prostaglandinas en la sangre materna y el líquido amniótico aumentan conjuntamente con el parto.
2. Las concentraciones de ácido araquidónico en el líquido amniótico también se elevan durante el parto, y el araquidonato inyectado en el saco amniótico inicia el parto.
3. Las pacientes que toman dosis elevadas de ácido acetilsalicílico presentan un aumento muy significativo de la duración media de la gestación, la incidencia de posmaduración y la duración del parto.
4. La indometacina evita el inicio normal del parto en los monos y detiene el parto prematuro en el embarazo humano.
5. Los estímulos que provocan la liberación de las prostaglandinas (manipulación cervical, separación de membranas y rotura de membranas) aumentan o inducen las contracciones uterinas.
6. El proceso de maduración y reblandecimiento cervical se encuentra mediado por las prostaglandinas.

7. La administración exógena de prostaglandinas desencadena el parto.

Los ácidos grasos precursores de la producción de prostaglandinas pueden proceder en parte de depósitos de almacenamiento en las membranas fetales, la caduca o ambos²⁹⁵. Se ha constatado la presencia de fosfolipasa A₂ en el corioamnios y la caduca uterina humanos. La disponibilidad de ácido araquidónico para la producción de prostaglandinas durante el parto es posterior a la estimulación de la hidrólisis de fosfatidiletanolamina y fosfatidilinositol en los tejidos de la caduca, el amnios y el corion leve³³⁵⁻³³⁷. Los microsomas de los tejidos del amnios, corion leve y caduca verdadera contienen lipasas que hidrolizan ácidos grasos esterificados en la posición 2. La combinación de actividad fosfolipasa específica (fosfolipasa A₂ que actúa sobre fosfatidiletanolamina y fosfolipasa C que actúa sobre fosfatidilinositol) con una diacilglicerol lipasa que también presenta especificidad por el ácido araquidónico ofrece un mecanismo para liberar ácido araquidónico. La actividad de estas enzimas en las membranas fetales y el tejido de la caduca verdadera aumenta a medida que avanza la gestación.

La clave podría radicar en las concentraciones crecientes de estrógenos (estradiol y estriol) en la circulación materna, así como en el líquido amniótico o, lo que es más importante, a nivel local en el interior del útero. La elevación pronunciada de los estrógenos al llegar a término puede afectar la actividad de las enzimas lipasas, lo que da lugar a la liberación de ácido araquidónico. La actividad de estas fosfolipasas se incrementa por las concentraciones cada vez mayores de calcio; por consiguiente, la regulación del calcio intracelular es un mecanismo importante. No obstante, no puede descartarse una función de la privación de progesterona local en la activación de la producción de prostaglandinas³²⁶.

La maduración cervical es el proceso que permite que el cuello uterino se ablande, se distienda y se dilate fácilmente. Este cambio se asocia a una disminución del colágeno y los proteoglicanos, así como también al aumento de agua, producidos por las enzimas y citocinas en respuesta a las prostaglandinas. Se cree que la progesterona ejerce una influencia estabilizadora sobre el cuello uterino durante el embarazo, una condición que antagoniza el estrógeno. Los estudios de la actividad enzimática en el tejido cervicouterino humano indican que, antes de iniciarse el trabajo de parto, las concentraciones de progesterona en el cuello uterino se mantienen pero el estrógeno queda inactivado³³⁸. Al comenzar el parto, la actividad de la 17 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa disminuye, lo que provoca un aumento en las concentraciones locales de estradiol y de la 20 α -hidroxiprogesterona, un metabolito de la progesterona (en efecto, una privación cervicouterina local de la progesterona). Estos cambios son compatibles con las respuestas locales a las concentraciones de estrógeno más elevadas, y respaldan el mecanismo general de la privación de progesterona que se produce en regiones tisulares localizadas.

Las membranas fetales y la caduca humanas son increíblemente activas. El corion y la caduca humanos producen estrógenos a partir de diversos sustratos, en especial sulfato de estrona y sulfato de deshidroepiandrosterona (DHEAS), y esta actividad es mayor alrededor del momento del parto^{339,340}. Además, las membranas fetales humanas sintetizan y metabolizan progesterona¹⁴. Las membranas contienen un sistema 17,20-hidroxiesteroide deshidrogenasa. Un lugar activo convierte la 20 α -dihidroxiprogesterona en progesterona, mientras que otro lugar activo de esta enzima convierte la estrona en estradiol. Por tanto, esta enzima puede desempeñar una función importante en la alteración del cociente estrógenos/progesterona. Las membranas y la caduca contienen distintas poblaciones celulares con diferentes actividades bioquímicas (que se modifican con el parto)³⁴¹. Las interacciones esteroideogénicas y prostaglandínicas entre estas células podrían provocar los cambios necesarios para el parto sin modificar las concentraciones de hormonas circulantes. Además, es posible que la relaxina procedente de la caduca o el corion ejerza una acción paracrina sobre la producción de prostaglandinas en el amnios²¹². Durante la mayor parte del embarazo, el amnios y el corion pueden ejercer una influencia inhibitoria sobre el miometrio al suprimir la actividad de los canales de calcio³⁴². Por último, el feto quizá tenga una participación muy directa en este escenario mediante la secreción de sustancias al líquido amniótico, que interactúan con las membranas fetales para señalar el inicio del parto.

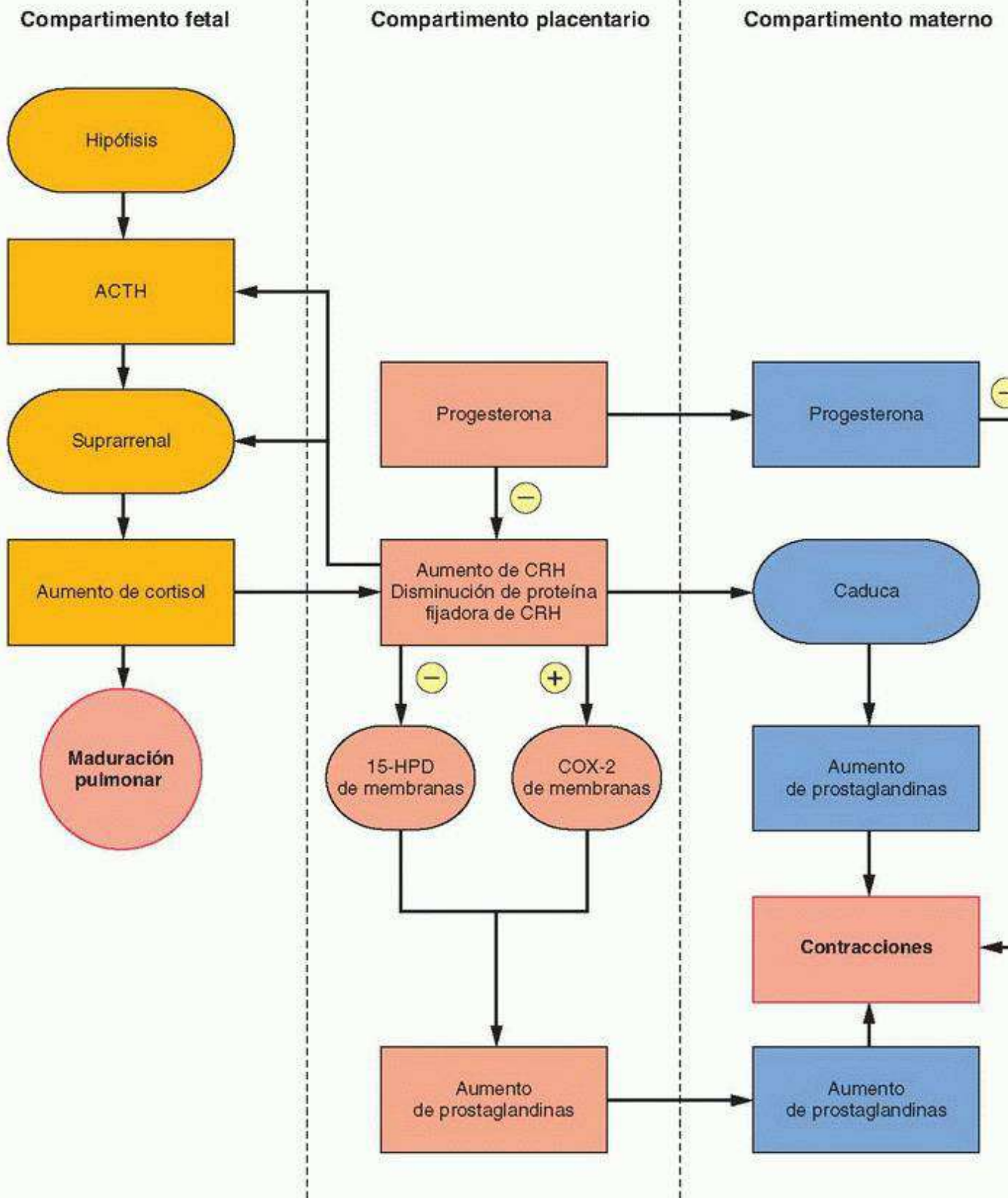
Las observaciones siguientes respaldan una función importante de la corticoliberina (CRH) placentaria:

1. Se sintetiza CRH en el trofoblasto, las membranas fetales y la caduca⁸⁷.
2. Durante el embarazo, las concentraciones de CRH en el líquido amniótico y la circulación materna aumentan de manera progresiva y, aunque las cifras en el líquido amniótico no se incrementan más con el parto, las concentraciones maternas máximas se identifican en este momento.
3. Las concentraciones de proteína fijadora de CRH disminuyen en el trofoblasto, las membranas, la caduca, el líquido amniótico y la circulación materna antes del parto^{341,343,344}. Este descenso de la proteína fijadora de CRH permitiría un aumento de la actividad CRH.
4. La CRH estimula directamente la biosíntesis de DHEA y DHEAS en células derivadas de la zona fetal de las suprarrenales⁵⁴.

5. La CRH estimula la liberación de prostaglandinas en las membranas fetales, la caduca y el miometrio^{101,345}.
6. Se han medido aumentos de CRH y disminuciones de proteína fijadora de CRH en mujeres con parto prematuro y con amenaza de parto prematuro que dieron a luz posteriormente en el plazo de 24 h³⁴⁶⁻³⁴⁹.
7. El cortisol, en presencia de progesterona, estimula (probablemente al bloquear la inhibición por la progesterona) la síntesis trofoblástica de CRH^{52,350}.
8. La CRH, la activina A, la vasopresina y la prostaglandina F_{2α} estimulan la liberación de oxitocina desde los tejidos placentarios, para aumentar las contracciones del miometrio³⁵¹.
9. La CRH aumenta la secreción de metaloproteinasas de la matriz en las células placentarias y las membranas fetales, que precede a la rotura de las membranas¹⁰³.

Estas observaciones son coherentes con un mecanismo clave que relaciona la actividad CRH con los acontecimientos desencadenantes iniciales del parto. Si bien en la oveja la señal de CRH comienza en el cerebro fetal, en las mujeres parece comenzar en el útero. Realmente, la CRH placentaria se expresa en las placentas de los primates³⁵². La progesterona y los estrógenos son factores inhibidores importantes de la producción de CRH en el tejido placentario³⁵³. Se ha propuesto que la elevación de la secreción de cortisol fetal (p. ej., en respuesta al estrés, en especial a la hipoxia) compite con la progesterona por el receptor de glucocorticoides en la placenta, lo que bloquea la acción inhibidora de la progesterona sobre la síntesis de CRH y da lugar a un aumento de CRH⁵².

El cortisol estimula directamente la expresión génica de la CRH en la placenta, proporcionando un mecanismo para una vinculación específica entre el cortisol y la CRH³⁵⁴. Dado que la CRH estimula directamente la esteroidogénesis en la zona fetal de la glándula suprarrenal, la elevación de CRH aumentaría el DHEAS, para actuar como precursor del incremento de estrógenos que tiene lugar antes del parto. Esta secuencia de acontecimientos podría iniciarse por un aumento de la CRH, una disminución de la proteína fijadora de CRH o ambos, asociados a las modificaciones del estrógeno y la progesterona hacia el final del embarazo (el receptor A de progesterona y estrógeno reprime y el receptor B de progesterona aumenta la expresión génica de la CRH)^{355,356}.



Herramientas de imágenes

Por otro lado, en consonancia con los estudios ovinos, el paso iniciador de esta secuencia de acontecimientos podría ser un aumento de la secreción fetal de ACTH por ejemplo, en respuesta a estrés e hipoxemia relativa y un aumento de la CRH placentaria. Aunque la CRH tiene un papel central, otras vías pueden conducir a aumentarla, otro ejemplo de la existencia de distintas vías hacia el parto. Con independencia del fenómeno desencadenante específico, cada vez está más claro que el feto desempeña una función fundamental, si no controladora, en el parto.

Regulación de las prostaglandinas

Con el parto, la vía del ácido araquidónico en las membranas fetales cambia en la dirección de la ciclooxigenasa con un aumento importante de la producción de PGE₂ debido a la inducción de la actividad COX-2. Esta actividad COX-2 es una respuesta al incremento del cortisol, que a su vez representa una respuesta a la CRH. Además, la CRH puede estimular directamente la generación de prostaglandinas en las membranas.

Se ha demostrado la existencia de inhibidores proteicos específicos de la prostaglandina sintasa en placenta, el amnios y el corion, y estas proteínas no pueden identificarse en el tejido de pacientes con parto establecido^{295,357}. La relación entre la infección y el inicio del parto (en especial, parto pretérmino) puede deberse a la conversión por el medio bacteriano (con factores inflamatorios como las interleucinas) del metabolismo araquidónico en las membranas y la caduca a una situación asociada al parto caracterizada por la producción de PGE₂^{295,358,359}. En este caso, la síntesis de prostaglandinas puede ser consecuencia de la inducción inflamatoria de la segunda enzima COX-2³⁶⁰. Además, la infección intraamniótica se asocia a una pérdida de la alta concentración coriónica de 15-hidroxiprostaglandina deshidrogenasa que inactiva las prostaglandinas, lo que produce un desplazamiento que favorece la biosíntesis y la actividad³⁶¹. Estos cambios están regulados por las citocinas que participan en la respuesta inflamatoria.

La producción de prostaglandinas durante el embarazo refleja la interacción compleja habitual de factores autocrinos/paracrinos en un huésped. El factor activador de las plaquetas, el factor de crecimiento epidérmico y el factor de crecimiento transformador α estimulan la producción de prostaglandinas por las membranas fetales al regular aparentemente las concentraciones intracelulares de calcio^{362,363}. Los propios productos secretores de las membranas fetales son estimuladores activos de la síntesis de prostaglandinas en las membranas, incluida la renina derivada de la prorenina coriónica³⁶⁴. La producción de PGF_{2 α} en la caduca se potencia por la bradicinina, el factor de crecimiento epidérmico y el factor de crecimiento transformador α , y estas respuestas se incrementan aún más por la interleucina 1 β ^{365,366}. La síntesis de prostaglandinas por las células del amnios, el corion y la caduca se estimula por la corticoliberina y se modula por la progesterona¹⁰⁰. Aquí también intervienen las sustancias ubicuas activina e inhibina. El amnios y el corion producen las subunidades de activina e inhibina, y la activina estimula la liberación de la prostaglandina PGE₂ a partir de las células del amnios²⁶⁴.

Durante el parto, aumentan las concentraciones circulantes maternas de PGE₂, PGF_{2 α} y el metabolito PGF_{2 α} , un cambio que puede atribuirse directamente a la producción uterina porque también se incrementa el gradiente de estas sustancias a través del útero. Este aumento de la generación de prostaglandinas en el interior del útero debe ser el factor clave, ya que la concentración y la afinidad de los receptores de prostaglandinas no se modifican en el momento del parto³⁶⁷. Diversos tejidos relacionados con el embarazo producen prostaciclina (al menos *in vitro*): endometrio, miometrio, placenta, amnios, corion y caduca. La prostaciclina y el tromboxano son probablemente más importantes en las respuestas vasculares de la madre y el feto y, con toda probabilidad, no desempeñan una función en el inicio ni el mantenimiento de las contracciones uterinas; sin embargo, la prostaciclina inhibe la contractilidad del miometrio³⁶⁸. La expresión de PGI sintasa disminuye de manera apropiada en el miometrio conforme avanza la edad gestacional³⁶⁹.

La caduca produce PGE₂ y PGF_{2 α} , mientras que el amnios y el corion sintetizan principalmente PGE₂³⁷⁰. La ciclooxigenasa inducible, COX-2, se expresa en una concentración elevada a término en el amnios y el corion³⁷¹. Al igual que en la oveja, el cortisol estimula probablemente la síntesis de prostaglandinas en las membranas y la caduca; existen receptores de glucocorticoides en las mismas células que contienen ciclooxigenasa³⁷².

Hay pruebas de la transferencia de la prostaglandina E₂ a través de las membranas a la caduca y posiblemente al miometrio³⁷³. La paradoja de que la producción de PGE₂ en el amnios no se corresponde con un metabolito de PGE en la circulación materna, sino con un metabolito de PGF_{2 α} , se explica por la transferencia a través de las membranas y la conversión de PGE₂ en PGF_{2 α} en la caduca³⁷⁴. Sin embargo, el estudio continuo de esta cuestión indica firmemente que las prostaglandinas generadas en un lado de las membranas no contribuyen a las prostaglandinas del otro lado, por lo que se podría afirmar que las contracciones uterinas se encuentran influidas principalmente por las prostaglandinas de la caduca o el miometrio³⁷⁵. De hecho, la expresión de COX-2 en el miometrio aumenta a término antes del inicio del parto y se correlaciona con la actividad del receptor de estrógenos α ³¹⁹. Por otro lado, existen motivos para creer que la exposición miometrial a las prostaglandinas también se ve influida por la actividad de una enzima catabólica en el corion.

A término, la síntesis de prostaglandinas tiene lugar en el amnios y la caduca y, durante todo el embarazo, el corion forma una barrera que impide el paso de prostaglandinas bioactivas al miometrio debido a una capacidad importante para catabolizar las prostaglandinas a través de la 15-hidroxiprostaglandina deshidrogenasa^{361,376}. La actividad de esta enzima disminuye en presencia del parto, incluido el parto pretérmino, así como tras una rotura prematura de membranas o cuando existe infección^{377,378}.

Debido a que la actividad de la 15-hidroxiprostaglandina deshidrogenasa disminuye en el miometrio y el corion durante el

parto, una combinación de mayor biosíntesis de prostaglandinas y disminución de la 15-hidroxi prostaglandina deshidrogenasa origina el aumento de las prostaglandinas asociado al parto, mediado probablemente por los cambios locales en la biodisponibilidad y actividad de estrógenos y progesterona, sin olvidar que CRH y cortisol también desempeñan una función clave. El cortisol disminuye y la progesterona aumenta la actividad 15-hidroxi prostaglandina deshidrogenasa en los tejidos placentarios^{379,380}. Una privación funcional de progesterona permitiría un mayor efecto del cortisol, con aparición de un incremento de las prostaglandinas. La regulación de los iones de calcio intracelulares contribuye a este mecanismo; una entrada de iones calcio aumenta la expresión de la prostaglandina sintasa, mientras que la expresión de las prostaglandinas deshidrogenasas se elimina³⁸¹. Esta es una vía potencial para la entrada de péptidos producidos localmente que tienen una función durante el parto.

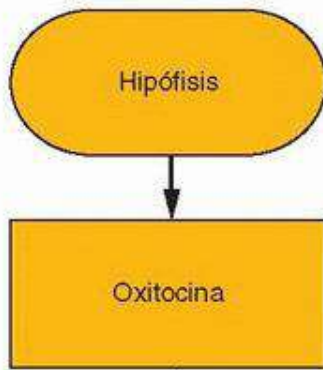
Metaloproteinasas

La interrupción y la remodelación de la matriz extracelular forman parte del proceso del parto, tal como sucede en la implantación y la placentación. En la maduración cervical, la rotura de las membranas fetales y el desprendimiento de la placenta participan en la actividad de las metaloproteinasas de la matriz en la caduca y las membranas³⁸². Es necesario un equilibrio entre estas enzimas y sus inhibidores para mantener la integridad de las membranas fetales y la estructura y función uterina. Con el cambio de función asociado al parto, cabría esperar que este equilibrio se desplazara hacia la expresión y actividad de metaloproteinasas y, de hecho, así sucede³⁸³. Un acontecimiento precoz en el parto prematuro y la rotura prematura de membranas podría ser la activación de las metaloproteinasas. Por otro lado, existen pruebas que indican que las metaloproteinasas se activan por las prostaglandinas y citocinas, y la inhibición se mantiene por la reducción de la conversión de plasminógeno en plasmina por acción de la progesterona³⁸⁴.

Oxitocina y respuestas miométricas

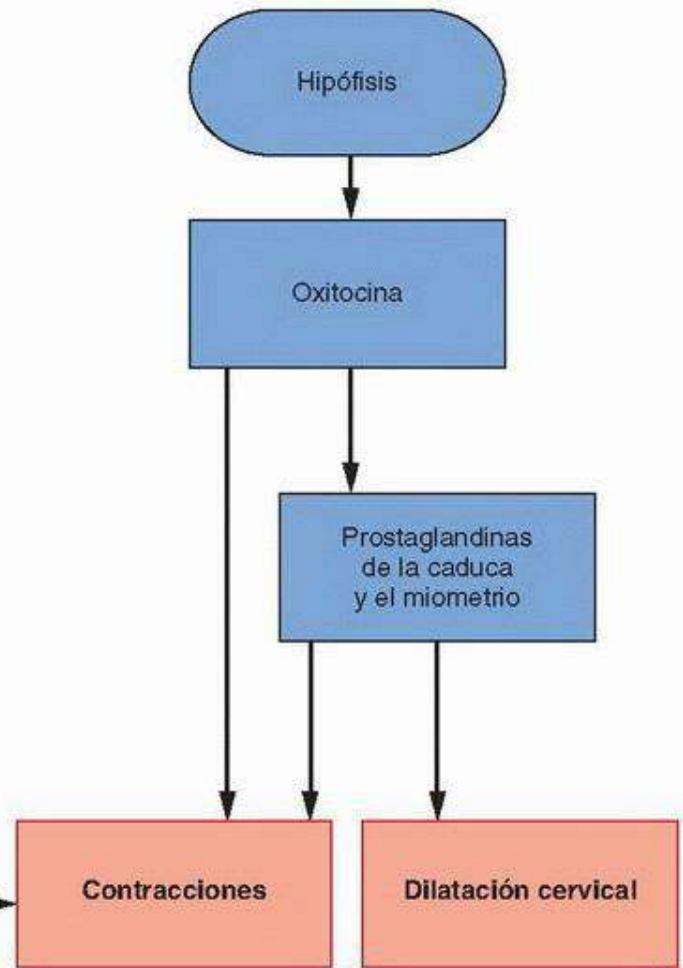
Mediante análisis sensibles puede detectarse un aumento de las concentraciones maternas de oxitocina antes del parto, lo cual, en un principio, sólo sucede por la noche^{385,386}. La activación de la secreción de oxitocina se relaciona con la privación de progesterona porque las neuronas oxitócicas del tronco del encéfalo se suprimen por los metabolitos cerebrales de la progesterona³⁸⁷.

Compartimento fetal



Compartimento placentario

Compartimento materno



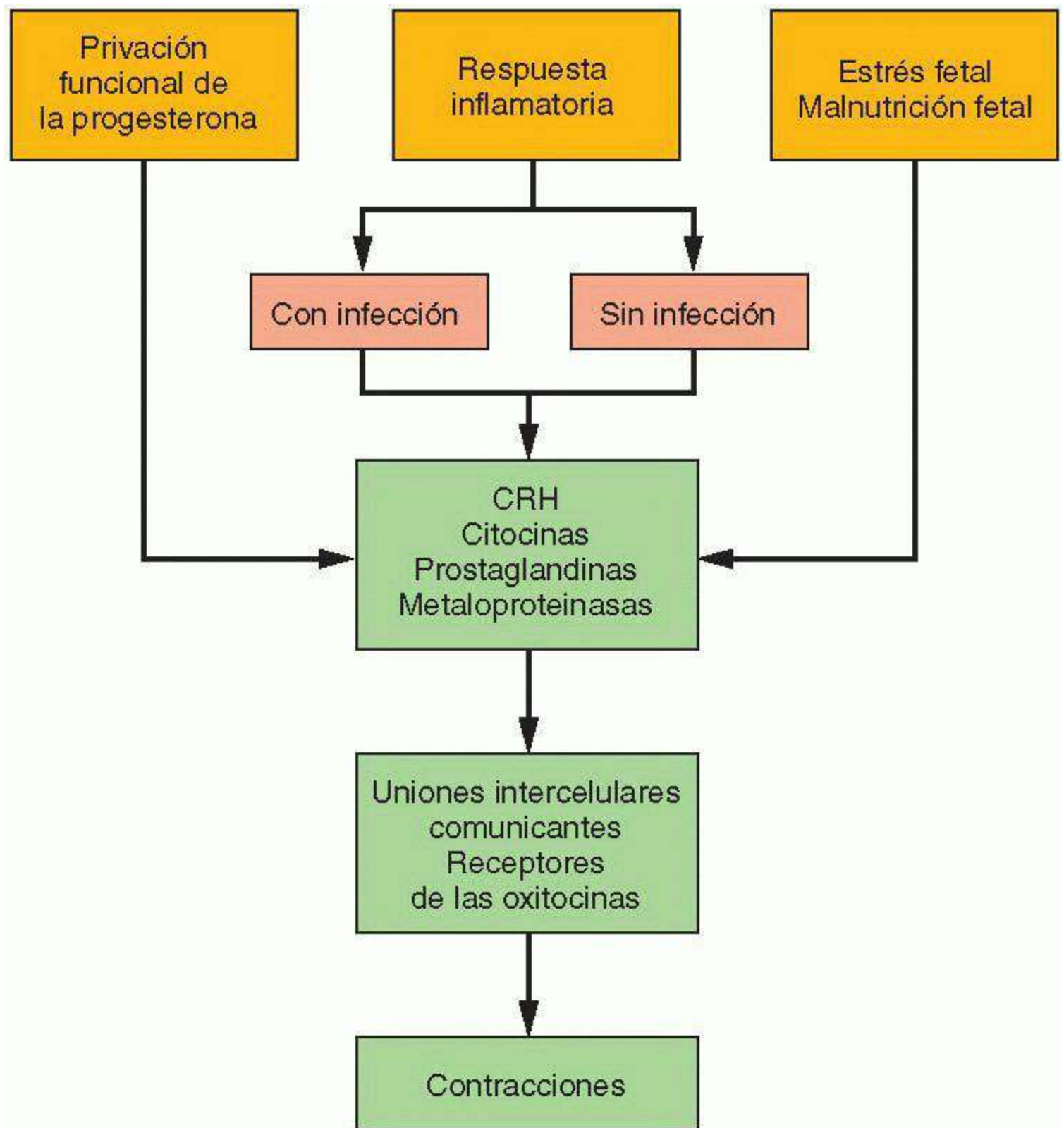
Herramientas de imágenes

Una vez iniciado el parto, las concentraciones de oxitocina se elevan de manera considerable, en especial durante la segunda etapa. Por tanto, es posible que la oxitocina sea importante para que aparezcan las contracciones uterinas más tardías e intensas. Pueden medirse concentraciones extremadamente altas de oxitocina en la sangre funicular en el parto y también es posible que la liberación de oxitocina por la hipófisis fetal intervenga en el parto. Sin embargo, esto es controvertido y los estudios en monos no han podido indicar una función de la oxitocina fetal en el parto³⁸⁶. Parte de la contribución de la oxitocina al parto consiste en la estimulación de la síntesis de prostaglandinas en la caduca y el miometrio³⁸⁸. La dilatación cervical parece depender de la estimulación por la oxitocina de la producción de prostaglandinas, probablemente en la caduca. La mayor frecuencia de parto nocturno puede obedecer a una mayor secreción nocturna de oxitocina. Además, la oxitocina se sintetiza en el amnios, el corion y, de manera notable, en la caduca^{385,389,390}. Esta oxitocina de síntesis local, en respuesta a la CRH, quizá sea un estímulo importante para la producción de prostaglandinas en el miometrio y las membranas.

Es probable que la acción de la oxitocina durante las etapas iniciales del parto pueda depender de la sensibilidad del miometrio a esta sustancia, además de sus concentraciones en la sangre. La concentración de receptores de oxitocina en el miometrio es baja en el estado no gestante y aumenta de manera constante a lo largo de la gestación (un incremento de 80 veces) y, durante el parto, se duplica. Esta concentración de receptores se correlaciona con la sensibilidad uterina a la oxitocina³⁹¹. El mecanismo para el aumento se desconoce, pero es probable que se deba a un cambio en el ambiente de prostaglandinas y hormonal del útero, especialmente la privación funcional de progesterona. La producción local y los efectos de oxitocina, estrógenos y progesterona se combinan en un proceso complicado de acciones autocrinas, paracrinas y endocrinas que desencadena al parto.

Los estudios en animales han relacionado la formación de vías de baja resistencia en el miometrio, denominadas *uniones intercelulares comunicantes*, como una acción importante de los esteroides y las prostaglandinas durante el parto³⁹². En la unión intercelular comunicante se forma un poro que permite la comunicación entre los citoplasmas de dos células. El poro es un canal cilíndrico formado

por seis proteínas especiales denominadas *conexinas*. Las sustancias o corrientes eléctricas (iones) pueden seguir esta vía sin salir al espacio extracelular. Por tanto, las uniones intercelulares comunicantes ofrecen un medio de comunicación entre las células miométricas, lo que permite una potenciación de la conductividad eléctrica y la sincronización de la actividad. La formación de uniones intercelulares comunicantes guarda relación con el cociente estrógenos/progesterona (los estrógenos inducen la expresión de conexina 43, la proteína de las uniones intercelulares comunicantes, expresión que a su vez reduce la progesterona) y la presencia de las prostaglandinas estimuladoras PGE_2 y $PGF_{2\alpha}$. Por consiguiente, no resulta sorprendente que el número de uniones intercelulares comunicantes aumente en las semanas finales del embarazo, sobre todo inmediatamente antes del parto. La modulación del número y la permeabilidad de las uniones intercelulares comunicantes es otro factor que contribuye al control de la contractilidad uterina.



La contracción final del músculo uterino se debe a un incremento de las concentraciones de calcio libre en la miofibrilla, el resultado de la acción de las prostaglandinas y de la privación funcional de la progesterona, una acción opuesta a la estimulación de la unión del calcio en el retículo sarcoplásmico por la presencia de progesterona^{393,394}. Por tanto, las prostaglandinas y la oxitocina incrementan las concentraciones intracelulares de calcio, mientras que la progesterona las disminuye. La concentración intracelular de calcio depende de la entrada y salida celular de calcio, así como de la unión en el retículo sarcoplásmico. Esta concentración intracelular de calcio es la que determina la tasa de fosforilación de la miosina y el estado contráctil del miometrio. El tratamiento tocolítico (el uso de fármacos β -adrenérgicos) estimula la actividad adenilato ciclasa, que aumenta las concentraciones de AMP cíclico celular, que, a su vez, disminuye la concentración intracelular de calcio e inhibe la interacción actina-miosina mediante la modulación de la fosforilación de cinasas.

Ducsay y cols. han propuesto que la coordinación de esta compleja relación de mecanismos fisiológicos, endocrinos y moleculares se expresa en forma de ritmos^{72,395}. Tanto la madre como el feto presentan ritmos de 24 h en las secreciones hormonales y la actividad uterina se correlaciona con el día y la noche (regulación fotoperiódica). La coordinación y el aumento de esta ritmicidad desempeñan una función en el parto. La mejoría de la detección y medición de esta actividad podría contribuir a mejorar la prevención y el tratamiento del parto pretérmino.

La biología molecular está evaluando actualmente la actividad de genes en el útero y las membranas fetales³⁹⁶. Parte de esta actividad es predecible, de manera que se correlaciona con sustancias autocrinas y paracrinas que se sabe que participan en el parto. La identificación de otros genes regulados de manera diferencial durante el parto abrirá nuevos campos de investigación. Finalmente, llegaremos a entender los mecanismos del parto normal y ser más eficaces en el tratamiento del parto pretérmino y anormal.

Ideas finales

Imagínese que es un feto en el interior de un útero gestante. Su crecimiento, desarrollo y supervivencia precisan que el útero se mantenga quiescente durante la mayor parte del embarazo. Esto se logra manteniendo el predominio inhibitorio del miometrio por parte de la progesterona. Cuando está preparado para comenzar la vida extrauterina o cuando el ambiente se torna inhóspito, puede preparar o «activar» los mecanismos del parto por medio de mensajeros hormonales y autocrinos/paracrinos. Finalmente, se estimulan las contracciones uterinas y la maduración cervical y, aunque parezca sorprendente, aun cuando sea incapaz de iniciar estos acontecimientos, la secuencia comenzará finalmente y el parto tendrá lugar. La experiencia extraordinaria y la maravilla del parto y el nacimiento, según lo perciben los padres y los ayudantes del parto, se corresponden con su capacidad y la complejidad de los sistemas en los que influye.

Tratamiento del parto con inhibición de las prostaglandinas

La función clave de las prostaglandinas en el parto plantea la posibilidad del tratamiento del parto prematuro con inhibidores de la síntesis de prostaglandinas. La preocupación ha radicado en que tal tratamiento provocaría el cierre intrauterino del conducto arterial e hipertensión pulmonar. No obstante, los estudios clínicos indican que el uso de antiinflamatorios no esteroideos durante períodos breves (3 días) depara buenos resultados y no ocasiona esta complicación³⁹⁷. Por encima de las 34 semanas, el feto es más sensible a esta acción pulmonar y el tratamiento debe limitarse a los embarazos de menos de 32 semanas y emplearse con precaución a partir de las 32-34 semanas. Si el fármaco fracasa, no debe mantenerse porque puede producirse una mayor hemorragia durante el parto. Dado que la indometacina inhibe la síntesis de todos los miembros de la familia de las prostaglandinas, incluida la prostaciclina vasodilatadora, debe utilizarse con precaución en las pacientes hipertensas³⁹⁸. El sulindaco es tan eficaz como tocolítico, pero no afecta a la diuresis ni al líquido amniótico y presenta un menor efecto sobre el conducto arterial fetal^{399,400}. Un inhibidor específico de la COX-2, el celecoxib, fue tan eficaz como la indometacina en el tratamiento del parto pretérmino, aunque, lo que es más importante, no se observó un efecto adverso sobre el conducto arterial y se constató un menor descenso transitorio del volumen de líquido amniótico^{401,402}.

El tratamiento de las gestantes con indometacina reduce el volumen de líquido amniótico debido a una disminución de la diuresis fetal. Esto es reversible con un descenso de la dosis. Este tratamiento se ha utilizado en caso de polihidramnios con buena respuesta y sin efectos sobre el neonato a pesar del tratamiento durante 2 a 11 semanas⁴⁰³⁻⁴⁰⁵.

Inducción del parto y maduración cervical

Desde el punto de vista farmacológico y fisiológico, las prostaglandinas presentan dos acciones directas relacionadas con el parto: maduración del cuello uterino y estimulación miometrial. Un parto con éxito requiere cambios organizados en la porción superior del útero y el cuello uterino. Los cambios cervicales aparecen en respuesta al cociente estrógenos/progesterona y la liberación local de prostaglandinas. No se ha determinado si la relaxina desempeña una función en el parto humano; sin embargo, se está evaluando el uso de relaxina recombinante en la maduración cervical.

La maduración del cuello uterino es el resultado de un cambio que comprende un aumento de ácido hialurónico y agua y una disminución de sulfato de dermatano y sulfato de condroitina (estos compuestos mantienen las fibras de colágeno en una estructura rígida). Se desconoce el modo en que actúan las prostaglandinas en este cambio, aunque debe intervenir una activación enzimática. Para la maduración del cuello uterino, la PGE₂ resulta muy eficaz, en tanto que la PGF_{2α} tiene un efecto escaso. El objetivo de la maduración farmacológica del cuello uterino consiste en aumentar la tasa de éxito con la inducción del parto y reducir la proporción de cesáreas. La prostaglandina E₂ intravaginal (dinoprostona) administrada en forma de comprimidos, supositorios y mezclada en geles ha sido muy eficaz para lograr la maduración cervical. Un análogo sintético de la PGE₁, el misoprostol, también resulta eficaz cuando se utiliza por vía intravaginal u oral para la maduración cervical y la inducción del parto, aunque existe una tasa elevada de taquisistolia uterina (contracciones rápidas)⁴⁰⁶⁻⁴⁰⁹.

Una aplicación clínica importante de la inducción del parto en Estados Unidos es el uso de PGE₂ intravaginal en caso de muerte fetal y fetos con anencefalia. La paciente debe hidratarse bien con una solución electrolítica para contrarrestar la vasodilatación y el descenso de la resistencia periférica provocados. Si aparece una actividad uterina satisfactoria, la siguiente aplicación debe aplazarse. Por último, dado que existe un efecto sinérgico cuando se utiliza oxitocina poco después de la administración de prostaglandinas, debe transcurrir un mínimo de 6 h entre la última dosis de prostaglandinas y el comienzo del aumento de la oxitocina.

Las prostaglandinas se utilizan para inducir el parto a término. Las prostaglandinas intravenosas no representan un método aceptable debido a los efectos secundarios provocados por la elevada dosis necesaria para alcanzar el útero. La administración intravaginal y oral de PGE₂ es tan eficaz como oxitocina intravenosa, habiéndose documentado buenos resultados incluso en pacientes con cesáreas previas^{410,411}. Posteriormente surgió la duda acerca de una mayor frecuencia de desgarros uterinos en esas pacientes debido al uso de prostaglandinas⁴¹². La administración intravaginal de misoprostol, el análogo sintético de la prostaglandina E, es un método seguro, eficaz y relativamente económico para la inducción sistemática del parto⁴¹³. Estos métodos, más la administración intracervical, son de uso habitual en muchas partes del mundo.

Aborto provocado

Las prostaglandinas son eficaces para la anticoncepción poscoital y el aborto durante el primer trimestre, pero poco prácticas debido a la incidencia elevada de efectos secundarios, entre ellos una tasa inaceptable de abortos incompletos. Para los abortos del segundo trimestre, existen prostaglandinas intraamnióticas, ésteres metílicos intramusculares y supositorios vaginales de PGE. Una vez más, los problemas clínicos principales han consistido en la eficacia para lograr una expulsión completa y el grado elevado de efectos secundarios sistémicos. En general, existe un mayor riesgo de hemorragia, fiebre, infección, administración de antibióticos, reingreso hospitalario y más intervenciones quirúrgicas en comparación con los abortos con solución salina.

Se ha demostrado que la acción oxitócica de las prostaglandinas con el efecto antiprogestágeno de RU-486 (mifepristona) representa un tratamiento médico seguro y eficaz para la inducción de abortos terapéuticos tanto en el primer trimestre como en el segundo⁴¹⁴⁻⁴¹⁷. La combinación de la prostaglandina con RU-486 logra una eficacia superior al 95% de una manera segura y económica (cap. 21).

Prostaglandinas y hemorragia puerperal

Cuando los métodos habituales de tratamiento de la hemorragia puerperal provocada por atonía uterina han fracasado, se ha utilizado un análogo de la prostaglandina F_{2α} con resultados excelentes (satisfactorios en un 80-90%)⁴¹⁸. Prostin 15 M es (15-S)-15-metil prostaglandina F_{2α}-trometamina. La dosis es de 0,25-0,5 mg, que se repite hasta un máximo de cuatro veces y se administra con igual eficacia por vía intramuscular o directamente en el miometrio. También puede utilizarse tras la recolocación de un útero invertido. Los fracasos suelen asociarse a infecciones o tratamiento con sulfato de magnesio. Sin embargo, los estudios clínicos con prostaglandinas inyectables indican que los métodos ordinarios tienen la misma eficacia, y que la moderada reducción en la pérdida de sangre no justifica su uso sistemático para impedir las hemorragias puerperales⁴¹⁹. La administración tras el parto de una dosis oral de 600 mg de misoprostol, el análogo de la PGE₁, para evitar las hemorragias puerperales, es menos eficaz y tiene más efectos secundarios que la utilización habitual de oxitocina^{419,420}. Sin embargo, el misoprostol puede salvar la vida cuando el parto y la hemorragia aparecen en regiones del mundo en que no se dispone de fármacos parenterales.

Volver al principio

Prostaglandinas y circulación fetal

El efecto predominante de las prostaglandinas sobre el sistema cardiovascular fetal y materno consiste en mantener el conducto arterial y

las arterias renales, mesentéricas, uterinas, placentarias y, probablemente, cerebrales y coronarias en un estado relajado o dilatado. La importancia del conducto arterial puede apreciarse al tener en cuenta que el 59% del gasto cardíaco atraviesa esta conexión entre la arteria pulmonar y la aorta descendente.

El control de la permeabilidad y el cierre del conducto se consiguen mediante la mediación de las prostaglandinas. La concentración arterial de oxígeno es la clave para el calibre del conducto. Conforme avanza la edad gestacional, el conducto se torna cada vez más sensible al aumento del oxígeno. También en este área, la atención ha pasado a centrarse en PGI₂ y TXA₂.

Los homogeneizados de conducto de cordero fetal producen principalmente PGI₂ cuando se incuban con ácido araquidónico. Se forman PGE₂ y PGF_{2α} en pequeñas cantidades y TXA₂ no en todos. Aunque la PGE₂ es menos abundante que la PGI₂ en el conducto, es un vasodilatador más potente de éste y es más sensible al oxígeno (descenso de la vasodilatación con aumento del oxígeno)⁴²¹. Por tanto, parece que la PGE₂ es la prostaglandina más importante en el conducto desde un punto de vista funcional, mientras que la PGI₂, el principal producto en la arteria pulmonar principal, parece ser el factor más importante a la hora de mantener la vasodilatación en el lecho pulmonar. El conducto se dilata de forma máxima en el útero por la producción de prostaglandinas y se necesita un proceso vasoconstrictor positivo para cerrarlo. El origen del vasoconstrictor es probablemente el pulmón. Conforme avanza la maduración, el pulmón cambia a la formación de TXA₂, lo que encaja con la asociación entre permeabilidad del conducto y prematuridad. Con el inicio de la ventilación pulmonar al nacer, que provoca cambios vasculares que transportan sangre al conducto directamente desde los pulmones, el TXA₂ puede actuar ahora como estímulo vasoconstrictor. El principal inconveniente de esta hipótesis es la incapacidad de los inhibidores de modificar la respuesta constrictora al oxígeno.

La administración de prostaglandinas vasodilatadoras puede mantener la permeabilidad tras el nacimiento, a la vez que prepara a un lactante para una intervención quirúrgica dirigida a corregir una lesión congénita que provoca hipertensión pulmonar⁴²². En los lactantes con permeabilidad persistente del conducto puede evitarse la toracotomía mediante el tratamiento con un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas. El uso de indometacina para cerrar un conducto persistente en lactantes prematuros resulta eficaz en alrededor del 40% de las ocasiones^{421,423}. El ibuprofeno ofrece la misma eficacia y disminuye el flujo sanguíneo hacia los órganos vitales en menor medida que la indometacina⁴²⁴. Un factor importante es el diagnóstico y tratamiento precoz porque, conforme avanza la edad posnatal, el conducto se torna menos sensible a los inhibidores de las prostaglandinas, debido probablemente a un aclaramiento más eficiente de los fármacos⁴²⁵. La incidencia máxima de cierre satisfactorio del conducto con indometacina se ha obtenido en los lactantes menores de 30 semanas de gestación y con menos de 10 días de vida.

Este aspecto del uso de los inhibidores de las prostaglandinas es importante al considerar la utilización de fármacos para inhibir el parto prematuro. La semivida de los fármacos en los fetos y neonatos se prolonga porque las vías metabólicas son limitadas y existe un aclaramiento farmacológico reducido debido a la inmadurez de la función renal. La constricción intrauterina del conducto puede provocar insuficiencia cardíaca congestiva e hipertensión pulmonar fetal⁴²⁶. La constricción prolongada del conducto causa isquemia subendocárdica y lesiones fibróticas en los músculos de la válvula tricúspide. Los lactantes con hipertensión pulmonar persistente presentan hipoxemia, cardiomegalia y cortocircuito derecha-izquierda a través del agujero oval o el conducto. Se ha comunicado que los lactantes de madres que han recibido indometacina o salicilatos de manera crónica padecen este síndrome. La duración de la exposición y la dosis son esenciales. Se necesitan más de 2 semanas para que la oclusión del conducto provoque hipertensión pulmonar fetal e hipertrofia cardíaca. Este efecto secundario es raro en los embarazos de menos de 27 semanas de gestación; el conducto arterial habitualmente comienza a responder a las 27-30 semanas y, después de las 30 semanas, éste es un efecto secundario importante que puede reducirse al mínimo si se evita el uso a largo plazo⁴²⁷.

Volver al principio

Prostaglandinas y respiración fetal

Antes del parto, la respiración fetal es muy superficial. Se ha propuesto que la PGE₂ placentaria inhibe la respiración al actuar en el cerebro fetal⁴²⁸. La oclusión del cordón umbilical va seguida rápidamente por una desaparición de esta influencia de la PGE₂ y del inicio de la respiración de aire. La administración de indometacina a ovejas fetales aumenta los movimientos respiratorios fetales, en tanto que la perfusión de PGE los suprime. Ésta podría ser la explicación de la disminución de los movimientos respiratorios fetales observada durante el parto humano (asociado a un aumento de las concentraciones de prostaglandinas).

Volver al principio

Maduración pulmonar fetal

Los alvéolos pulmonares se encuentran revestidos de un complejo de fosfolípidos y proteínas activo en la superficie denominado surfactante pulmonar, que se sintetiza en los neumocitos tipo II de los pulmones maduros. Este surfactante es el que disminuye la tensión superficial, con lo que facilita la expansión pulmonar y evita las atelectasias. En los fetos a término, existe surfactante al nacer en cantidades suficientes para permitir una expansión pulmonar adecuada y una respiración normal. Sin embargo, en los fetos prematuros hay surfactante en menores cantidades y, cuando es insuficiente, se deteriora con frecuencia la expansión y ventilación pulmonar posnatal, lo que origina atelectasias progresivas, el síndrome clínico de la enfermedad de las membranas hialinas.

Se ha identificado que la fosfatidilcolina (lecitina) es el lípido más activo y abundante en el complejo surfactante. El segundo material más activo y abundante es el fosfatidilglicerol (PG), que potencia de manera significativa la función surfactante. Ambos sólo están presentes en concentraciones pequeñas hasta las últimas 5 semanas de gestación. Comenzando a las 20-22 semanas de embarazo, se forma una lecitina menos estable y menos activa, la palmitoilmiristoil lecitina. En consecuencia, en un lactante prematuro no siempre se desarrolla la enfermedad de las membranas hialinas; sin embargo, además de ser menos activa, la síntesis de esta lecitina disminuye por el estrés y la acidosis, lo que hace a los lactantes prematuros más sensibles a esta enfermedad. En torno a la semana 35 de gestación, existe una elevación súbita de dipalmitoil lecitina, la principal lecitina surfactante, que es estable y muy activa. Dado que la secreción por los pulmones fetales contribuye a la formación de líquido amniótico y la concentración de esfingomielina del líquido amniótico se modifica relativamente poco a lo largo del embarazo, la evaluación del cociente lecitina/esfingomielina (L/E) en el líquido amniótico alrededor de las 34-36 semanas de gestación puede determinar la cantidad de dipalmitoil lecitina disponible y, por tanto, el grado en que los pulmones se adaptarán a la vida neonatal.

Gluck y cols. fueron los primeros en demostrar, en 1971, que el cociente L/E se correlaciona con la madurez del pulmón fetal⁴²⁹. En el desarrollo normal, las concentraciones de esfingomielina son mayores que las de lecitina hasta aproximadamente la semana 26 de gestación. Antes de las 34 semanas, el cociente L/E es de alrededor de 1:1. A las 34-36 semanas, con el aumento súbito de lecitina, el cociente se eleva intensamente. En general, un cociente de 2 o más indica madurez pulmonar y que no aparecerá enfermedad de las membranas hialinas en el neonato⁴³⁰. La enfermedad de las membranas hialinas asociada a un cociente mayor de 2 suele aparecer tras un parto difícil con una puntuación de Apgar baja a los 5 min, lo que indica que la acidosis intensa puede inhibir la producción de surfactante. Un cociente en el intervalo de transición (1,0-1,9) indica que puede surgir una enfermedad de las membranas hialinas, pero que el pulmón fetal ha entrado en el período de producción de lecitina, de modo que una nueva amniocentesis al cabo de 1 o 2 semanas suele revelar un cociente L/E maduro. En realidad, la elevación de cocientes bajos a altos puede producirse en el plazo de 3-4 días.

Un aumento del contenido de fosfatidilglicerol en el surfactante a las 34-36 semanas señala la maduración final del pulmón fetal. Cuando el cociente L/E es mayor de 2 y existe PG, la incidencia de enfermedad de las membranas hialinas es de prácticamente 0. La evaluación de PG resulta especialmente útil cuando el líquido amniótico se contamina, ya que el análisis no se ve afectado por el meconio, la sangre ni las secreciones vaginales. En muchos centros se ha reemplazado el cociente L/E por un método que utiliza la polarización con una sonda fluorescente que se une al surfactante. Este método fluorescente está automatizado y es simple, rápido y menos costoso.

Las anomalías del embarazo pueden afectar a la velocidad de maduración del pulmón fetal, lo que origina un cociente L/E maduro precoz o una elevación diferida del cociente. La maduración acelerada del cociente se asocia a hipertensión arterial, diabetes avanzada, hemoglobinopatías, adicción a la heroína y nutrición materna deficiente. La maduración diferida se observa en caso de diabetes (sin hipertensión arterial) y sensibilización Rh. En general, la maduración acelerada se asocia a reducciones del flujo sanguíneo uteroplacentario (y posiblemente a un mayor sufrimiento fetal). Con un control enérgico y eficaz de la diabetes materna, el riesgo de enfermedad de las membranas hialinas en los neonatos no difiere significativamente del de los lactantes nacidos de madres no diabéticas.

Desde que Graham Liggins observara la supervivencia de corderos prematuros tras la administración de cortisol a fetos⁴³¹, se ha reconocido que el cortisol fetal es el principal requisito para la biosíntesis de surfactante. Esto es así a pesar del hecho de que no puede demostrarse correlación alguna entre el aumento del cortisol fetal y el incremento de la maduración pulmonar fetal. Por este motivo, es mejor considerar que la maduración pulmonar fetal no sólo se debe al cortisol, sino también a la acción sinérgica del cortisol, la prolactina, la tiroxina, los estrógenos, las prostaglandinas, los factores de crecimiento y quizá otras sustancias aún por identificar⁴³². La insulina inhibe directamente la expresión de proteínas surfactantes en el tejido pulmonar fetal, lo que explica el aumento de la enfermedad de las membranas hialinas asociado a la hiperglucemia en el embarazo (aunque este efecto puede ser superado por el estrés relacionado con la diabetes avanzada)⁴³³.

El tratamiento con corticoesteroides de gestantes con amenaza de parto pretérmino reduce la mortalidad neonatal, la enfermedad de las membranas hialinas y la hemorragia intraventricular^{434,435}. En general, el máximo efecto beneficioso en cuanto a aumento de la madurez pulmonar fetal con la administración de glucocorticoides se ha demostrado a las 24-32 semanas de edad gestacional, con un cierto efecto beneficioso entre las 32 y 34 semanas y un efecto escaso más allá de las 34 semanas. El efecto óptimo precisa que transcurran 48 h

desde el inicio del tratamiento, aunque se logra algún beneficio al cabo de unas horas de la administración. La recomendación actual en Estados Unidos es administrar dos dosis de 12 mg de betametasona intramuscular, una cada 24 h, o bien, cuatro dosis de 6 mg de dexametasona intramuscular, una cada 12 h⁴³⁵. La aplicación de varios tratamientos semanales cuenta con cierto respaldo, pero la necesidad de repetir el tratamiento sigue siendo un tema controvertido y requiere la consulta con un especialista en medicina materno-fetal. Aunque no pueden evitarse todos los casos de enfermedad de las membranas hialinas y la consiguiente neumopatía crónica, sí puede obtenerse un efecto importante sobre la mortalidad neonatal y la incidencia e intensidad de enfermedad de las membranas hialinas. Inicialmente se pensó que el tratamiento adicional con tiroliberina (TRH) era beneficioso; sin embargo, los estudios clínicos indican que la TRH no reduce más la incidencia de neumopatía crónica en los lactantes de muy bajo peso al nacer tratados con glucocorticoides⁴³⁶⁻⁴³⁸.

Volver al principio

Período puerperal

El período puerperal inmediato es una etapa de readaptación rápida al estado endocrino no gestante. Alrededor del 10-15 % de las mujeres sufre depresión clínica durante esta etapa y se ha sugerido la participación de un mecanismo endocrino⁴³⁹. El médico debe mantener siempre un índice elevado de sospecha de disfunción tiroidea debido a la incidencia del 5-10 % de tiroiditis puerperal en los 3-6 meses posteriores al parto. Debido al hipercortisolismo relativo en el último trimestre del embarazo, se ha indicado que la supresión persistente de la secreción hipotalámica de CRH (y por tanto del eje hipófiso-suprarrenal) en el período puerperal es una observación característica en las mujeres con depresión puerperal, y que esta supresión también contribuye a una mayor vulnerabilidad a las enfermedades autoinmunitarias, como la tiroiditis⁴⁴⁰.

Todas las referencias están disponibles en: <http://www.lwwes.com/fritzandsperoff>

Volver al principio



Herramientas de imágenes

Las anomalías en la diferenciación sexual no son muy frecuentes en la consulta médica individual. No obstante, son pocos los médicos que no han tenido que hacer frente al menos en una ocasión al desafío de un recién nacido con genitales ambiguos o de una mujer joven con amenorrea primaria. Las clasificaciones tradicionales de los trastornos de la diferenciación sexual siempre han sido confusas, pero los adelantos en las ciencias de la reproducción han ayudado a definir sus causas y proporcionar las bases para un enfoque lógico y eficiente del diagnóstico.

Este capítulo considera en primer lugar los procesos que intervienen en la diferenciación sexual normal, para establecer la base que permita comprender los diversos tipos y causas del desarrollo anormal. Algunos temas que se analizan en otros capítulos se incluyen también aquí, para ofrecer una perspectiva más clara y completa. El tema fundamental es que los trastornos del desarrollo sexual derivan principalmente de alteraciones en la cantidad o la actividad de los andrógenos, ya sea por exceso en las mujeres o por escasez en los hombres.

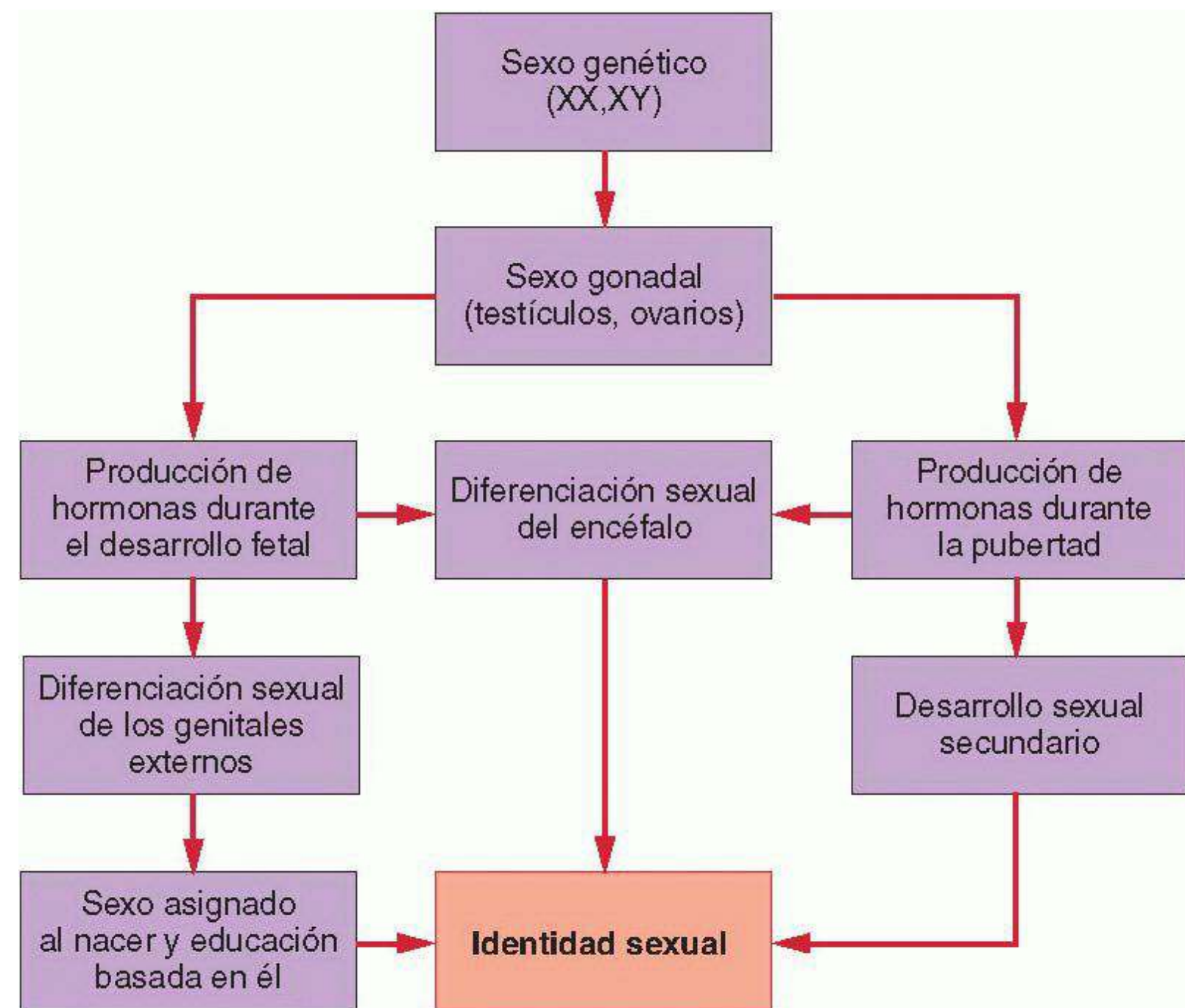
Diferenciación sexual normal

La identidad sexual de una persona (la identificación de un individuo como hombre o como mujer) está determinada por su sexo genético, gonadal y fenotípico, así como también por las influencias del entorno. El sexo cromosómico o genético lo definen los cromosomas sexuales, típicamente XX o XY. El sexo gonadal lo establece la dirección que toman las gónadas al diferenciarse, como ovarios o como testículos. El sexo fenotípico se define, en primer lugar, por el aspecto de los genitales externos y, en segundo lugar, por las

características sexuales secundarias que se desarrollan durante la pubertad. La identidad sexual incluye todas las conductas que implican alguna connotación sexual, como los gestos y maneras corporales, la forma de hablar, las preferencias para el ocio y el contenido de los sueños. La expresión sexual, ya sea homosexual o heterosexual, refleja la suma de todas las influencias sexuales prenatales y posnatales sobre el individuo, siendo estas últimas el papel que la sociedad asigna a cada individuo según su fenotipo y su conducta.

La diferenciación sexual normal conlleva una secuencia de procesos relacionados que empieza con el sexo cromosómico o genético, establecido en el momento de la fecundación¹. A continuación, se determina el sexo gonadal; según la dirección marcada por el sexo genético, las gónadas se diferencian en ovarios o en testículos. El sexo gonadal controla, a su vez, el medio hormonal del embrión, que rige el desarrollo de los genitales internos y externos. Los procesos que participan en la diferenciación sexual del encéfalo del embrión no están tan claros, pero podrían intervenir mecanismos similares a los que controlan la diferenciación de los genitales externos. Las influencias inductivas de las hormonas en el desarrollo del sistema nervioso central (SNC) pueden, finalmente, determinar los patrones de secreción hormonal y de la conducta sexual en la vida adulta²⁻⁷.

Aunque los mecanismos que rigen la diferenciación sexual no se conocen con certeza, durante los últimos años se han hecho grandes avances en el conocimiento de los procesos moleculares que participan. Se resumirán aquí los conceptos actuales, empezando con la genética de la determinación sexual, y pasando luego a la diferenciación sexual de las células germinativas, la diferenciación gonadal, y el desarrollo de los órganos genitales internos y externos.



Factores genéticos de la determinación sexual

Los cromosomas X e Y parecen haber evolucionado a partir de ancestros autosómicos durante un período de 300 millones de años⁸. La mayoría de los genes ancestrales presentes en el cromosoma Y se perdieron en el proceso, dejando sólo un número limitado de genes actualmente activos. En la traducción de la composición de los cromosomas sexuales del embrión y la conducción de la diferenciación de las células somáticas gonadales participa una gran cantidad de genes⁹⁻¹¹, pero la determinación del sexo depende básicamente de la presencia o ausencia del cromosoma Y.

En las mujeres, el par de cromosomas X idénticos se alinea y recombina en toda su longitud durante la meiosis, como los autosomas. En los hombres, la homología entre los cromosomas X e Y se limita a dos pequeñas regiones en los extremos distales de los brazos corto y largo del cromosoma Y. La región «seudoautosómica» constituye un 5% de todo el cromosoma Y, y es la única que se empareja y recombina normalmente durante la meiosis^{10,12}. La mayor parte del 95 % restante del cromosoma Y es exclusiva del varón, y contiene varias copias de genes expresados específicamente en los testículos y proteínas codificadoras con funciones especializadas⁸. Una única copia del gen más importante para la diferenciación testicular, llamado *SRY* (*Sex-determining Region on Y*), se localiza en la parte distal de brazo corto del cromosoma Y (Yp11.3), inmediatamente adyacente a la región pseudoautosómica¹³.

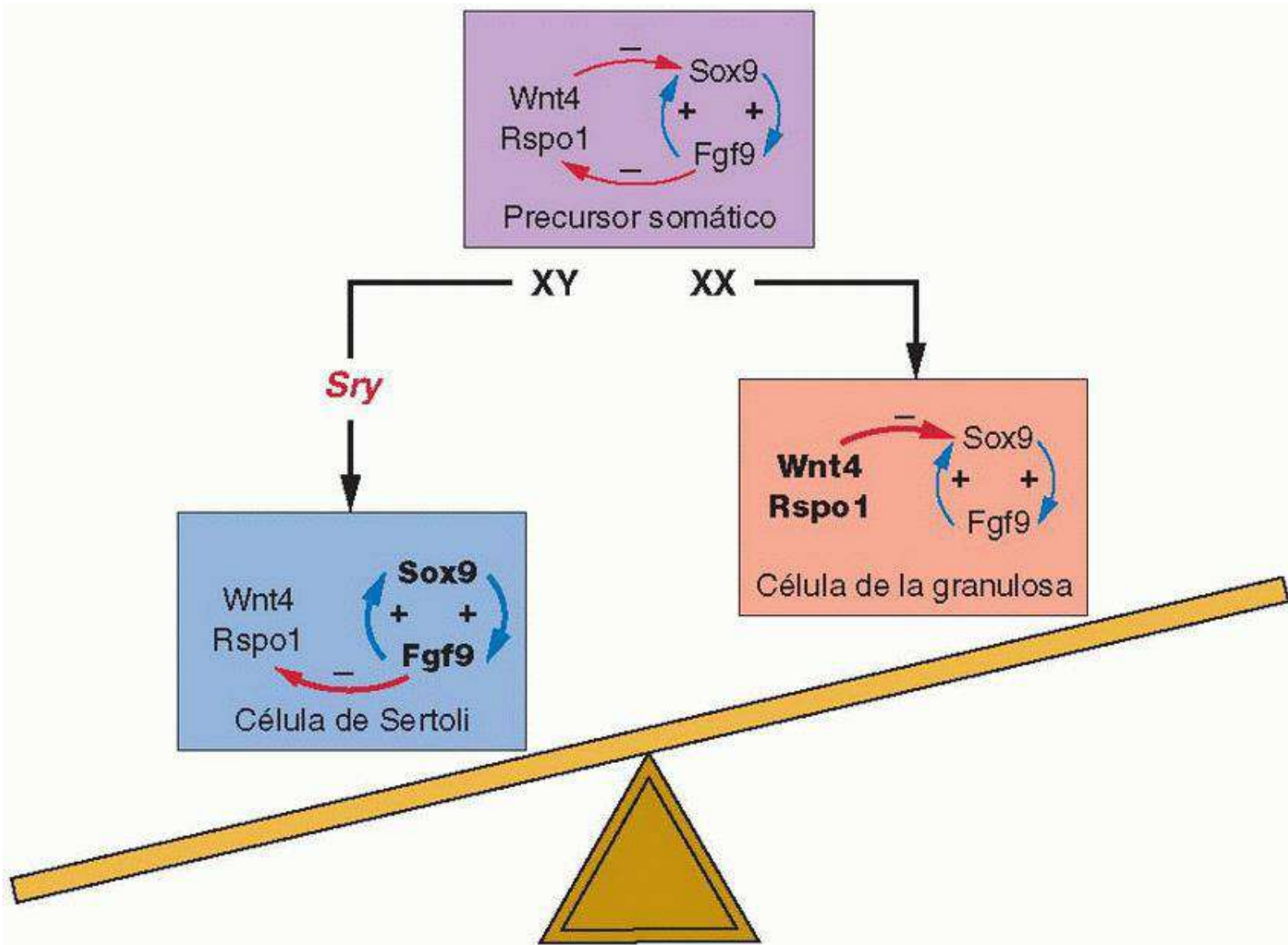
La mayoría de los conocimientos actuales sobre la base genética de la diferenciación sexual proviene de estudios de mutaciones en ratones y seres humanos asociados a distintos grados de «inversión sexual», situaciones en las que el sexo cromosómico no se relaciona directamente con el sexo fenotípico o gonadal. ***En los seres humanos, la inversión sexual masculina 46,XX se produce cuando el emparejamiento entre los cromosomas X e Y que se produce durante la meiosis masculina se extiende irregularmente a las regiones no homólogas adyacentes, lo que permite la recombinación inadecuada y la transferencia del ADN específico de Y al cromosoma X.*** Un análisis exhaustivo de cuatro varones XX que tenían una pequeña parte de ADN Y translocado (60 kb)¹⁴ impulsó una búsqueda de secuencias muy conservadas dentro de esa región, que a su vez condujo al descubrimiento del gen *SRY*¹³. La identificación de mutaciones *SRY* en tres mujeres XY respaldó la hipótesis de que este gen era el tan buscado y esencial «factor determinante de la formación testicular»^{15,16}, aunque finalmente las pruebas se obtuvieron en estudios realizados en ratones. En primer lugar, se identificó una delección en *Sry* (por convención, los genes murinos se designan con letras minúsculas) en una cepa de ratones hembras XY¹⁷. En segundo lugar, la expresión del gen *Sry* en la cresta genital se observó en el momento de la diferenciación testicular¹⁸. En tercer lugar, los ratones transgénicos XX que portaban el gen *Sry* se desarrollaron como machos¹⁹. ***El gen SRY se define en general como la señal genética primaria determinante de la orientación de la diferenciación gonadal en los mamíferos***^{10,20}. No obstante, se han descrito casos de hermafroditas XX con ovotestículos pero sin *SRY*, y sólo una pequeña proporción de las mujeres fenotípicas con disgenesia gonadal XY (síndrome de Swyer) tienen mutaciones *SRY*. Estas observaciones indican claramente que, además de *SRY*, hay otros genes que participan en la determinación del sexo y la inversión sexual²¹.

Aunque no se conocen con certeza los mecanismos que regulan la expresión del *SRY*, el receptor nuclear SF1 (*Steroidogenic Factor 1*) se menciona como un activador probable e importante. En los ratones, Sf1 fija y activa el promotor *Sry*²², y las mutaciones heterocigotas en dicho gen (que provoca la haploinsuficiencia) producen inversión sexual femenina XY²³⁻²⁵. En los seres humanos, la haploinsuficiencia *SF1* es una causa conocida de inversión sexual femenina XY²⁶, y el polimorfismo *SF1* que reduce la función de transactivación en un 20 % de los casos se reconoce como un factor de predisposición para la aparición de micropene y criptorquidia^{27,28}. Las pruebas indican que los distintos empalmes de las proteínas Wt1 (*Wilms tumor 1*) y GATA4 (proteína fijadora de *GATA 4*) podrían participar también en la regulación de la expresión *Sry*; ambos son factores de transcripción cuyos motivos en dedos de cinc pueden interactuar y activar de forma sinérgica el promotor del *SRY* humano²⁹. Las mutaciones en WT1 se asocian a disgenesia gonadal y genitales ambiguos en los varones³⁰.

La secuencia de acontecimientos moleculares que participan en la diferenciación testicular no se conoce totalmente, pero el gen SRY parece activar algunos otros genes que promueven el desarrollo de los testículos³¹. El producto proteico de 204 aminoácidos de *SRY* (*SRY*) contiene un dominio de 79 aminoácidos muy similar al de una familia de factores de transcripción conocida como grupo de gran movilidad (HMG), que se une al ADN y regula la transcripción génica. Miembros de la familia de proteínas de la secuencia *SRY* HMG (*SOX*) de los factores de transcripción relacionados desempeñan un papel esencial en la cascada de acontecimientos que conducen a la diferenciación testicular, y la mayoría de las mutaciones puntuales en *SRY* identificadas en los pacientes con inversión sexual se traducen en anomalías de la secuencia de aminoácidos de las proteínas *SOX*³².

Existen actualmente algunas pruebas importantes de que SOX9 es el gen diana más probable de SRY. En los ratones, la expresión de *Sox9* está espectacularmente activada poco después de que se inicie la expresión *Sry* en las gónadas XY, aunque está reducida en las gónadas XX³³, y los experimentos cartográficos de destino celular han demostrado que las células de Sertoli Sox9-positivas derivan exclusivamente de las células somáticas gonadales Sry-positivas³⁴. Los embriones de ratones XY sometidos a una delección específica de *Sox9* desarrollan ovarios^{35,36}, y la activación transgénica de la expresión de *Sox9* induce el desarrollo masculino en los embriones XX¹⁰. En los seres humanos, las mutaciones heterocigóticas en *SOX9* (que culminan en haploinsuficiencia) causan un síndrome de malformación esquelética (displasia campomélica), en el que los pacientes XY más afectados presentan inversión sexual femenina, y la duplicación *SOX9* (que produce hiperexpresión) es la única causa autosómica conocida de inversión sexual masculina XX³².

Las consecuencias, desde el punto de vista del desarrollo, de mutaciones activadoras e inactivadoras en Sox9 se parecen a las de otras mutaciones similares en Sry, lo que permite deducir que no sólo se necesita Sox9 para la diferenciación testicular, sino también que la activación Sry de Sox9 puede ser todo lo que hace falta para activar otros genes importantes para dicho desarrollo, como Fgf9 (factor de crecimiento fibroblástico 9), y para contener otros genes que inducen el desarrollo de los ovarios, como Wnt4 (un miembro de la familia de genes wingless, «sin alas»), Rspo1 (R-spondin1), Dax1 (inversión sexual sensible a la dosis, región crítica de la hipoplasia suprarrenal, en el cromosoma X, gen 1) y Foxl2 (forkhead box L2)³². DAX1 es un factor de transcripción nuclear activado normalmente en el ovario y reprimido por la SOX9, pero la duplicación de *DAX1* (que produce hiperexpresión) puede reprimir *SRY* (directa o indirectamente, al inhibir la SF1) y causar inversión sexual femenina XY^{37,38}. Probablemente, SOX9 es el factor regulador más importante de la actividad de los genes que participan en la diferenciación de las células de Sertoli, y las pruebas existentes demuestran que conduce el proceso a través de bucles de autorregulación positiva que inducen su propia expresión. Sox9 estimula la expresión de *Sf1*, se une al mismo potenciador que *Sry* (una vez concluida su expresión), y también estimula la expresión de *Fgf9* en las células de Sertoli nacientes, todo lo cual induce la expresión de *Sox9* y se combina para mantener los altos niveles de actividad de Sox9^{10,31,32}. ***Aunque son muchos los genes que participan en la diferenciación testicular, prácticamente toda la inversión sexual masculina a femenina en ratones y seres humanos puede explicarse al final, directamente o indirectamente, por la incapacidad de generar concentraciones suficientes de SOX9 para promover los bucles de autorregulación positiva que mantienen su expresión.***



Herramientas de imágenes

Fgf9 parece ser particularmente crítica para mantener los niveles de expresión de *Sox9* necesarios para inducir la diferenciación testicular. Tanto *Fgf9* como *Sox9* se expresan en bajos niveles en las gónadas XX y XY bipotenciales, pero la expresión de *Fgf9* se pierde en las gónadas XX y se amplifica en las XY poco después de la expresión de *Sry*³⁹. La delección en *Fgf9* no impide la expresión inicial de *Sry* o *Sox9* en los precursores de las células de Sertoli, pero la expresión de *Sox9* es requisito previo para la expresión de *Fgf9* y, sin ella, la expresión de *Sox9* no puede mantenerse⁴⁰. *Fgf9* también parece reprimir activamente los genes que promueven la diferenciación ovárica, como el *Wnt4*³⁹.

Mientras que la diferenciación ovárica se considera desde hace mucho tiempo la vía «predeterminada» de la determinación del sexo (el resultado automático en ausencia del factor de determinación testicular), las pruebas recientes ponen en duda ese concepto tradicional. En la población murina, las mutaciones inactivadoras en genes como *Wnt4*^{39,41}, *Rspo1*⁴²⁻⁴⁴ y *Foxl2*⁴⁵⁻⁴⁷ dan como resultado la inversión sexual masculina XX parcial o completa, y las mutaciones activadoras en la β -catenina o *Dax1* generan inversión sexual femenina XY^{32,48,49}. Se necesita *Rspo1* para la expresión del *Wnt4*, y activa la β -catenina que, como *Foxl2*, reduce la expresión de *Sox9*²¹. *Dax1* actúa como regulador dominante negativo de transcripción de otros receptores nucleares, incluido SF1, y puede por lo tanto reprimir la expresión de *Sry*³². En conjunto, estas observaciones son un claro indicio de que el desarrollo ovárico es el resultado de la represión activa de uno o más genes en la trayectoria testicular, y no de un mecanismo de desarrollo predeterminado.

Actualmente se cree que tanto la diferenciación de los testículos como la de los ovarios requieren genes dominantes, entre ellos SRY, que induce el desarrollo testicular mediante la regulación incremental de SOX9, además de otros genes, principalmente WNT4 y RSP01, que se agrupan para estimular el desarrollo de los ovarios mediante la represión de dicha proteína. Este nuevo concepto considera que el destino final de la gónada bipotencial depende del equilibrio entre las fuerzas opuestas y el SRY como factor clave. En las gónadas XY, el SRY induce SOX9 y orienta la diferenciación hacia el desarrollo de los

testículos, mientras que en las gónadas XX que carecen de SRY se combinan otros genes para reprimir SOX9 y estimular el desarrollo ovárico^{21,50}.

Diferenciación sexual de las células germinativas

En los embriones humanos, las gónadas comienzan a desarrollarse durante la quinta semana de gestación en forma de protuberancias situadas sobre los conductos mesonefricos, conocidas como la cresta genital o gonadal. Estas células germinativas primordiales no emergen sino que migran hacia las gónadas en desarrollo, entre las semanas 4 y 6 de la gestación, y en el trayecto proliferan. Al menos en los ratones, su supervivencia durante la migración depende aparentemente de la interacción entre el receptor de superficie celular de la tirosina cinasa, *c-KIT*, y un ligando producido por los tejidos circundantes, llamado factor de células germinativas⁵¹. En esta etapa del desarrollo, las gónadas son idénticas en el macho y la hembra, indiferenciadas y bipotenciales, y capaces de diferenciarse como testículos o como ovarios en respuesta a las señales inductoras. Si bien las células germinativas no inducen el desarrollo gonadal, desempeñan un papel más activo en las mujeres que en los hombres. Ante la ausencia de células germinativas inducidas, genética o farmacológicamente, pueden desarrollarse cordones testiculares (el precursor embrionario de los túbulos seminíferos en los testículos adultos); pero en las mujeres, la diferenciación de los ovarios no se produce en absoluto^{52,53}; se agregan células somáticas que se deterioran y dejan sólo el tejido del estroma y, finalmente, una estría fibrosa. ***Una vez que aparecen las gónadas nacientes, las células germinativas se diferencian en masculinas (proespermatogonias) o femeninas (ovogonias) dependiendo del sexo de las células somáticas gonadales y las señales del entorno, en lugar del sexo cromosómico de las propias células germinativas.*** En las quimeras murinas XY/XX, las células germinativas primordiales XY pueden desarrollarse como ovogonias en los embriones femeninos, y las XX como proespermatogonias en los masculinos⁵⁴.

No se sabe aún con certeza si las moléculas señalizadoras que intervienen en la determinación del sexo de las células germinativas actúan en el desarrollo de los testículos para inhibir la meiosis o en el de los ovarios para inducirla, según sean esas moléculas señalizadoras, y si actúan directamente sobre las células germinativas o indirectamente a través de acciones en las células somáticas gonadales³¹. Algunos estudios murinos recientes, diseñados para identificar candidatos moleculares para la inducción o inhibición de la presunta meiosis, se han concentrado en el ácido retinoico que se produce en el mesonefros. Aunque el tratamiento con ácido retinoico induce células germinativas primordiales en los cultivos de explantes gonadales para expresar los genes marcadores de la meiosis *Stra8*, *Scp3* y *Dmc1*, las células germinativas de los explantes gonadales femeninos tratadas con un inhibidor del ácido retinoico continúan expresando *Oct4* (un marcador de células pluripotentes)⁵⁵. Además, las células de Sertoli, que rodean a las células germinativas en los cordones testiculares en desarrollo, expresan *Cyp26B1*, un gen que codifica una enzima (CYP26B1) que metaboliza el ácido retinoico⁵⁶. ***En conjunto, estas observaciones sugieren que las concentraciones locales de ácido retinoico pueden regular la diferenciación de las células germinativas en la gónada en desarrollo, cuando el ácido retinoico se esparce desde el mesonefros adyacente y actúa como factor inductor de la meiosis funcional en las células germinativas femeninas, y cuando la CYP26B1 producida por las células de Sertoli en los cordones testiculares en desarrollo actúa como factor inhibidor de la meiosis funcional en las células germinativas masculinas***¹⁰. Por otro lado, o además de, las células de Sertoli pueden secretar un factor inhibidor específico de la meiosis, del que el gen *Nanos2*, que se expresa exclusivamente en las células germinativas masculinas, podría ser uno de los objetivos secuencia abajo^{31,57}.

En los hombres, las células germinativas primordiales se incorporan en los cordones testiculares en desarrollo y entran en detención mitótica como proespermatogonio, pero reanudan la proliferación al poco de nacer. En las mujeres, las células germinativas primordiales (ovogonias) continúan proliferando por mitosis durante un período algo más prolongado, y alcanzan un máximo de 5 a 7 millones a las 20 semanas de gestación. Sin embargo, sólo algunas entran en meiosis y se convierten en ovocitos primarios, se detienen en el diploteno de la primera profase meiótica y terminan rodeadas por una capa única de células de la pregranulosa planas, formando los folículos primordiales. Las que no se incorporan en los folículos primordiales degeneran por apoptosis y, en el momento del nacimiento, sólo permanecen 1 a 2 millones de células germinativas, aproximadamente. Las señales de la muerte celular programada no se conocen con certeza, pero es probable que intervenga alguna forma de comunicación intercelular entre el ovocito primario y las células de la pregranulosa circundantes.

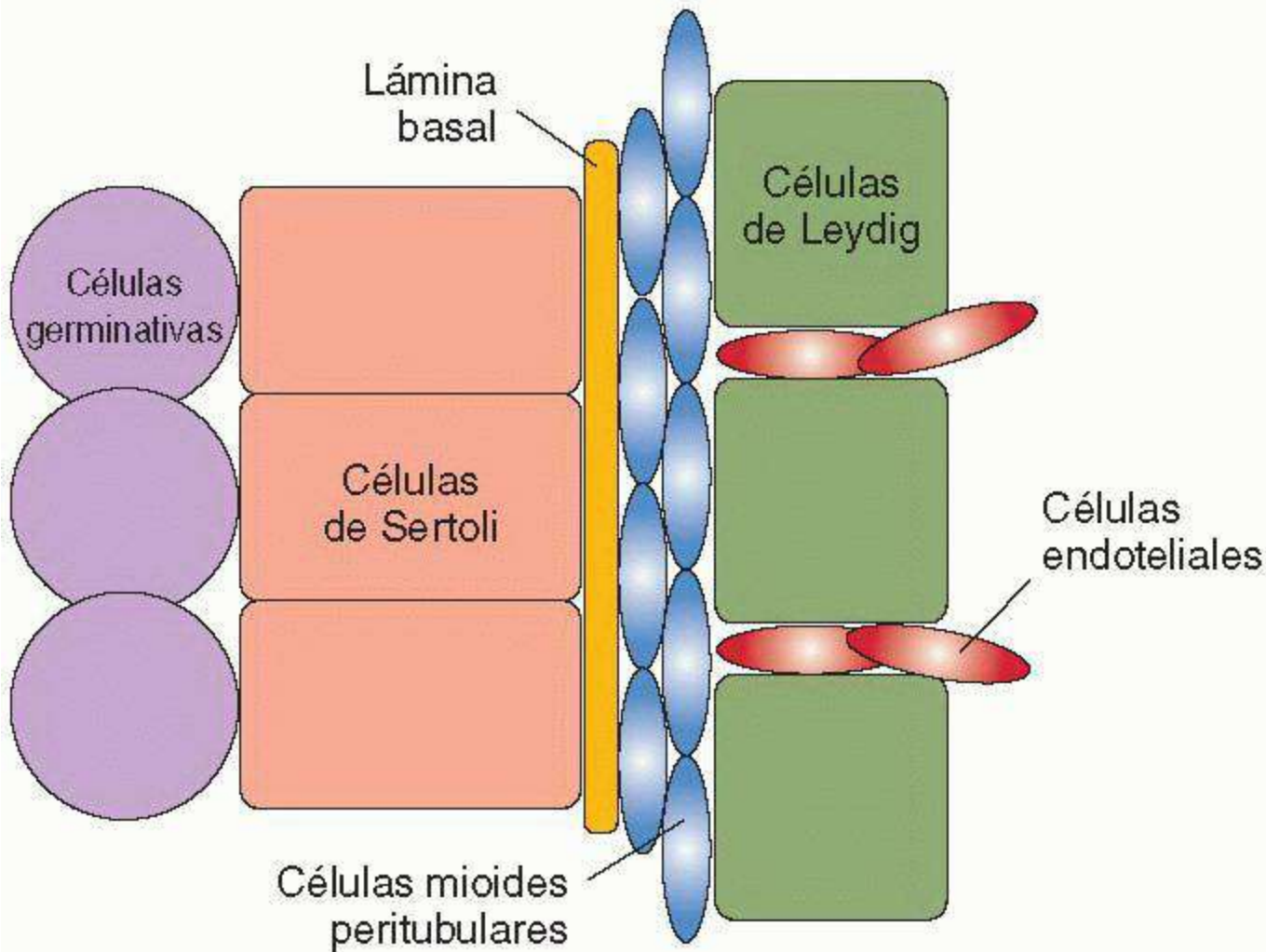
Mientras que las células germinativas masculinas proliferan continuamente, el dogma tradicional mantiene que las femeninas proliferan únicamente durante la embriogénesis y que, por lo tanto, las mujeres nacen con un número finito de folículos primordiales que se van agotando y no pueden reponerse. Sin embargo, este dogma ha sido cuestionado por estudios que sugieren que las células madre de la línea germinativa residen dentro de la médula y pueden volver a llenar el ovario con nuevos ovocitos^{58,59}, lo que ha desatado un intenso debate científico⁶⁰⁻⁶⁶ todavía en curso. Independientemente de si esto sucede normalmente o no, la demostración de que los ratones esterilizados por quimioterapia pueden tener descendencia a partir de trasplantes intraováricos de células madre de la línea germinativa, derivadas de ovarios neonatales o adultos, es un argumento de que dichas células madres residen en el ovario y que es posible la

ovogénesis posnatal⁶⁷.

Desarrollo y diferenciación testicular

El modelo actual de desarrollo y diferenciación testicular, basado principalmente en estudios murinos, proyecta una secuencia de acontecimientos que empieza con la formación de la cresta genital, inicialmente reconocida como un engrosamiento por debajo del epitelio celómico adyacente al conducto mesonéfrico. Las células germinativas primordiales migran hacia la cresta genital, junto con células epiteliales celómicas proliferativas que expresan *Sfl*. Una parte de las células epiteliales hijas expresa *Sry* para convertirse en precursores de las células de Sertoli, el primer tipo celular que se diferencia y el único en el desarrollo testicular que expresa *Sry*. El subconjunto de células somáticas que expresa *Sry* comienza inmediatamente a expresar también *Sox9*, un marcador fiable para el desarrollo de las células de Sertoli. A su vez, los precursores de las células de Sertoli *Sox9*-positivas secretan otras moléculas señalizadoras paracrinas como *Fgf9* y prostaglandina D_2 (PGD_2), que también desempeñan importantes papeles en la diferenciación testicular. La *Fgf9* refuerza la expresión de *Sox9* e induce la proliferación de las células circundantes, aumentando de ese modo la generación de precursores de las células de soporte capaces de expresar *Sry*. La PGD_2 puede inducir incluso células *Sry*-negativas para expresar *Sox9* y para diferenciarse en células de Sertoli³⁴. En conjunto, *Fgf9* y PGD_2 ayudan a mantener las concentraciones de *Sox9* y a asegurar un número suficiente de células de Sertoli para formar los testículos. Una vez que la cantidad de células *Sox9*-positivas alcanza un umbral crítico, la *Sox9* reprime la expresión de *Sry*.

Bajo el control del gen *Sry*, las células de Sertoli también secretan un factor que induce la migración celular desde el conducto mesonéfrico adyacente. Los testículos en desarrollo aumentan de tamaño rápidamente con la entrada de las células migratorias, que se diferencian en células endoteliales y de Leydig una vez que entran en la gónada en desarrollo¹⁰. Las células mioides peritubulares específicas masculinas se diferencian aparentemente a partir de células que ya están en el interior de la gónada, aplanando y rodeando agregados de células de Sertoli que se organizan en capas alrededor de las agrupaciones de células germinativas primordiales⁵⁰. Las células mioides peritubulares ayudan así a formar los cordones testiculares, y posteriormente a promover el movimiento de los espermatozoides a través de los túbulos seminíferos en los testículos adultos. En conjunto, las células de Sertoli y las células mioides peritubulares inducen el desarrollo de una lámina basal entre ellas, separando los cordones testiculares del tejido intersticial. Las células de Leydig esteroidogénicas se diferencian en el intersticio, muy próximas a los vasos sanguíneos en desarrollo que derivan de los precursores de las células endoteliales. La migración celular endotelial desde el conducto mesonéfrico es específica del varón y necesaria para el desarrollo de una red arterial que se extiende a través del intersticio, pero no en los cordones testiculares⁵⁰.



Herramientas de imágenes

Desarrollo y diferenciación de los ovarios

En las mujeres que carecen de un cromosoma Y y *SRY*, la gónada bipotencial empieza a diferenciarse en un ovario aproximadamente 2 semanas después del inicio del desarrollo testicular en el hombre. **La diferenciación ovárica normal necesita la presencia de células germinativas; en su ausencia, las células somáticas gonadales no pueden diferenciarse, lo que indica la existencia de alguna forma de comunicación entre ambos tipos de células**⁵³. Los genes *Wnt4* y *Rspo1* desempeñan un papel importante en la diferenciación ovárica; los ratones XX con deleciones programadas en cualquiera de ellos desarrollan gónadas hermafroditas que contienen cordones sexuales y células de Leydig funcionales⁴³. La expresión de *Wnt4* es específicamente femenina, inhibe la migración de las células mesonéfricas, ya que se produce en los testículos en desarrollo y depende de *Rspo1*^{41,43}. *Rspo1* es activado específicamente en las células somáticas XX desde las primeras etapas de diferenciación gonadal y codifica una proteína secretada que, al igual que *Wnt4*, activa la vía de señalización de la β -catenina en las células somáticas, lo que causa una pérdida de adhesión célula a célula entre las células germinativas femeninas, que es, a su vez, un requisito previo para que puedan entrar en meiosis⁴³. En consecuencia, de forma directa o indirecta, *Rspo1* regula las células germinativas femeninas y la diferenciación ovárica al promover los acontecimientos necesarios para el inicio de la meiosis, inhibir la migración de las células mesonéfricas mediante la expresión de *Wnt4* y reducir la expresión de *Sox9*, que rige la diferenciación testicular. **De ese modo, mientras que la diferenciación testicular está dirigida por células somáticas, la diferenciación ovárica requiere la comunicación entre las células somáticas y las germinativas**⁶⁸.

De forma gradual, el ovario en desarrollo se estructura en una corteza externa y una región medular interna, que al final entra en regresión y deja atrás un nido compacto de túbulos vestigiales y células de Leydig en la región hilar, conocida como red ovárica. A las 20 semanas de gestación, el ovario alcanza una compartimentación madura, que consiste en una corteza activa que contiene folículos que muestran etapas iniciales de maduración y atresia, y un estroma en desarrollo. En el interior de la corteza, los folículos primordiales están separados de las células somáticas por una membrana basal que los rodea. En algunos folículos primordiales, las células de la pregranulosa se tornan cúbicas y proliferan, el ovocito aumenta de tamaño y produce una zona pelúcida (una matriz glucoproteica extracelular depositada entre el ovocito y las células de la granulosa), y se desarrolla una capa circundante de células de la teca. Las restantes permanecen quiescentes durante algún tiempo.

Los eventos moleculares que regulan la formación del folículo primordial y estimulan o inhiben la iniciación del desarrollo folicular no se conocen con detalle, pero parece que en ellos intervienen diversos factores, todos producidos y regulados localmente, entre ellos algunos miembros de la superfamilia de proteínas del factor de crecimiento transformador β (TGF- β) y otras familias de factores tróficos llamadas neurotrofinas. Las activinas, las inhibinas, la hormona antimülleriana (AMH) y las proteínas morfogénicas óseas (BMP) son miembros de la familia de proteínas del TGF- β . Las activinas promueven y las inhibinas retrasan el desarrollo de los folículos primordiales, y sus concentraciones locales relativas en el ovario fetal durante el tiempo de formación del folículo pueden determinar el tamaño del conjunto folicular ovárico⁶⁹. La AMH parece ser un importante inhibidor del crecimiento del folículo primordial, y las BMP ejercen el efecto opuesto⁶⁹. Las neurotrofinas y sus receptores son esenciales para la diferenciación y supervivencia de varias poblaciones neuronales en el sistema nervioso central y el periférico, pero su presencia en el ovario en desarrollo sugiere que también desempeñan un papel en el desarrollo ovárico. Se han identificado cuatro neurotrofinas en los mamíferos, entre ellas el factor de crecimiento nervioso (NGF), el factor neurótrofo derivado del encéfalo (BDNF), la neurotrofina 3 (NT-3) y la neurotrofina 4/5 (NT-4/5), todos los cuales ejercen sus acciones a través de la unión a receptores tirosina cinasa transmembrana de gran afinidad, codificados por miembros de la familia de protooncogenes *trk* (NGF a TrkA, BDNF y NT-4/5 a TrkB, y NT-3 a TrkC)⁷⁰. Las observaciones realizadas en ratones que carecen de NGF y de TrkA indican que el NGF estimula la proliferación de las células mesenquimatosas ováricas durante las etapas iniciales de la formación folicular, y promueve la diferenciación y síntesis de receptores de FSH en las células de la granulosa. Algunos experimentos similares con ratones sin TrkB sugieren que la señalización de este receptor es necesaria para la supervivencia del ovocito después de la formación folicular y para el desarrollo folicular preantral⁷⁰. Los mecanismos de señalización específicos que median los efectos de las activinas, inhibinas, BMP y neurotrofinas no han sido aún determinados.

Otros factores paracrinos median en una comunicación bidireccional entre los ovocitos y las células de la granulosa que los rodean. Los ovocitos están relacionados con su corona de células de la granulosa a través de uniones intercelulares comunicantes que permiten el paso de moléculas pequeñas, como iones (p. ej., calcio), metabolitos (p. ej., piruvato, ácidos nucleicos, inositol), aminoácidos (p. ej., L-alanina), colesterol y moléculas de señalización intracelular (p. ej., monofosfato de adenosina cíclico, AMPc), entre los ovocitos y las células de la granulosa. En los ratones, las deleciones específicas de proteínas de uniones intercelulares comunicantes (conocidas como conexinas) alteran el desarrollo folicular y del ovocito⁶⁸. Los ovocitos no pueden utilizar la glucosa como fuente de energía para respaldar la maduración meiótica, no pueden transportar determinados aminoácidos, y carecen tanto de las enzimas necesarias para la síntesis del colesterol como de los receptores para su captación desde las fuentes transportadoras. En consecuencia, los ovocitos dependen de las células de la granulosa adyacentes para metabolizar la glucosa en un sustrato energético utilizable, como el piruvato, para transportar los aminoácidos esenciales como la L-alanina, y para la fotosíntesis y transferencia del colesterol⁷¹. ***Para satisfacer sus necesidades, los ovocitos estimulan la glucólisis, el transporte de aminoácidos y la síntesis de colesterol en las células de la granulosa mediante señales paracrinas y yuxtacrinas que promueven la expresión de los transcritos que intervienen en estos procesos metabólicos, al menos en algunas especies***⁷¹. Las moléculas de señalización candidatas incluyen miembros estrechamente relacionados de la familia de TGF- β , el factor de diferenciación del crecimiento 9 (GDF9) y la BMP15; ambos se expresan sólidamente en los ovocitos y su aparición es esencial para el desarrollo normal de los folículos ováricos en especies de mamíferos⁷².

Desarrollo y diferenciación de los conductos genitales

Caspar Wolff describió el mesonefros en 1759 en su tesis doctoral, a los 26 años de edad⁷³. Estas estructuras pares recibieron el nombre de cuerpos de Wolff (mesonefros) por el embriólogo del siglo XIX Rathke, en reconocimiento del descubrimiento y la descripción iniciales realizadas por Wolff. Johannes Müller, un fisiólogo alemán, describió la embriología de los órganos genitales en 1830. Los conductos paramesonéfricos recibieron su nombre, no por sus contribuciones originales sino en reconocimiento a la capacidad de sintetizar las publicaciones existentes en un concepto coherente.

Los conductos mesonéfricos (de Wolff) y paramesonéfricos (de Müller) son tejidos primordiales independientes que coexisten temporalmente en todos los embriones durante el período de desarrollo bisexual (hasta las 8 semanas). Después, normalmente persiste sólo uno de ellos, que da lugar a los conductos y glándulas especializados, mientras que el otro desaparece, dejando tan sólo vestigios no funcionales. ***El conducto mesonéfrico se desarrolla primero, y se diferencia en epidídimo, conducto deferente y vesículas seminales en los hombres, pero en las mujeres desaparece. El conducto paramesonéfrico se desarrolla más tarde, incluso después de iniciarse la determinación sexual, y se diferencia en trompas, útero y parte superior de la vagina en las mujeres, pero en los hombres desaparece.***

El control hormonal de la diferenciación y el desarrollo de los conductos genitales fue establecido por los clásicos experimentos de Alfred Jost⁷⁴. Sus estudios, verdaderos hitos, demostraron que las hormonas producidas por los testículos son las que rigen la diferenciación sexual de los genitales internos y externos en el hombre. Mientras que la testosterona estabiliza y promueve el desarrollo de los conductos de Wolff, la AMH dirige la regresión del sistema mülleriano. En las mujeres, los conductos de Wolff desaparecen, en ausencia de testosterona, mientras que los paramesonéfricos o de Müller se desarrollan completamente en ausencia de la AMH. Aunque no se ha

definido claramente, los conocimientos actuales de los mecanismos moleculares implicados avanza sin pausa.

Desarrollo de los conductos mesonéfricos (de Wolff)

La testosterona es secretada por los testículos fetales poco después de la formación de las células de Leydig (a las 8 semanas de gestación) y se eleva rápidamente hasta alcanzar concentraciones máximas entre las semanas 15 y 18. La testosterona fetal estimula el desarrollo del sistema del conducto mesonéfrico, del que derivan el epidídimo, el conducto deferente y las vesículas seminales. Las concentraciones de testosterona en el feto varón se relacionan con el desarrollo de las células de Leydig, el peso gonadal total, la actividad de la 3β -hidroxiesteroide deshidrogenasa y las concentraciones de gonadotropina coriónica humana (GCh). A medida que disminuyen las concentraciones maternas de GCh, a partir de las 20 semanas de gestación aproximadamente, la secreción de testosterona por las células de Leydig queda bajo el control de la lutropina (LH) hipofisaria fetal. Si no existe LH, como sucede en los varones con anencefalia y otras formas de insuficiencia adenohipofisaria congénita, las células de Leydig se reducen al mínimo, y los genitales internos y externos no se desarrollan completamente⁷⁵.

La testosterona puede llegar al conducto mesonéfrico en desarrollo a través de la circulación fetal sistémica, pero las acciones paracrinas de la testosterona producida en las células de Leydig próximas son más importantes para la estabilización y diferenciación de dicho conducto. ***Las elevadas concentraciones locales de testosterona estimulan el conducto mesonéfrico homolateral, que se diferencia en el epidídimo, el conducto deferente y las vesículas seminales. La diferenciación del sistema de conductos procede, por lo tanto, según la naturaleza de la gónada adyacente.*** Se necesitan concentraciones elevadas de testosterona porque el conducto no tiene la capacidad de convertir la testosterona en dihidrotestosterona (DHT)⁷⁶. En los roedores, el desarrollo mesonéfrico puede inducirse en los embriones femeninos mediante tratamiento con andrógenos exógenos, pero sólo hasta cierto límite⁷⁷, porque el tratamiento no puede alcanzar ni mantener las altas concentraciones locales necesarias para inducir la diferenciación del conducto. Por este motivo, tampoco se desarrollan los conductos mesonéfricos en los fetos femeninos expuestos a un exceso de andrógenos suprarrenales exógenos, como sucede en la hiperplasia suprarrenal congénita clásica, o de andrógenos derivados de la madre, como en las mujeres que presentan un luteoma durante el embarazo. La testosterona actúa fijando los receptores de andrógenos al conducto mesonéfrico, los cuales se observan tanto en los varones como en las mujeres, pero la producción femenina de andrógenos no alcanza los niveles necesarios para promover la diferenciación de los conductos⁷⁷.

El par de conductos de Wolf se originan en la cresta urogenital durante la embriogénesis, se extienden en toda su longitud y terminan en la cloaca. Se forman por una reorganización de células mesenquimatosas más que por proliferación celular⁷⁸. Las señales reguladoras que participan no han sido determinadas, pero los resultados de distintos estudios realizados en ratones con deleciones programadas de genes candidatos implican a varios factores de transcripción, entre ellos Pax2, Lim1 y Emx2. Todos se expresan en las condensaciones mesenquimatosas antes de la formación de los conductos, y responden a señales opuestas desde el mesodermo adyacente y el ectodermo suprayacente, que parecen limitar su expresión en el área específica del mesodermo donde emergen los conductos⁷⁸. Junto al eje de los conductos mesonéfricos en formación se desarrolla una serie de túbulos más pequeños. Los más anteriores se fusionan con el conducto mesonéfrico y se convierten en los precursores de los conductos eferentes, que conectan finalmente los testículos al epidídimo; los túbulos caudales o más posteriores entran en regresión. Los seres humanos presentan conductillos eferentes paralelos que forman conexiones múltiples con la cabeza del epidídimo.

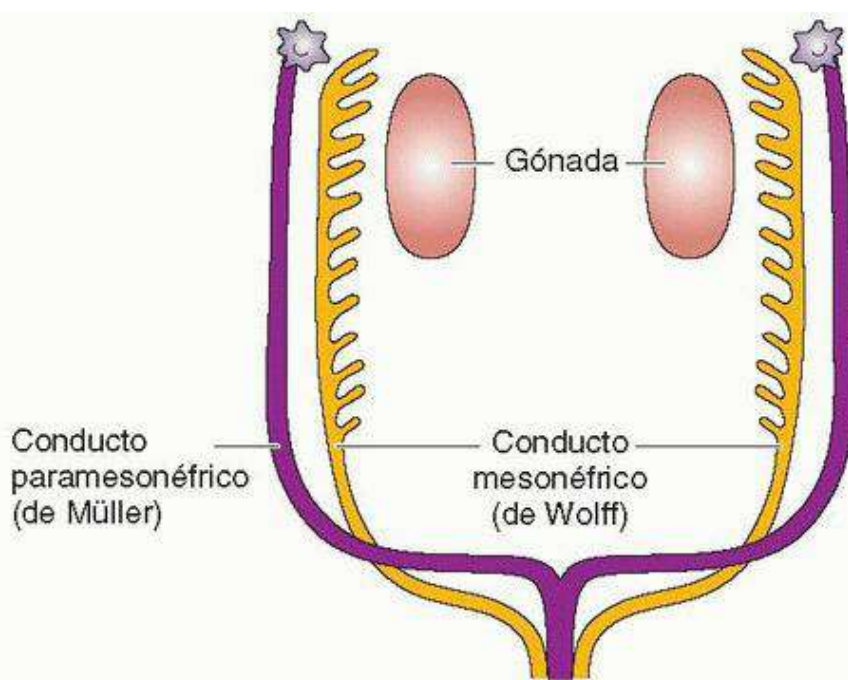
Gradualmente, los conductos mesonéfricos rectos se estiran y enroscan a causa de la proliferación de células epiteliales, estimulados por la testosterona transportada desde los testículos a través de la luz del conducto, así como también por los factores de crecimiento (p. ej., factor de crecimiento epidérmico, EGF, factor de crecimiento fibroblástico básico, bFGF), que también se encuentran en concentraciones elevadas en el líquido de la luz^{79,80}. La estructura del epidídimo en desarrollo se torna cada vez más compleja. La elongación y el enroscamiento tridimensional se inician en el extremo más cercano de los testículos (la cabeza), y progresan distalmente, salvo en el extremo inferior del conducto, que permanece recto y al final da lugar al conducto deferente. No se conocen con certeza los factores que estimulan o controlan el enroscamiento del conducto, pero podrían consistir en una combinación de señales regionales del mesénquima circundante, los «puntos candentes» focales de crecimiento de células epiteliales y las limitaciones físicas de espacio⁷⁸. La expresión específica por región de genes HOX (homeosecuencia), reguladores de la transcripción de esa sucesión de pautas, parece ser importante para la diferenciación del conducto en sus segmentos distintivos desde el punto de vista morfológico y funcional (regiones de la cabeza, el cuerpo y la cola). Por ejemplo, *Hoxa10* y *Hoxa11* parecen actuar distalmente para definir los límites entre el epidídimo y el conducto deferente⁸¹. Otros genes HOX parecen conducir a la diferenciación de la vesícula seminal (derivada del conducto mesonéfrico posterior) y la próstata (derivada del seno urogenital)⁸². Las pruebas existentes sugieren que los genes HOX podrían actuar controlando la expresión de otros factores morfogénicos como la inhibina beta A, cuya mayor expresión se produce en la región de la cabeza más enroscada y, en menor grado, en el mesénquima que rodea las regiones más distales del conducto⁸³. Los factores de crecimiento que se encuentran en el líquido testicular también parecen desempeñar un papel importante en la diferenciación celular a lo largo del epidídimo⁸⁴.

La extraordinaria longitud del epidídimo, aproximadamente 6 m en la especie humana, refleja su importancia funcional. **Cuando los espermatozoides dejan los testículos, son funcionalmente inmaduros y carecen de movilidad completa y de capacidad para reconocer y fecundar al ovocito.** La madurez y esas funciones las adquieren a su paso por el epidídimo, donde sufren cambios físicos y bioquímicos en un entorno luminal cambiante regulado por un epitelio del epidídimo específico de la región. El conducto deferente se distingue del epidídimo por su estructura y su función. Se origina en su extremo inferior, donde se almacenan los espermatozoides, y termina en el conducto eyaculador, que se une a la uretra. Está rodeado por capas de músculo liso que se contraen en respuesta a la estimulación nerviosa simpática, lo que impulsa a los espermatozoides a través de su interior hacia el conducto eyaculador (formado por la unión del conducto deferente y el de la vesícula seminal), desde donde pasan finalmente a la uretra.

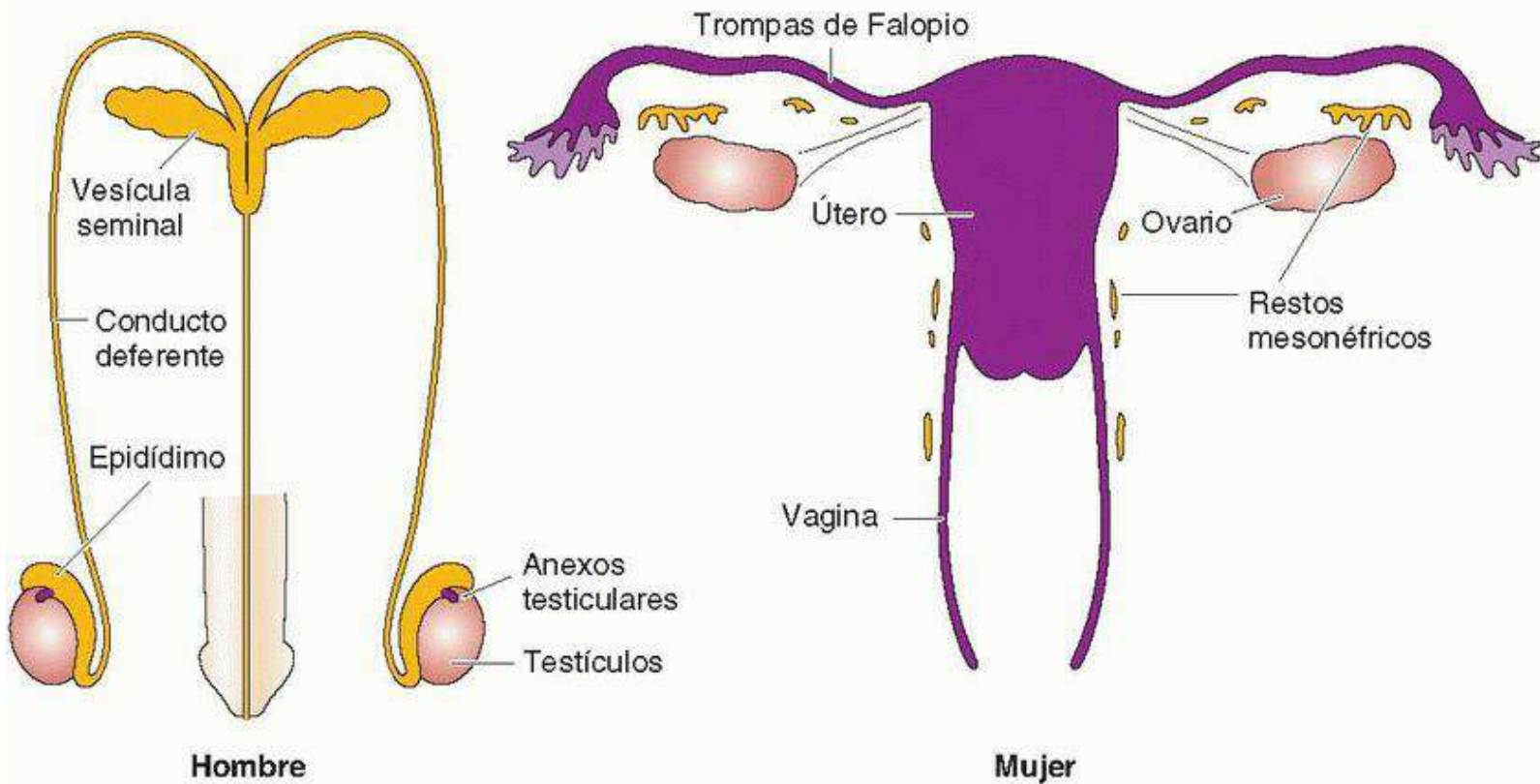
Desarrollo y regresión de los conductos paramesonéfricos (de Müller)

Los conductos paramesonéfricos tienen su origen en la invaginación del epitelio celómico, que avanza hasta alcanzar los conductos mesonéfricos mediante proliferación celular a lo largo de estos últimos, hasta alcanzar los senos urogenitales con los que se fusionan⁸⁵. Los conductos mesonéfricos no contribuyen directamente a la formación de los conductos paramesonéfricos, pero son esenciales para su desarrollo normal porque actúan como guía o plantilla de migración⁸⁶. **Si los conductos mesonéfricos no se forman correctamente, tampoco se desarrollan los paramesonéfricos. En consecuencia, todas las anomalías del sistema renal están estrechamente asociadas a alteraciones en el desarrollo de las trompas, el útero y la parte superior de la vagina.**

El desarrollo de los conductos paramesonéfricos o de Müller puede separarse en tres fases, cada una de ellas controlada por distintos genes, como lo han demostrado algunos análisis detallados de ratones mutantes. La selección de las células en el epitelio celómico que se convertirán en los conductos paramesonéfricos está controlada por *Lim1*, que codifica una proteína también involucrada en la formación de los conductos mesonéfricos⁸⁷. La expresión de *Wnt4* y otros genes de la familia *Wnt* (*Wnt7a*, *Wnt9b*) es aparentemente necesaria para la invaginación epitelial⁸⁵. El gen *Pax2* es necesario para la elongación del conducto⁸⁸ y, junto con *Pax8*, también para la diferenciación del conducto en útero y vagina⁸⁹. De forma directa o indirecta, hay otros genes como los receptores codificadores del ácido retinoico que también participan en el desarrollo del conducto paramesonéfrico; en los ratones con deleciones programadas de estos receptores no se ha observado el desarrollo de los conductos paramesonéfricos ni la diferenciación de las distintas partes que los componen⁹⁰.



Indiferenciado



Hombre

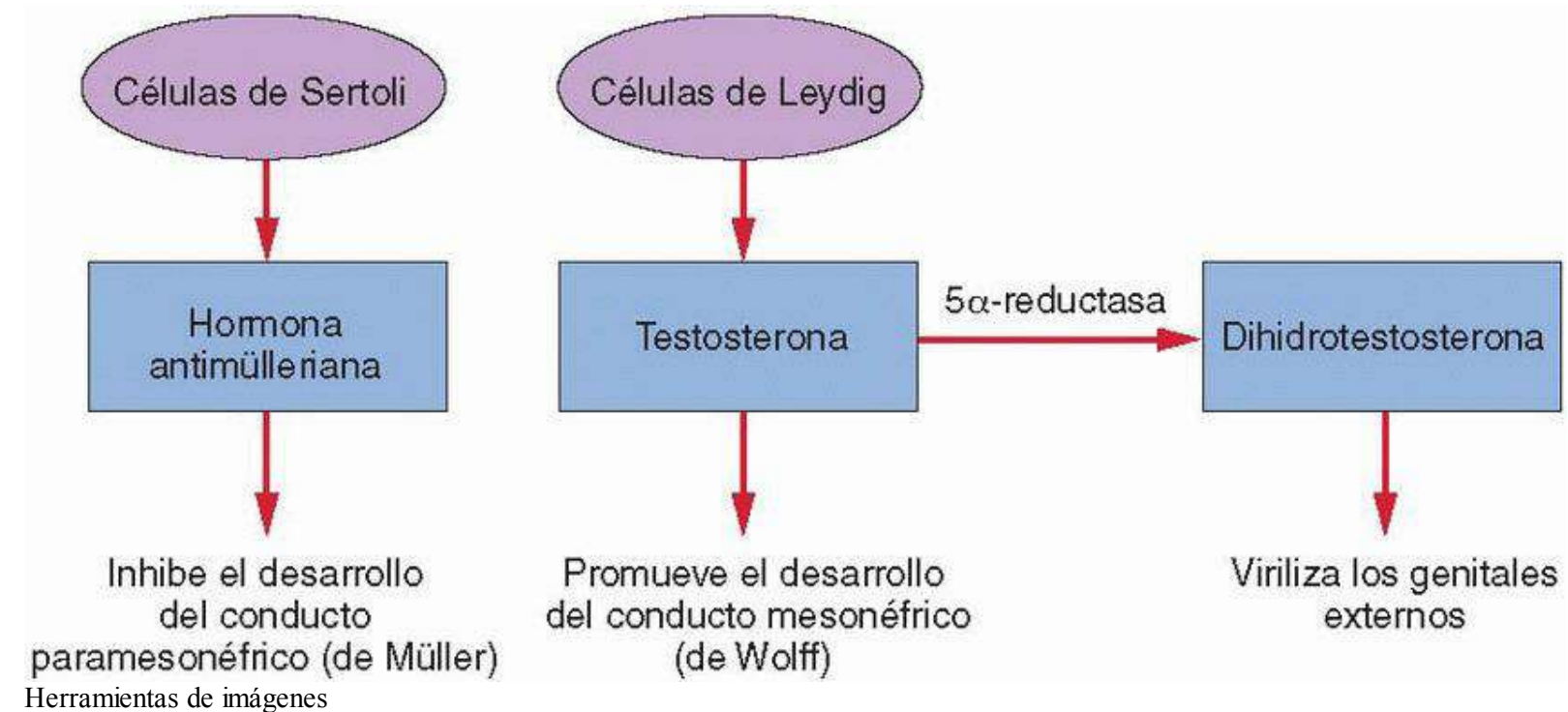
Mujer

Herramientas de imágenes

La AMH es un miembro de la superfamilia del TGF- β , una familia de factores de crecimiento y de diferenciación que incluyen la inhibina y la activina^{91,92}. El gen codificador de la AMH se encuentra en el brazo corto del cromosoma 19 (19p13.3). Al igual que otros miembros de la superfamilia TGF- β , la señalización de la AMH está mediada por un receptor heterodímero que consta de un receptor de serina/treonina cinasa de tipo I y de tipo II; la parte de tipo II interviene en la especificidad del ligando y la de tipo I activa la cascada de señalización hacia 3'. El receptor de tipo II específico que une la AMH, llamado AMHR2, se ha aislado en varias especies de mamíferos; en la humana, el gen que codifica el AMHR2 está localizado en el cromosoma 12 (12q13). Tres receptores de tipo I diferentes se han relacionado con la señalización de la AMH: ALK2, ALK3 y ALK6; los más importantes, aparentemente, son ALK2 y ALK3, porque la expresión reducida o la delección de cualquiera de los dos altera la regresión del conducto paramesonérfico⁸⁵. **La expresión del gen AMH es inducida por SOX9 en las células de Sertoli poco después de la diferenciación testicular, y causa la**

regresión homolateral de los conductos paramesonéfricos a las 8 semanas de gestación, antes de la aparición de la testosterona y la estimulación de dichos conductos⁹³. La inactivación de las mutaciones de AMH o AMHR2 en los varones produce la persistencia de los conductos paramesonéfricos en los hombres⁹⁴.

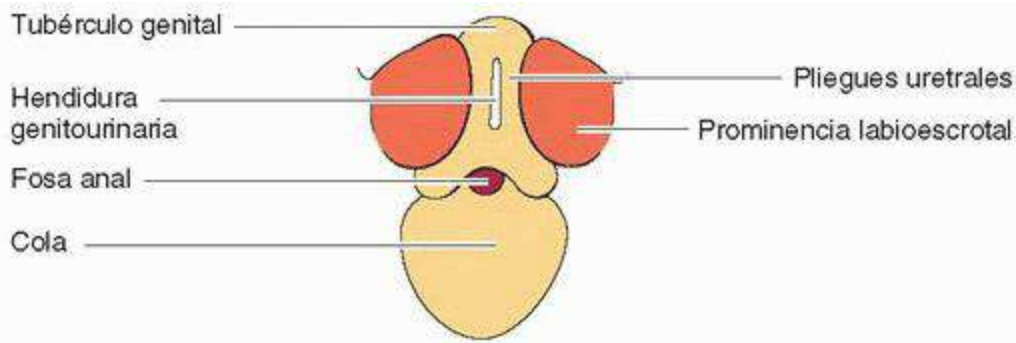
En el proceso de regresión de los conductos mesonéfricos intervienen diversos genes, pero los estudios realizados con ratones indican que *Wt1* y *Wnt7a* son los que desempeñan los papeles clave. La señalización de la AMH induce a las células epiteliales celómicas que expresan *Wt1*, *Amhr2* y *Alk3* a migrar y rodear el conducto paramesofrénico, transformándose en el proceso en células mesenquimatosas^{95,96}. La expresión de *Wnt7a* en el mesoepitelio del conducto paramesonéfrico promueve la secreción de una molécula de señalización (*Wnt7a*) que activa la *Amhr2* en las células mesenquimatosas vecinas a través de *Wt1*, que se une al promotor *Amhr2* y lo activa⁸⁵. Al mismo tiempo, la expresión del gen de la β -catenina aumenta en las células mesenquimatosas que rodean al conducto, y la acumulación de la β -catenina se acompaña de un aumento de la apoptosis en el epitelio del conducto paramesonéfrico^{95,96}. No se sabe aún con certeza si la actividad de la β -catenina dependiente de Wnt es necesaria para inducir la expresión de *Amhr2* o si actúa desactivando gradualmente la señalización de la AMH, o ambas cosas. Independientemente de ello, en el proceso de regresión del conducto paramesonéfrico parece intervenir tanto la apoptosis como la transición de las células epiteliales ductales a células mesenquimatosas⁸⁵. La metaloproteinasa de la matriz MMP2 también desempeña un papel como mediadora en la destrucción de la matriz extracelular; las pruebas disponibles indican que la actividad de la MMP2 también depende de la AMH, aunque aún no se ha establecido el mecanismo⁹⁷.



Desarrollo de los genitales externos

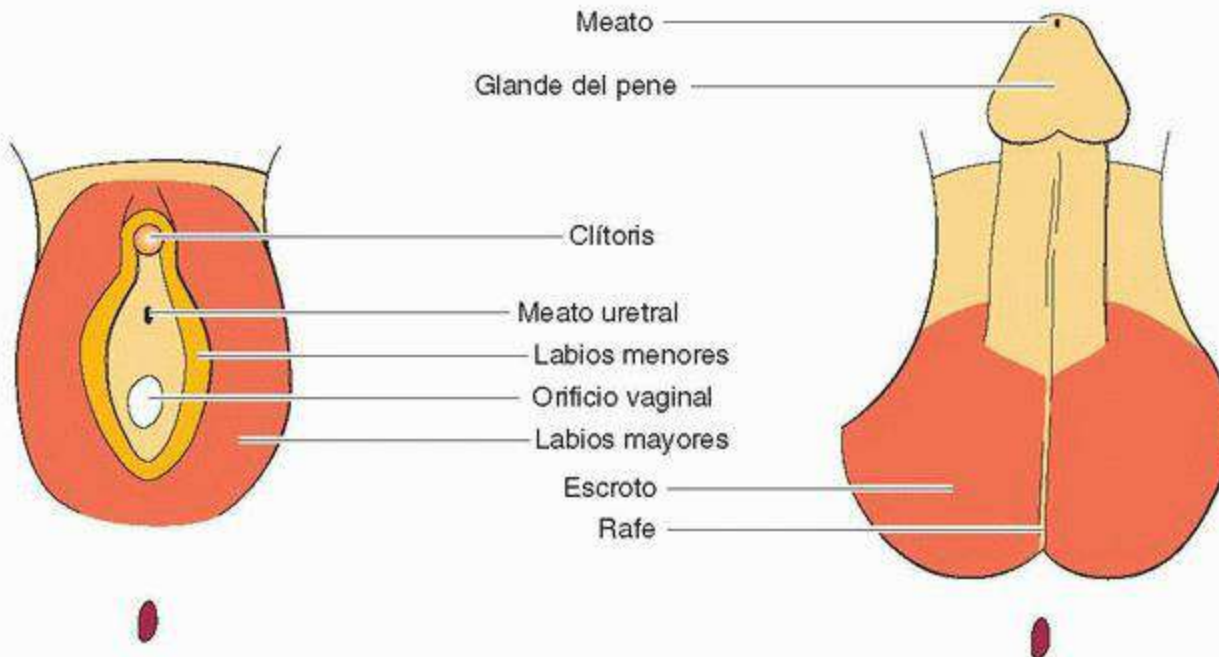
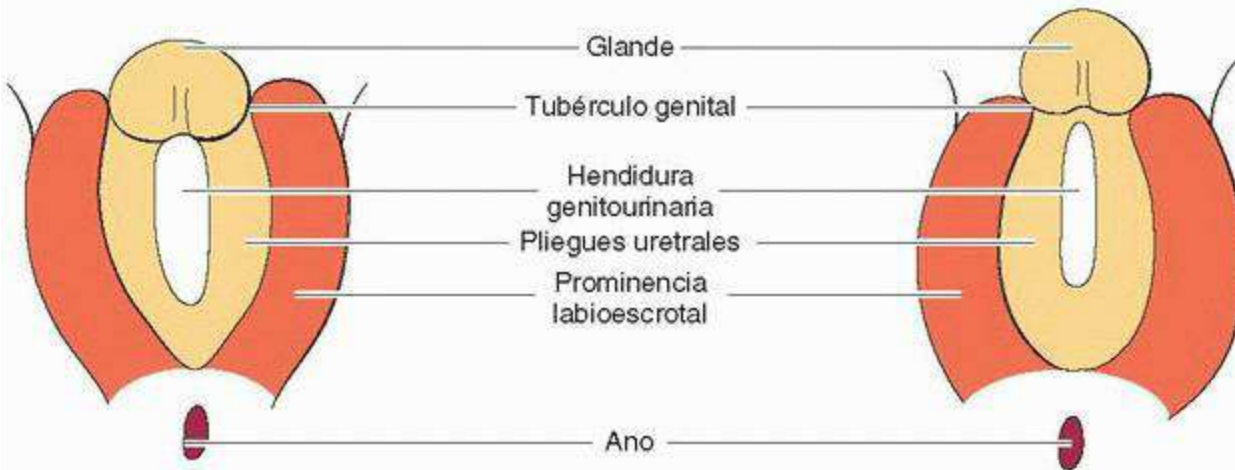
En el estadio bipotencial, que persiste hasta las 9 semanas de gestación, los genitales externos consisten en un tubérculo genital, un seno urogenital, y pliegues o prominencias labioescrotales laterales. A diferencia de los genitales internos, caracterizados por la coexistencia inicial de ambos sistemas de conductos, los genitales externos son primordios neutros capaces de convertirse en estructuras masculinas o femeninas, dependiendo de las señales de las hormonas esteroideas gonadales.

En el hombre, las células de Leydig de los testículos fetales comienzan a secretar testosterona a las 8-9 semanas de gestación, y la virilización de los genitales externos empieza 1 semana más tarde, aproximadamente a las 10 semanas. **El tubérculo genital crece y forma el pene, los bordes del seno urogenital se fusionan para formar la uretra peniana, y los pliegues labioescrotales se fusionan para formar el escroto.** El proceso se completa, típicamente, entre las 12 y las 14 semanas de gestación. A partir de aquí, el cambio principal reside en el crecimiento y la longitud del pene. El desarrollo completo de los genitales externos y la diferenciación de la próstata necesita que la testosterona se convierta en dihidrotestosterona (DHT), mediante la acción de la enzima intracelular 5α -reductasa. El tubérculo genital y las prominencias labioescrotales exhiben una alta sensibilidad a la DHT, dada su abundancia de receptores androgénicos y actividad de la 5α -reductasa.



Mujer

Hombre



Herramientas de imágenes

En las mujeres, y en los varones con anomalías en la síntesis o la acción de los andrógenos, el primordio genital externo no se viriliza. *El tubérculo genital se mantiene pequeño y se transforma en el clítoris, los márgenes del seno urogenital permanecen abiertos y forman los labios menores, los pliegues labioescrotales forman los labios mayores, y el seno urogenital se convierte en la parte inferior de la vagina y la uretra.*

En las mujeres, la exposición anormal a los andrógenos entre las semanas 9 y 14 de la gestación provoca distintos grados de

masculinización, como la hipertrofia del clítoris y la fusión labial. En los hombres, si no se logra una actividad suficiente de los andrógenos durante el mismo intervalo crítico se produce la masculinización incompleta de los genitales, lo que genera un falo pequeño, hipospadias o defectos en el escroto. ***En ambos sexos, dado que los genitales externos comparten un origen común, las ambigüedades que se observan en ellos provienen de las anomalías en la actividad de los andrógenos, que en el caso de las mujeres es excesiva y en el de los hombres, insuficiente.***

Diferenciación sexual del sistema nervioso central

Los datos experimentales de estudios realizados en roedores y primates no humanos sugieren firmemente que el entorno hormonal del feto no sólo conduce a la diferenciación sexual de los genitales, sino también del sistema nervioso central (SNC). El tratamiento con testosterona durante el desarrollo inicial incrementa la conducta reproductora y otras conductas más comunes en los varones y las reduce en las mujeres. Estas observaciones sugieren que la testosterona y sus metabolitos desempeñan un papel en el desarrollo cerebral y la organización neuronal^{98,99}.

La mayor parte de los conocimientos actuales sobre la influencia inicial de la testosterona en el cerebro y en la conducta de los seres humanos deriva de trastornos clínicos asociados a anomalías en la producción hormonal durante los primeros años de vida, como la hiperplasia suprarrenal congénita (HSC). En los fetos masculinos con HSC clásica, el desarrollo sexual se produce normalmente, pero en los femeninos, la testosterona está considerablemente elevada y causa la virilización de los genitales externos (hipertrofia del clítoris y fusión de los labios). ***Algunos estudios realizados en niñas con HSC indican que la mayor exposición prenatal a los andrógenos afecta también a sus cerebros y a su conducta.*** En comparación con controles emparejados por sexo y edad o con familiares femeninas no afectadas de edades similares, los juguetes preferidos (vehículos, armas) y las conductas de juego (juegos bruscos, activos) son más habituales en los niños que en las niñas en proporción a la gravedad del trastorno^{4,100,101}. Las niñas con HSC clásica también muestran más agresividad física y mayor destreza espacial¹⁰²⁻¹⁰⁴. Aunque no se ha estudiado en igual medida, también hay pruebas que indican que la exposición prenatal a los andrógenos puede influir en la orientación sexual. Si bien la mayoría de las mujeres con HSC clásica son heterosexuales, el grupo en sí presenta más probabilidades de mostrar orientación homosexual o bisexual; el efecto es más pronunciado en las mujeres que padecen la variedad de HSC grave con pérdida de sal que en las que padecen la condición sólo virilizante y más leve¹⁰⁵. Otros estudios que indican una importante relación lineal entre las conductas de la infancia y las concentraciones de testosterona en el suero materno o el líquido amniótico durante el embarazo sugieren que incluso las variaciones normales en la exposición prenatal a los andrógenos puede tener un impacto en la conducta, tanto en los varones como en las mujeres^{106,107}.

Se supone que las consecuencias conductuales de las variaciones en la exposición prenatal a los andrógenos reflejan cambios en el desarrollo y la organización neuronal. En los roedores, una zona de la región hipotalámica/preóptica anterior, conocida como el núcleo sexualmente dimórfico de la región preóptica, es sustancialmente más grande en los machos que en las hembras, y el tratamiento con andrógenos aumenta su tamaño en las segundas⁹⁸. Aunque no se ha identificado una región sexualmente dimórfica específica y comparable en el encéfalo humano, hay ciertas pruebas, procedentes de estudios en mujeres con HSC clásica utilizando RM funcional, que sugieren que la exposición prenatal a los andrógenos puede «masculinizar» ciertas regiones del encéfalo como las amígdalas, que participan en la regulación de las emociones y la agresividad¹⁰⁸. Las variaciones de la programación hormonal fetal pueden contribuir, por lo tanto, al espectro de conductas psicosexuales que se observan en los seres humanos. Además, el papel del sexo está influenciado fuertemente por el sexo del crecimiento y por interacciones sociales basadas en el aspecto genital y las características sexuales secundarias.

1.º trimestre

2.º trimestre

3.º trimestre

Desarrollo femenino

Migración de las células germinativas

Desarrollo de los genitales externos

Degeneración de los conductos de Wolff

Folículos ováricos

Desarrollo del útero

Desarrollo de la vagina

Desarrollo masculino

Migración de las células germinativas

Cordones espermáticos

Desarrollo de las células de Leydig

Síntesis de la testosterona

Crecimiento de los genitales externos

Descenso de los testículos

Diferenciación de los genitales externos

Diferenciación de los conductos de Wolff

Regresión de los conductos de Müller

6

8

10

12

14

16

18

20

22

24

36

Semanas de gestación

Herramientas de imágenes

[Volver al principio](#)**Trastornos del desarrollo sexual**

Los trastornos del desarrollo sexual (TDS) son afecciones congénitas que se caracterizan por el desarrollo atípico del sexo cromosómico, gonadal o fenotípico. Tradicionalmente, se clasifican según el sexo gonadal. Un **hermafrodita verdadero** posee tejido ovárico y tejido testicular. Un **hombre pseudohermafrodita** tiene testículos pero su fenotipo genital es femenino, mientras que una **mujer pseudohermafrodita** tiene ovarios, pero características genitales masculinas. Sin embargo, los avances recientes en el diagnóstico genético molecular y la creciente concienciación acerca de temas éticos e inquietudes de apoyo a los pacientes sugieren la necesidad de analizar nuevamente el esquema de clasificación tradicional y retirar términos de connotación sexual que muchos ahora consideran peyorativos.

De forma ideal, el sistema de clasificación debe ser flexible, permitir la incorporación de nueva información, ser lógico para mantener una estructura uniforme, reflejar la causa genética cuando se la conoce y acomodar el espectro de variaciones fenotípicas. La clasificación y nomenclatura que se utiliza en este libro, organizada por composición y causalidad cromosómica, cumple con las recomendaciones

surgidas en la conferencia de consenso realizada en el año 2006 en la que participaron expertos en endocrinología pediátrica y otras especializadas involucradas en la atención de pacientes con trastornos del desarrollo sexual¹⁰⁹.

Trastornos del desarrollo sexual 46,XX

- Trastornos del desarrollo gonadal (ovárico)
- Trastornos ovotesticulares del desarrollo sexual (hermafroditismo verdadero)
- Trastorno testicular del desarrollo sexual (inversión sexual masculina 46,XX)
- Disgenesia gonadal
- Exceso de andrógenos: de origen fetal (hiperplasia suprarrenal congénita)
 - Deficiencia de 21-hidroxilasa (P450c21)
 - Deficiencia de 11 β -hidroxilasa (P450c11 β)
 - Deficiencia de 3 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa
- Exceso de andrógenos: de origen fetoplacentario
 - Deficiencia de aromatasa (P450arom)
 - Deficiencia de oxidorreductasa P450
- Exceso de andrógenos: de origen materno (hiperandrogenismo gestacional)
 - Ingestión de fármacos
 - Producción excesiva de andrógenos
 - Luteoma del embarazo
 - Quistes tecaluteínicos
- Otros trastornos del desarrollo genital
 - Extrofia cloacal
 - Agenesia paramesonéfrica (síndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser)
 - Displasia de los somitas cervicotorácicos, aplasia renal y de los conductos de Müller (asociación MURCS)

Trastornos del desarrollo sexual 46,XY

- Trastornos del desarrollo gonadal (testicular)
 - Disgenesia gonadal completa (síndrome de Swyer)
 - Disgenesia gonadal parcial
 - Síndrome de regresión testicular
 - Trastorno ovotesticular del desarrollo sexual
- Trastornos de la síntesis de andrógenos
 - Deficiencia de la 5 α -reductasa esteroidea
 - Deficiencia de 17 α -hidroxilasa (P450c17)

- Deficiencia de 3 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa
- Deficiencia de 17 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa
- Deficiencia de oxidorreductasa P450
- Deficiencia de la proteína reguladora aguda esteroidea (StAR)
- Trastornos de la acción androgénica
 - Síndrome de insensibilidad androgénica completa
 - Síndrome de insensibilidad androgénica incompleta (parcial)
- Defectos del receptor de LH
 - Hipoplasia de las células de Leydig
- Trastornos de la hormona antimülleriana (AMH) y su receptor
 - Síndrome de hernia uterina inguinal

Trastornos del desarrollo sexual de los cromosomas sexuales

- 45,X (síndrome de Turner y sus variantes)
- 47,XXY (síndrome de Klinefelter y sus variantes)
- 45,X/46,XY (disgenesia gonadal mixta, trastorno ovotesticular del desarrollo sexual)
- 46,XX/46,XY (quimerismo, trastorno ovotesticular del desarrollo sexual)

Trastornos del desarrollo sexual 46,XX

Los trastornos del desarrollo sexual cromosómico femenino pueden deberse a anomalías en el desarrollo gonadal, pero en la mayoría la causa es el exceso de andrógenos, que a su vez puede ser de origen fetal, fetoplacentario o materno. La producción excesiva de andrógenos fetales se debe a deficiencias de enzimas esteroidogénicas que causan hiperplasia suprarrenal congénita. El exceso de origen fetoplacentario se debe a deficiencias enzimáticas que afectan tanto a la placenta como a las suprarrenales fetales, y el exceso de andrógenos maternos puede estar provocado por el consumo de fármacos que tienen propiedades androgénicas o por trastornos que causan hiperandrogenismo gestacional.

Trastornos del desarrollo gonadal (ovárico)

En raras ocasiones, los trastornos del desarrollo sexual (TDS) 46,XX pueden deberse a anomalías del desarrollo gonadal, que incluyen las formas ovotesticular (hermafroditismo verdadero), testicular (inversión sexual 46,XX) y de disgenesia gonadal.

Trastornos ovotesticulares del desarrollo sexual (hermafroditismo verdadero)

El TDS ovotesticular se denominaba antiguamente hermafroditismo verdadero¹⁰⁹. Hermafrodito, el dios griego con atributos bisexuales, era el descendiente de Hermes, dios de la gimnasia, los secretos y la filosofía oculta, y de Afrodita, diosa del amor. El tema de la bisexualidad quedó inmortalizado en innumerables estatuas realizadas por los griegos y los romanos, que representaban una mujer con genitales externos masculinos. Plinio (23-79 d. C) fue el primero que aplicó el término hermafrodita a los seres humanos, y presentó una descripción en su extensa obra titulada *Historia Naturalis*.

El TDS ovotesticular es una afección poco frecuente caracterizada por la combinación de tejido testicular y ovárico, en forma de ovotestículos bilaterales, o en forma de un ovotestículo y un ovario o testículo contralateral. El trastorno se describe aquí porque la mayoría de los pacientes tienen un cariotipo 46,XX. Sin embargo, dado que el cariotipo del 7% de los pacientes con TDS ovotesticular es 46,XY, y entre el 10% y el 40% presentan mosaicismo cromosómico¹¹⁰, el trastorno también se incluye entre las causas de los trastornos del desarrollo sexual cromosómico y 46,XY.

Mientras que las gónadas que contienen tejido testicular se observan más frecuentemente a la derecha, los ovarios normales se

encuentran generalmente a la izquierda¹¹⁰. Habitualmente, se observan estructuras genitales internas mesonéfricas y paramesonéfricas, y como era de esperar, las estructuras genitales internas se corresponden con la gónada adyacente. Aunque la mayoría poseen vagina, el útero puede ser normal y funcional, hipoplásico, residual o faltar por completo^{110,111}.

El desarrollo de los genitales externos refleja el nivel de producción y exposición a andrógenos, y el fenotipo puede variar ampliamente, desde genitales ambiguos hasta hipospadias aislado. La mayoría están lo suficientemente virilizados como para permitir la asignación del sexo masculino, pero 3/4 de ellos presentan ginecomastia y la mitad tendrá la menstruación después de la pubertad.

La genética y la fisiopatología de los TDS ovotesticulares no se han establecido aún claramente. Entre los mecanismos que podrían explicar el desarrollo testicular se encuentra la translocación de los genes determinantes de los testículos desde el cromosoma Y al X o a un autosoma, y las mutaciones dominantes autosómicas que promueven el desarrollo de los testículos en ausencia de un cromosoma Y¹¹². En una persona, esta afección se ha asociado a una mutación inactivadora en el gen *RSPO1*¹¹³, que se encuentra en el cromosoma 1p34.2-3.

Trastorno testicular del desarrollo sexual (inversión sexual 46,XX)

El TDS testicular es un síndrome de «inversión sexual» poco frecuente en el que el sexo cromosómico (46,XX) no coincide con el sexo gonadal (testículos). El trastorno, descrito por primera vez por De la Chapelle en 1964¹¹⁴, puede dividirse en dos tipos: *SRY*-positivo y *SRY*-negativo. ***Aproximadamente, el 90% de los casos se deben a la recombinación anormal entre las porciones distales de los brazos cortos de los cromosomas X e Y, y la transferencia de SRY del cromosoma Y al X durante la meiosis masculina; en un 10% de los casos, SRY no puede detectarse***¹¹⁵. En la mayoría de los pacientes *SRY*-negativos no puede determinarse el mecanismo que causa el desarrollo de los testículos¹¹⁵⁻¹¹⁸.

Aunque algunos pacientes con TDS testicular *SRY*-positivo presentan genitales ambiguos, tal vez a causa de la desactivación preferente del cromosoma X que transporta el gen *SRY*¹¹⁹, la gran mayoría son hombres estériles con talla baja, y desarrollo genital y patrón de cabello normales. Por lo tanto, salvo que tengan testículos criptorquídeos, la mayoría de los casos no se reconocen hasta después de la pubertad, cuando se observa hipogonadismo, ginecomastia o esterilidad¹¹⁵. Por el contrario, los varones XX *SRY*-negativos generalmente presentan genitales ambiguos y a menudo tienen ginecomastia o no se masculinizan completamente después de la pubertad¹¹⁵⁻¹¹⁸.

Algunos casos, poco frecuentes, presentan mosaicismo gonadal oculto para *SRY*¹²⁰. En otros, el fenotipo se ha relacionado con una duplicación de secuencias en el cromosoma 17q, incluido el gen *SOX9*, que actúa como inactivador de *SRY* en la vía determinante de los testículos^{32,121}. No obstante, en la mayoría de los pacientes con TDS testicular *SRY*-negativo, la causa del trastorno es dudososa. En teoría, la inversión sexual masculina XX puede deberse a una delección o una mutación inactivadora en los factores codificadores génicos que inhiben el desarrollo de los testículos, pero no existen pruebas directas de que también sean la causa del TDS testicular¹¹⁶.

Disgenesia gonadal

Algunas personas con amenorrea primaria, hipogonadismo hipergonadótropo y disgenesia

gonadal (gónadas acintadas) presentan un cariotipo 46,XX normal, una prueba indirecta de que los genes autosómicos también desempeñan un papel crítico en la diferenciación ovárica. Las mujeres afectadas tienen talla normal y, en la mayoría de los casos, no presentan anomalías somáticas visibles. Se ha identificado una amplia variedad de genes candidatos, principalmente a través de experimentos con ratones con genes inactivados, entre ellos varios que codifican proteínas fijadoras de ADN y ARN y factores de transcripción expresados durante la ovogénesis¹²².

Exceso de andrógenos: de origen fetal (hiperplasia suprarrenal congénita)

La hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) virilizante es un trastorno genético causado por defectos enzimáticos en la biosíntesis de cortisol suprarrenal. Más del 90 % de los casos tiene su origen en un déficit de la enzima 21-hidroxilasa¹²³⁻¹²⁵. Las deficiencias de 11 β -hidroxilasa y 3 β -HSD son causas menos frecuentes. ***En total, la fisiopatología se relaciona principalmente con una disminución de la producción de cortisol, que estimula un aumento compensador en la secreción de la corticotropina (ACTH), lo que a su vez causa hiperplasia suprarrenal; las concentraciones elevadas de hormonas esteroideas cercanas al bloqueo enzimático buscan una vía metabólica alternativa y aumentan así la producción de andrógenos.***

En las mujeres, las formas clásicas de HSC (con y sin pérdida de sal) se caracterizan por la ambigüedad en los genitales. ***Dependiendo del tiempo, la duración y el nivel de exposición, las concentraciones anormalmente elevadas de andrógenos en el útero producen distintos grados de hipertrofia del clítoris y fusión labial, así como anomalías uretrales y vaginales; generalmente, la***

uretra y la vagina comparten un seno urogenital que se abre en la base del clítoris. La corteza suprarrenal fetal no alcanza un nivel de funcionamiento importante antes de las 10 semanas de gestación y, en ese momento, la vagina y la uretra normalmente ya se han separado. Sin embargo, entre las semanas 10 y 12, las concentraciones crecientes de andrógenos pueden promover la hipertrofia progresiva del clítoris, la fusión labial e incluso el cierre parcial de la uretra. Al nacer, la anatomía de los genitales es similar a la de los hombres, con hipospadias y criptorquidia bilateral, y pueden provocar la asignación incorrecta del sexo. Los efectos de las concentraciones suprarrenales elevadas de andrógenos que aparecen a partir de las 12 a 14 semanas de gestación son más limitados.

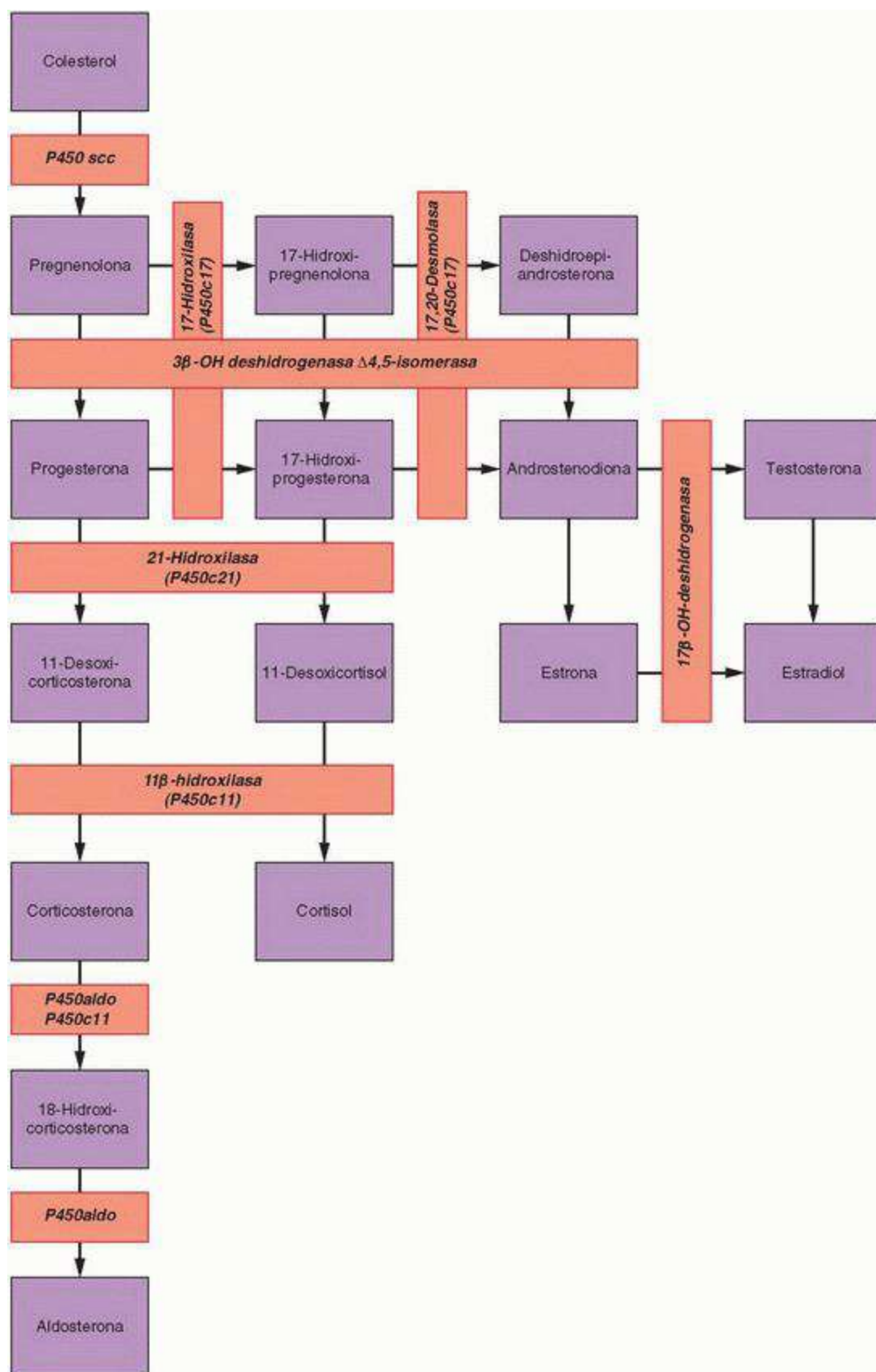
El desarrollo de los genitales externos femeninos normalmente no se completa hasta las 20 semanas de gestación, aproximadamente, y el tamaño del clítoris depende más de la concentración que del tiempo excesivo de exposición al andrógeno. El desarrollo de los genitales internos es normal en las mujeres con HSC clásica debido a que el exceso de andrógenos tiene origen suprarrenal, y los ovarios normales no producen AMH ni cantidades significativas de andrógenos. ***En ausencia de AMH y de las altas concentraciones androgénicas locales necesarias para promover el desarrollo del conducto mesonéfrico, las trompas, el útero y la parte superior de la vagina se desarrollan normalmente.***

Deficiencia de 21-hidroxilasa (P450c21)

La enzima 21-hidroxilasa (también denominada P450c21 y CYP21A2) media la conversión de la 17 α -hidroxiprogesterona (17-OHP) en 11-desoxicortisol (el precursor inmediato del cortisol) y de la progesterona en 11-desoxicorticosterona (un esteroide intermedio en la síntesis de la aldosterona). ***La HSC causada por la deficiencia de 21-hidroxilasa es la causa más frecuente de ambigüedad sexual y la causa endocrina más habitual de muerte neonatal.***

La variedad más grave de la deficiencia clásica de 21-hidroxilasa, con «pérdida de sal», se caracteriza por la deficiencia aguda de cortisol y de aldosterona, que provocan pérdida de sal y deshidratación, además de la virilización. La forma menos grave del trastorno, «solo virilizante», implica elevadas concentraciones de ACTH que puede impulsar la producción de glucocorticoides y mineralocorticoides necesaria para impedir el colapso circulatorio, pero la producción excesiva de andrógenos en el útero provoca la masculinización de los genitales externos. La tercera, y menos grave, forma de deficiencia de 21-hidroxilasa «no clásica», por lo general no aparece hasta la adolescencia o juventud, cuando las concentraciones anormalmente elevadas de andrógenos producen hirsutismo y alteraciones menstruales.

Los datos obtenidos en programas de cribado neonatal para la detección de la HSC clásica indican que la prevalencia varía ampliamente según las características étnicas. Mientras que la prevalencia global es de, aproximadamente, 1 por cada 15 000 nacidos vivos¹²⁶, en la población china es de 1 por cada 28 000¹²⁷, en la población caucásica está entre 1 por cada 5 000 y 1 por cada 23 000^{128,129}, y entre los esquimales Yupic estos valores pueden llegar a ser de 1 por cada 280¹³⁰. En Estados Unidos, la prevalencia de la HSC clásica es menor entre los afroamericanos (1 por cada 42 000) que entre los caucásicos (1 por cada 15 500)¹³¹. Aproximadamente 2/3 de ellos presenta pérdida de sal y 1/3 sólo la forma virilizante del trastorno.



La deficiencia de 21-hidroxiilasa no clásica es una de las enfermedades recesivas autosómicas más comunes y, tal como ocurre con la forma clásica del trastorno, su prevalencia varía con las características étnicas. Este trastorno afecta a entre 1 por cada 100 y 1 por cada 1 000 caucásicos¹³⁰⁻¹³², y puede ser incluso más habitual entre los descendientes judíos de pueblos mediterráneos, hispanos, eslavos y del este europeo¹³³. Las personas más afectadas no pueden identificarse en los programas de cribado neonatales porque sus concentraciones séricas de 17-OHP no son lo suficientemente altas¹³⁴. Los cálculos de la frecuencia de portadores (heterocigotos) de la deficiencia de 21-hidroxiilasa no clásica han oscilado generalmente entre 1 por cada 60 y 1 por cada 80 personas^{127,130}, pero en la población europea llegan a alcanzar valores de hasta 1 por cada 10 personas¹³⁵.

Todas las formas de HSC, entre ellas la deficiencia de 21-hidroxiilasa, se transmiten como trastornos recesivos autosómicos. Los seres humanos tienen 2 genes *CYP21A*; uno de ellos es un pseudogén no funcional (*CYP21A1*, también denominado *CYP21P*, codificador de

una forma inactiva de la enzima) y el otro es el gen activo (*CYP21A2*). La homología entre los 2 genes es superior al 90%, y se encuentran en la misma región del complejo de histocompatibilidad HLA en el brazo corto del cromosoma 6 (6p21.3), lo que proporciona una amplia oportunidad de recombinación durante la meiosis¹³⁶⁻¹³⁹. La mayoría de las mutaciones *CYP21A2* (aproximadamente el 75%) se deben a conversiones génicas no recíprocas en las que un segmento del pseudogén *CPY21A1* se inserta en el gen activo *CYP21A2*, y altera así su secuencia y provoca mutaciones puntuales que dan como resultado una enzima defectuosa¹³⁸⁻¹⁴². Aproximadamente el 20% de las mutaciones *CYP21A2* son el resultado de intercambios cruzados desiguales entre los dos genes, lo que causa un gen de fusión de mayor tamaño que produce una enzima con actividad reducida o sin ella^{128,133,142,143}. Unas 20 mutaciones de conversión génica son responsables de casi todos los alelos afectados que se observan entre los distintos grupos étnicos^{141,144-151}. El 5% restante de los pacientes con mutaciones *CYP21A2* posee 1 o 2 de las más de 60 mutaciones puntuales diferentes identificadas hasta la fecha^{141,144-146}.

Las mujeres portadoras de una mutación clásica tienen riesgo de que sus hijos sufran la forma grave de esta enfermedad.

Pueden estar asintomáticas, con una mutación clásica y un alelo normal, o presentar la forma no clásica de la HSC, con una mutación clásica y un alelo variante asociado a una deficiencia enzimática leve (heterocigoto compuesto). Estos heterocigotos con dos alelos variantes pueden presentar las características de la HSC no clásica, pero no tienen riesgo de que su descendencia sufra la HSC clásica.

Aunque el fenotipo no predice el genotipo de forma fiable, el efecto de una mutación específica suele poder predecirse mediante expresión y mutagénesis dirigida a la localización, o por medio del análisis de la actividad enzimática *in vitro*^{132,141,147-150,152-159}.

- La forma con pérdida de sal de la deficiencia de 21-hidroxilasa se relaciona generalmente con grandes deleciones génicas o con una mutación que afecta al corte y empalme, y produce la ausencia de actividad enzimática.
- Los pacientes con la forma virilizante simple de la deficiencia de 21-hidroxilasa clásica suelen presentar mutaciones puntuales que producen una actividad enzimática baja pero detectable (p. ej., 1-2 % de lo normal) que respalda la producción adecuada de aldosterona y cortisol.
- Los que presentan deficiencia de 21-hidroxilasa no clásica son generalmente heterocigotos compuestos, con una mutación clásica y uno o dos alelos variantes; el fenotipo de los heterocigotos compuestos suele relacionarse con la menos grave de las dos mutaciones¹⁴⁴.
- Los heterocigotos pueden mostrar alteraciones bioquímicas, pero típicamente no tienen endocrinopatías clínicamente significativas^{160,161}.

Las mujeres con deficiencia de 21-hidroxilasa clásica (en cualquiera de las dos formas, con pérdida de sal o sólo virilizante) presentan al nacer genitales ambiguos (síndrome genitosuprarrenal)¹⁶²⁻¹⁶⁴. Los varones con HSC con pérdida de sal acuden típicamente como neonatos o durante la primera infancia con síntomas de insuficiencia suprarrenal (retraso en el desarrollo, deshidratación, hiponatremia, hiperpotasemia), y los que sufren HSC sólo virilizante no identificada mediante cribado neonatal suelen ser niños pequeños con virilización precoz. ***Las mujeres con la forma no clásica de deficiencia de 21-hidroxilasa, «de aparición tardía», tienen genitales externos normales, y acuden más adelante, durante la infancia o al principio de la adolescencia, con pubertad precoz, o como adultas jóvenes con otros signos de hiperandrogenismo como el hirsutismo.***

Tal como se mencionó antes en este capítulo con respecto a la diferenciación sexual del SNC, las mujeres con HSC clásica tienden a mostrar gran interés por los juguetes típicos de los niños, y a jugar y comportarse más agresivamente o con pautas del otro sexo que las mujeres sanas no afectadas por ese trastorno^{4,100-105}. Los resultados de los estudios sobre la función cognitiva de mujeres con HSC clásica no son uniformes. Mientras algunos sugieren que dichas mujeres muestran una inteligencia inferior^{165,166} o superior¹⁶⁷ y ciertas diferencias en la memoria y el aprendizaje verbal^{168,169}, en comparación con las mujeres no afectadas, otros estudios no han detectado ninguna prueba que indique que la exposición prenatal a los andrógenos tiene un efecto predecible o sistemático sobre las funciones cognitivas de las mujeres con HSC¹⁷⁰.

La fecundidad de las mujeres que padecen HSC clásica es menor que la de las mujeres sanas^{3,105} ***principalmente a causa de la anovulación crónica relacionada con la excesiva producción de andrógenos y progestágenos suprarrenales (progesterona, 17-OHP) y de los patrones alterados de secreción de gonadotropinas***¹⁴⁵ ***, aunque también contribuyen las anomalías en la anatomía genital y los factores psicológicos, como el retraso del desarrollo psicosexual y la actividad sexual reducida***¹⁷¹. En un estudio sobre calidad de vida realizado entre mujeres con HSC clásica, la mitad de las participantes indicó que su enfermedad afectaba de forma adversa a su vida sexual, y la mayoría se sentían insatisfechas con el funcionamiento y la anatomía de sus órganos genitales,

independientemente de que se hubieran sometido a cirugía restauradora; con frecuencia, se observó la presencia de estenosis o estrechamiento vaginal¹⁷². Las mujeres con HSC clásica también se iniciaron sexualmente más tarde, y tuvieron menos embarazos y menos hijos. Las tasas de fecundidad están relacionadas con la gravedad del trastorno, y son notablemente menores en las mujeres con pérdida de sal que en las que padecen la forma virilizante simple de la HSC clásica¹⁷³. No obstante, la evolución de los embarazos en las mujeres con esta afección son normales, salvo por la mayor incidencia de diabetes gestacional¹⁷¹. Los hijos de madres con HSC clásica tienen peso normal al nacer, no se observa en ellos una incidencia más alta de malformaciones, y muestran un desarrollo social e intelectual normal^{171,174}. ***Aunque las concentraciones séricas de andrógeno maternas pueden aumentar notablemente durante el embarazo y deben vigilarse, la elevada capacidad de actividad de la aromatas placentaria protege eficazmente al feto femenino contra los efectos virilizantes de ese hiperandrogenismo materno***¹⁷⁴.

El diagnóstico de la deficiencia de 21-hidroxilasa se basa en una elevada concentración sérica de 17-OHP, el principal sustrato de la enzima. ***En los neonatos con HSC, ya sea con pérdida de sal o sólo virilizante, las concentraciones de 17-OHP suelen ser superiores a 3 500 ng/dl***^{123,175}; ***mientras que en los recién nacidos normales son típicamente menores de 100 ng/dl***¹⁴¹. Para distinguir la deficiencia de 21-hidroxilasa de otras causas de HSC (deficiencias de 11 β -hidroxilasa y 3 β -HSD), también deben medirse las concentraciones séricas de 11-desoxicortisol y de 17 α -hidroxipregnenolona. Cuando el diagnóstico es posible pero no seguro, puede confirmarse con una prueba de estimulación de ACTH, utilizando muestras de sangre obtenidas antes y 60 min después de administrar tetracosactida (ACTH 1-24 sintética; 1 μ g/m² o 0,25 mg)¹⁷⁶; en los lactantes afectados, las concentraciones estimuladas de 17-OHP típicamente superan los 10 000 ng/dl¹⁶². El diagnóstico también puede confirmarse mediante la genotipificación, que puede detectar un 95 % de las mutaciones¹⁷⁷.

En las parejas que conocen el riesgo de tener hijos afectados (porque tienen algún hermano con este trastorno o porque ambos son portadores de una mutación clásica), se puede hacer un diagnóstico prenatal por medio de la genotipificación de los amniocitos o, preferiblemente, de las células obtenidas a partir de una muestra de las vellosidades coriónicas^{133,146}. El diagnóstico precoz prenatal permite optar por una intervención antes del período más crítico de diferenciación genital fetal, en un esfuerzo para evitar la virilización grave de los genitales externos en los fetos femeninos afectados.

Los programas de cribado neonatal miden la 17-OHP en muestras de sangre secadas sobre papel de filtro, y comparan los resultados para establecer valores de referencia que varían con el peso y la edad gestacional^{178,179}. El tratamiento prenatal con corticoesteroides puede reducir las concentraciones de 17-OHP y aumentar el riesgo de resultados falsos negativos, particularmente cuando se realiza varias veces¹⁸⁰; el cribado puede repetirse entre la primera y la segunda semanas de vida, con cuidadosa supervisión en ese período, y también puede realizarse una genotipificación en la muestra de sangre seca¹⁸¹.

En la forma no clásica de la deficiencia de 21-hidroxilasa de aparición tardía, las concentraciones séricas de 17-OHP a menudo son ligeramente elevadas, especialmente al terminar el día, mientras que la concentración de sulfato de deshidroepiandrosterona (DHEAS) es generalmente normal. En los niños, los valores matinales superiores a 82 ng/dl son indicios de diagnóstico, que puede confirmarse mediante una prueba de estimulación de ACTH. ***En las mujeres adultas, los valores matinales inferiores a 200 ng/dl (obtenidos al principio de la fase folicular del ciclo) excluyen la posibilidad del diagnóstico, los superiores a 800 ng/dl son prácticamente diagnósticos y los resultados intermedios requieren una evaluación adicional con una prueba de estimulación de ACTH; en la mayoría de los pacientes con deficiencia de 21-hidroxilasa no clásica, la concentración estimulada de 17-OHP superará los 1 500 ng/dl***^{133,175,182}. La deficiencia de 21-hidroxilasa puede distinguirse de las deficiencias de 11 β -hidroxilasa y de 3 β -HSD midiendo también el 11-desoxicortisol y la 17 α -hidroxipregnenolona, pero la distinción en pacientes con HSC de aparición tardía tiene poca o ninguna relevancia clínica y es generalmente innecesaria.

Deficiencia de 11 β -hidroxilasa (P450c11)

La enzima 11 β -hidroxilasa (también denominada P450c11 y CYP11B1) media la conversión de 11-desoxicortisol en cortisol y de 11-desoxicorticosterona (un esteroide intermedio en la síntesis de aldosterona). Las manifestaciones clínicas de la deficiencia de 11 β -hidroxilasa se deben a la producción excesiva de andrógenos suprarrenales y a la acción mineralocorticoide de la 11-desoxicorticosterona; el 11-desoxicortisol carece de actividad biológica significativa.

Aunque la deficiencia de 11 β -hidroxilasa es la segunda causa más habitual de HSC, sólo es responsable de aproximadamente el 5% al 8% de los defectos enzimáticos esteroideos suprarrenales^{162,163,183}. Al igual que la deficiencia de 21-hidroxilasa, el déficit de 11 β -hidroxilasa se presenta en dos formas graves (con pérdida de sal y sólo virilizante), y en una forma más leve de aparición tardía. La deficiencia de 11 β -hidroxilasa puede causar la virilización de los genitales externos en las mujeres, pero también puede aparecer más adelante, en niños con precocidad sexual o en adolescentes o mujeres jóvenes con hirsutismo e irregularidades menstruales¹⁸⁴⁻¹⁸⁶. En los

pacientes más afectados, el trastorno presenta manifestaciones clínicas únicas que ayudan a distinguirlo de la deficiencia de 21-hidroxilasa. ***Mientras que ambas deficiencias, de 21-hidroxilasa y de 11 β -hidroxilasa, pueden provocar la pérdida de sal, aproximadamente dos tercios de los pacientes con deficiencia de 11 β -hidroxilasa presentan hipertensión a causa de un aumento de la producción de mineralocorticoides***^{183,187-189}. También se observa hipopotasemia, y la actividad plasmática de la renina suele ser baja. Estos efectos se han atribuido generalmente a la producción excesiva de 11-desoxicorticosterona, que tiene una importante actividad mineralocorticoide, aunque la presión arterial y las concentraciones séricas de 11-desoxicorticosterona no están estrechamente relacionadas^{184,190}. No existe una explicación clara para la amplia variedad de manifestaciones clínicas de la deficiencia de 11 β -hidroxilasa.

La incidencia total de la deficiencia de 11 β -hidroxilasa es de, aproximadamente, 1 por cada 100 000 nacimientos vivos, pero al igual que sucede en la deficiencia de 21-hidroxilasa, la incidencia varía según las características étnicas. En Israel, la incidencia de la deficiencia de 11 β -hidroxilasa llega a ser de hasta 1 por cada 5 000 nacimientos entre los judíos de ascendencia marroquí¹⁹¹. La deficiencia enzimática es un trastorno recesivo autosómico causado por mutaciones en el gen *CYP11B1*, localizado en el brazo largo del cromosoma 8 (8q21-q22). Las mutaciones conocidas incluyen mutaciones de sentido alterado que dan lugar a la producción de una enzima inactiva^{159,192-194}, mutaciones con alteración del marco de lectura y mutaciones finalizadoras que impiden la síntesis enzimática¹⁹⁵⁻¹⁹⁷, además de otras causadas por recombinaciones desiguales entre los genes *CYP11B1* y *CYP11B2*^{198,199}. El gen *CYP11B2* se encuentra en la misma región del cromosoma 8 y codifica una enzima que posee actividad 11 β -hidroxilasa y 18-hidroxilasa (también llamada P450c18 o P450aldo), que median en la conversión de corticosterona en 18-hidroxicorticosterona y, posteriormente, aldosterona. No se han establecido correlaciones específicas entre el genotipo y el fenotipo de los pacientes con deficiencia de 11 β -hidroxilasa²⁰⁰. Aunque la forma de deficiencia de 11 β -hidroxilasa de aparición tardía puede deberse a mutaciones que producen una enzima con actividad reducida pero todavía significativa, ninguna ha sido todavía identificada.

El diagnóstico de la deficiencia de 11 β -hidroxilasa se basa en la demostración de concentraciones séricas elevadas de 11-desoxicortisol y 11-desoxicorticosterona, así como también de testosterona; en los neonatos afectados, tanto las concentraciones basales como las estimuladas por ACTH son generalmente altas^{183,201,202}. En los adolescentes y jóvenes, las concentraciones basales de 11-desoxicortisol y 11-desoxicorticosterona pueden ser normales y a menudo se necesita la estimulación de la ACTH para poder establecer el diagnóstico; los resultados pueden compararse para establecer los valores normales de la edad y el sexo.

Deficiencia de 3 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa

La enzima 3 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa/ δ 5- δ 4 isomerasa (3 β -HSD) cataliza la oxidación e isomerización del precursor δ 5-3 β -hidroxiesteroide en δ 4-cetoesteroides, un paso esencial en la formación de todos los tipos de hormonas esteroideas (glucocorticoides, mineralocorticoides, progestágenos, andrógenos y estrógenos). Existen dos isoenzimas 3 β -HSD, designadas como tipo I y tipo II. El gen de 3 β -HSD de tipo I (*HSD3B1*) media la actividad de la 3 β -HSD en la placenta y los tejidos periféricos (piel, mamas, próstata) y el gen de 3 β -HSD de tipo II (*HSD3B2*) tiene actividad suprarrenal, ovárica y testicular. La deficiencia de 3 β -HSD de tipo II causa una forma infrecuente de HSC que es responsable de menos del 5% de los casos²⁰³. La isoenzima de tipo I es normal en los pacientes con deficiencia de 3 β -HSD. Por lo tanto, las concentraciones séricas de esteroides δ ⁴, como 17-OHP y androstenodiona, pueden ser normales o a veces hasta ligeramente elevadas en los pacientes afectados. Los valores séricos de los sustratos para la enzima de tipo I (pregnenolona, 17 α -hidroxipregnenolona, DHEA) están aumentados debido a la anomalía de la enzima de tipo II en las gónadas y las suprarrenales.

El cuadro clínico de los pacientes con deficiencia de 3 β -HSD varía notablemente, pero puede dividirse básicamente en dos formas: con pérdida y sin pérdida de sal. La primera se ha vinculado a algunas mutaciones finalizadoras que introducen codones de terminación²⁰⁴, mutaciones con alteración del marco de lectura²⁰⁴⁻²⁰⁶ y a diversas mutaciones puntuales en el gen *HSD3B2*²⁰⁷⁻²¹¹. Las formas sin pérdida de sal han presentado mutaciones de sentido alterado que causan sustituciones de un solo aminoácido que reduce espectacularmente la afinidad de la enzima por los sustratos o cofactores²¹¹⁻²¹⁴.

Los genitales externos de las mujeres con deficiencia de 3 β -HSD pueden estar ligeramente virilizados, probablemente porque las concentraciones de DHEA son altas y parte se transforma en androstenodiona y, posteriormente, en testosterona periférica.

Aunque la forma clásica de la deficiencia de 3 β -HSD con pérdida de sal (análoga a la de las deficiencias de 21-hidroxilasa y 11 β -hidroxilasa) se diagnostica habitualmente durante los primeros meses de vida, la forma sin pérdida de sal aparece generalmente más tarde. El diagnóstico de esta última forma de deficiencia de 3 β -HSD en las mujeres es generalmente tardío, porque los genitales externos son a menudo normales al nacer, y se manifiesta en la niñez con pubarquia prematura o en las mujeres jóvenes con signos de hiperandrogenismo²⁰³.

Aunque las concentraciones basales de δ^5 - 3β -hidroxiesteroides (pregnenolona, 17α -hidroxipregnenolona, DHEA y DHEAS) suelen estar elevadas en las personas afectadas, la mejor indicación de una posible deficiencia de 3β -HSD es un aumento del cociente δ^5/δ^4 . ***El criterio de diagnóstico más fiable es la concentración sérica de 17α -hidroxipregnenolona después de la estimulación con ACTH.*** Los valores límites propuestos se basan en observaciones de pacientes con mutaciones documentadas (neonatos, $\geq 12\ 600$ ng/dl; niños en el estadio I de Tanner, $\geq 5\ 490$ ng/dl, niños con pubarquia prematura, $\geq 9\ 790$ ng/dl; adultos, $\geq 9\ 620$ ng/dl). Hay quienes opinan que muchas mujeres con poliquistosis ovárica clínica pueden tener realmente una forma de deficiencia de 3β -HSD de aparición tardía que puede ser tanto o más común que la forma de aparición tardía de la deficiencia de 21 -hidroxilasa²¹⁵. La respuesta exagerada de la 17α -hidroxipregnenolona a la estimulación con ACTH es relativamente común en las mujeres con hiperandrogenismo, pero las concentraciones casi nunca alcanzan las observadas en los casos de mutaciones demostradas, lo que sugiere que la respuesta probablemente refleja sólo la hiperactividad suprarrenal y no una deficiencia enzimática²¹⁶. Además, los estudios moleculares han identificado excepcionalmente algunas mutaciones en *HSD3B2* en pacientes que presentan una deficiencia leve de 3β -HSD²¹⁷⁻²¹⁹.

Tratamiento de la hiperplasia suprarrenal congénita

El tratamiento de las formas clásicas de HSC pretende proporcionar suficiente cantidad de la hormona deficiente, cortisol, para reducir la secreción excesiva de ACTH y evitar las consecuencias de la producción excesiva de andrógenos. En las madres con riesgo de tener hijos afectados, el tratamiento puede reducir o impedir la masculinización del feto femenino. En los neonatos con HSC clásica, el tratamiento puede salvarles la vida e impedir un mayor grado de virilización. En los niños, permite la maduración sexual y el crecimiento normales. En los adultos con HSC clásica o no clásica, el tratamiento ayuda a controlar el hirsutismo, las alteraciones menstruales y la esterilidad.

Diagnóstico genético antes de la implantación en parejas con riesgo de tener hijos afectados

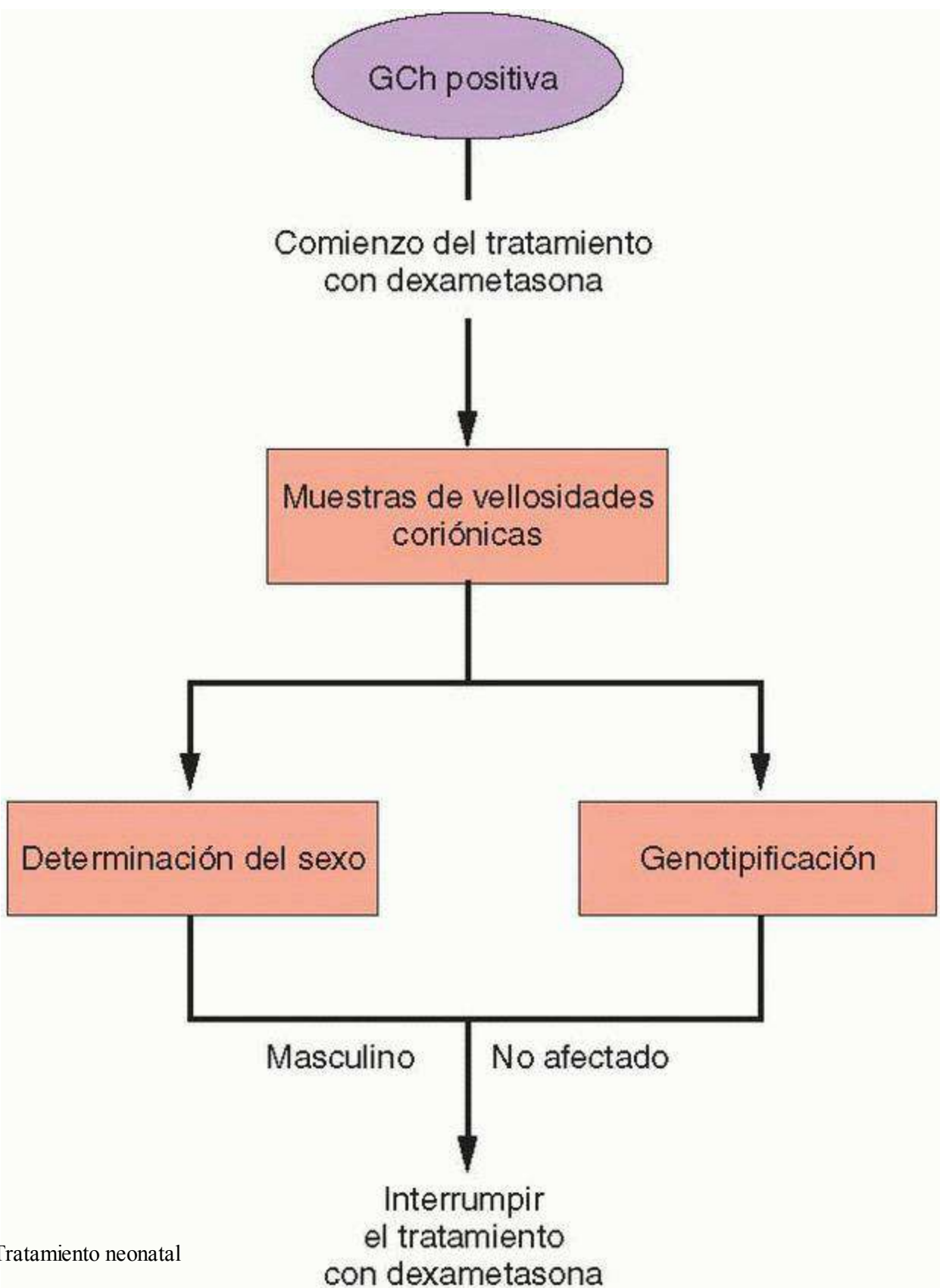
La genotipificación basada en la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) ha mejorado enormemente el asesoramiento genético que se puede ofrecer a familias con HSC. En las parejas con riesgo de concebir un niño afectado, la tecnología permite realizar un diagnóstico genético preimplantacional (DGP) para detectar cuáles son los embriones afectados a partir de la fecundación *in vitro* (FIV)^{220,221}. Típicamente, se extrae una sola célula de cada embrión que alcanza la etapa celular 6-8 el tercer día después de la obtención y fecundación del ovocito mediante una inyección intracitoplásmica de espermatozoides (ICSI), con transferencia del embrión o embriones no afectados 2 días después, en la etapa de blastocisto. Aunque el DGP obliga a una FIV que, de otro modo, sería innecesaria en las parejas fecundas, algunas prefieren esta opción a otras basadas en el diagnóstico prenatal precoz, según se describe a continuación.

Tratamiento prenatal de las madres con riesgo de tener hijos afectados

El tratamiento prenatal con dexametasona (hasta 1,5 mg diarios en dosis fraccionadas) puede reducir notablemente o impedir la virilización de los genitales femeninos fetales²²². La dexametasona no es metabolizada por la placenta y entra efectivamente en la circulación fetal. ***Para lograr la máxima eficacia, el tratamiento debe comenzar a las 4 o 5 semanas de gestación, nunca después de las 9 semanas***^{142,222-225}.

El tratamiento materno-prenatal presenta algunos posibles riesgos para el feto, como la insuficiencia posnatal para aumentar de peso y el retraso del desarrollo psicomotor, y también puede tener importantes efectos secundarios en la madre, entre ellos estrías abdominales, hiperglucemia, hipertensión, síntomas gastrointestinales e inestabilidad emocional^{225,226}.

Dado que sólo uno de cada ocho fetos se benefician del tratamiento materno (uno de cada cuatro afectados, la mitad de los cuales serán masculinos), el mejor enfoque consiste en el diagnóstico prenatal precoz por medio de obtención de muestras de las vellosidades coriónicas con determinación rápida del sexo (hibridación *in situ* con fluorescencia [FISH] para los cromosomas X e Y, o cariotipo) y genotipificación, continuando o iniciando el tratamiento únicamente en las madres con un feto femenino afectado. Sin embargo, dado que incluso el tratamiento prenatal a corto plazo con dexametasona puede tener efectos adversos en el desarrollo físico, cognitivo y emocional posnatal, es imprescindible ofrecer cuidadoso asesoramiento antes del tratamiento, monitorización y seguimiento a largo plazo, siempre en el entorno de investigación^{227,228}.



Tratamiento neonatal

Los recién nacidos con HSC clásica pueden identificarse por medio del diagnóstico prenatal o el cribado neonatal, o bien porque tienen ambigüedad genital (fetos femeninos) o crisis suprarrenal (fetos masculinos). Los niños que muestran signos de crisis suprarrenal (hipotensión, hiponatremia, hiperpotasemia, hipoglucemia, vómitos y diarrea, pérdida de peso, anorexia) necesitan tratamiento médico urgente, que debe concentrarse primero en la administración de líquidos (10-20 ml/kg de solución salina al 0,9%) y la corrección de cualquier hipoglucemia significativa (2-4 mg/kg de dextrosa al 10%); la hiperpotasemia debe corregirse administrando glucosa e insulina, si fuera necesario. Después de obtener una muestra de sangre para medir las hormonas esteroideas (17-OHP principalmente), se debe administrar una dosis alta de hidrocortisona (50-100 mg/m² por vía intravenosa, típicamente 25 mg), seguida de una dosis de 50-100 mg/m² diaria dividida (cada 4 h). Se administran dosis de estrés adicionales de hidrocortisona hasta que el lactante se encuentre estable y se alimente normalmente. No es necesaria la sustitución inmediata de los mineralocorticoides, pero sí lo será si se confirma el diagnóstico de HSC con pérdida de sal. Inicialmente, se necesitan dosis de hasta 0,3 mg de fludrocortisona diarios con complementos de cloruro de

calcio (1-3 g diarios; 17-51 mEq diarios).

Cuando el cribado neonatal ha sido positivo para HSC, el diagnóstico debe confirmarse midiendo la 17-OHP y los electrolitos en una segunda muestra de sangre. Mientras se esperan los resultados, es importante vigilar estrechamente los electrolitos si el lactante no se trata empíricamente con glucocorticoides y mineralocorticoides. ***Una vez más, la necesidad urgente es identificar a los lactantes con HSC con pérdida de sal antes de que presenten una crisis suprarrenal, que puede ocurrir en cualquier momento durante los primeros días o las primeras semanas de vida si no reciben tratamiento***^{141,222}.

Tratamiento infantil

Lo ideal sería que el tratamiento médico, quirúrgico y psicológico de los niños con HSC estuviera a cargo de un equipo multidisciplinario que incluya endocrinólogos, cirujanos, urólogos, genetistas y psicólogos especializados en pediatría²²².

Los niños con deficiencia de 21-hidroxilasa clásica o no clásica sintomática necesitan tratamiento con glucocorticoides^{141,222,229}. El objetivo es promover el desarrollo y el crecimiento normales administrando suficientes hormonas como para reducir al mínimo la producción de esteroides sexuales suprarrenales y evitar al mismo tiempo las consecuencias del exceso de glucocorticoides.

Habitualmente, esto puede lograrse mediante el tratamiento con una dosis de 12-18 mg/m² diarios de hidrocortisona (cortisol)^{133,222,229}, que todavía supera la secreción diaria normal de cortisol en los niños y los adolescentes (6-9 [mg/m²]/día)²³⁰⁻²³². Aunque también pueden usarse glucocorticoides de acción prolongada (p. ej., prednisona, dexametasona), su mayor potencia y duración de la acción aumentan también el riesgo de un tratamiento excesivo, que puede afectar de forma adversa al crecimiento antes del cierre de las epífisis^{142,233,234}. Si bien en algunos estudios realizados en niños tratados con prednisona (aproximadamente 1 [mg/m²]/día)²³⁵ o dexametasona (aproximadamente 0,27 [mg/m²]/día)²³⁶ se ha observado un crecimiento normal, la hidrocortisona sigue siendo el tratamiento de elección en los niños^{222,229}.

El tratamiento mineralocorticoide con fludrocortisona es necesario en los niños con deficiencia de 21-hidroxilasa clásica, independientemente de si presentan la forma con pérdida de sal o sólo virilizante. El objetivo es mantener las concentraciones séricas normales de sodio y potasio y, al mismo tiempo, evitar las consecuencias del tratamiento excesivo o escaso. El tratamiento mineralocorticoide excesivo puede causar hipertensión, hipopotasemia y, además, puede retrasar el crecimiento²³⁷. El tratamiento inadecuado puede provocar deficiencia del crecimiento porque aumenta la demanda de glucocorticoides^{237,238}, así como también el incremento de la producción suprarrenal de andrógenos, porque la hipovolemia crónica aumenta la producción de renina y angiotensina II, que a su vez puede estimular la esteroidogénesis²³⁹. En los niños, la fludrocortisona se administra en dosis que oscilan entre 0,05 mg y 0,2 mg diarios²²². El complemento de sal puede interrumpirse cuando el niño comienza a ingerir alimentos regulares, pero es posible que sea necesario cuando hace calor o cuando realiza actividades físicas intensas.

Generalmente, la eficacia del tratamiento debe verificarse aproximadamente cada 3 meses en los lactantes, y cada 4-12 meses en los niños de más edad²²², midiendo las concentraciones séricas de 17-OHP, la androstenodiona, la actividad plasmática de la renina, la velocidad del crecimiento y la maduración ósea, y comparando luego los resultados con los datos establecidos según la edad y la maduración sexual¹³³. Lo ideal es que las determinaciones hormonales séricas se realicen por la mañana, para que los resultados reflejen las concentraciones máximas^{141,222,229}. ***Las concentraciones séricas de 17-OHP deben mantenerse generalmente en un intervalo de 400-1 200 ng/dl, pero debe procurarse evitar el tratamiento escaso del hiperandrogenismo y las consecuencias del hipercortisolismo yatrógeno***²⁴⁰. La actividad plásmica de la renina debe mantenerse dentro de los límites normales según la edad, ajustando el tratamiento con fludrocortisona y complemento de sal, antes de ajustar el nivel de tratamiento glucocorticoide. Si es necesario, un breve tratamiento de 7 a 10 días con dexametasona puede suprimir eficazmente las concentraciones elevadas de androstenodiona que pueden producirse por una falta de cumplimiento. La edad ósea y el índice de crecimiento deben monitorizarse cada 6 meses, a fin de evitar la disminución del crecimiento o la edad ósea avanzada^{241,242}. Los pacientes con HSC clásica tienen un mayor riesgo de pubertad precoz a causa del control deficiente de la producción suprarrenal de andrógenos; en estos casos, puede ser necesario un agonista de la GnRH de acción prolongada²⁴³.

La enfermedad puede precipitar una crisis suprarrenal en los niños con HSC clásica, salvo que reciban el adecuado tratamiento con glucocorticoides. Los signos y síntomas de esta posibilidad son: hipotensión, desequilibrio electrolítico (hiponatremia, hiperpotasemia, hipoglucemia), y vómitos y diarrea, que a veces se acompañan por dolor abdominal, fiebre, falta de apetito y pérdida de peso. En los niños con el trastorno leve, la dosis de mantenimiento de glucocorticoides debe multiplicarse, generalmente, por 2 o 3. Cuando el trastorno se asocia a vómitos o diarrea y alimentación oral reducida, es posible que sea necesario administrar solución salina, glucosa y glucocorticoides intravenosos. En los casos infantiles graves o que requieren cirugía mayor, la dosis de hidrocortisona

intravenosa debe ser adecuada para la edad; en los mayores de 12 años, deben administrarse 100 mg en una dosis y, a continuación, 100 mg/día. Durante la recuperación, las dosis altas de hidrocortisona pueden reducirse de forma gradual, aproximadamente 50% al día²²².

Los niños con HSC clásica tienen mayor riesgo de presentar talla baja y pubertad precoz porque las concentraciones elevadas de esteroides sexuales promueven el cierre prematuro de las epífisis. En los pacientes con HSC clásica que han recibido tratamiento se ha observado que la altura al llegar a adultos es generalmente más baja que la de las poblaciones de referencia, en un promedio de unos 10 cm, independientemente del nivel de control de las concentraciones de andrógenos suprarrenales, lo que sugiere que el tratamiento con glucocorticoides exógenos también inhibe el crecimiento^{244,245}. La eficacia del tratamiento durante los primeros 2 años de vida y la pubertad parece tener la influencia más importante en la talla final²⁴⁶⁻²⁴⁸. El tratamiento con somatotropina y un agonista de la GnRH de acción prolongada puede ayudar a maximizar el crecimiento y la talla adulta^{249,250}. Otra frecuente complicación del tratamiento con glucocorticoides en los niños con HSC clásica es la obesidad; el índice de masa corporal está directamente relacionado con la dosis de medicamento prescrita²⁵¹. La incidencia de la hipertensión es también más alta en los niños obesos²⁵².

El tratamiento quirúrgico de las anomalías genitales en las niñas con HSC clásica y virilizadas es muy complicado. Tradicionalmente, la cirugía se realizaba durante los primeros años de vida, cuando el niño es todavía demasiado pequeño como para recordar el procedimiento y para evitar cualquier problema psicológico vinculado al hecho de tener genitales externos anormales. **Sin embargo, la idoneidad y los resultados logrados con la cirugía precoz se han puesto en duda recientemente, y muchos proponen ahora retrasar una cirugía innecesaria hasta que el niño sea mayor y pueda participar en la decisión**¹⁰⁹. Esta controversia se analiza con detalle en una sección posterior de este capítulo dedicada específicamente al tratamiento de los genitales ambiguos. Cuando se realiza una clitoroplastia, debe emplearse el procedimiento de recesión del clítoris, que conserva el glande y sus inervaciones. Es importante saber que la respuesta erótica y la capacidad para el orgasmo de las mujeres que se someten a una clitoroplastia, e incluso a una amputación total del clítoris, no disminuye ni desaparece. En los casos en los que la reconstrucción vaginal sea necesaria, es mejor posponer el procedimiento hasta después de la pubertad, cuando es posible lograr un cumplimiento maduro. Cuando la paciente presenta HSC clásica grave, la suprarrenalectomía bilateral tiene la posible ventaja de impedir el hiperandrogenismo suprarrenal, pero también aumenta el riesgo de aparición de una crisis suprarrenal²⁵³⁻²⁵⁵.

Tratamiento de los adultos

El objetivo del tratamiento en las adolescentes mayores y las mujeres de más edad con HSC clásica es reducir y mantener las concentraciones séricas de los precursores suprarrenales (17-OHP) y los andrógenos en los límites superiores para las mujeres normales. **Una vez que concluye el cierre de las epífisis, suele preferirse el tratamiento con glucocorticoides de acción prolongada (p. ej., dexametasona o prednisona).** Cuando se administra antes de acostarse en una dosis que oscila entre 0,25 mg y 0,75 mg, la ACTH es eficazmente inhibida durante la mayor parte o incluso todo el día siguiente. El medicamento así administrado también inhibe el máximo de secreción de ACTH que se produce entre las 2:00 y las 10:00 de la mañana²³³. **Para evitar los riesgos de osteoporosis y de síndrome de Cushing, la dosis debe ajustarse a las necesidades de cada paciente.** Los tratamientos alternativos incluyen la prednisona (mediana de dosis de 7 mg/día; intervalo de 4-10 mg/día) o la hidrocortisona en dosis única o fraccionada (mediana de 30 mg/día; intervalo de 15-40 mg/día)²⁵⁶. Las dosis complementarias de glucocorticoides, que suelen suponer una dosis diaria dos a tres veces mayor de la habitual, están indicadas durante períodos de estrés, como estados febriles, cirugía y traumatismos; el ejercicio normal no requiere dosis altas de glucocorticoides²²⁹.

Tal como sucede en los niños con HSC clásica, en el tratamiento mineralocorticoide de los adultos se administra fludrocortisona, en la dosis necesaria para mantener las concentraciones séricas normales de sodio y potasio, así como la actividad de la renina plasmática; los límites habituales son de 0,1 mg/día a 0,2 mg/día. Cuando el tratamiento mineralocorticoide se optimiza, la dosis de glucocorticoides puede reducirse al mínimo^{237,238}. El tratamiento inadecuado puede provocar una hipovolemia crónica, que promueve la producción excesiva de renina y angiotensina II, lo que a su vez puede estimular una mayor síntesis de andrógenos suprarrenales²³⁹. Los pacientes con la forma de virilización simple de la HSC clásica que presentan un aumento en la actividad de la renina plasmática y las concentraciones de aldosterona pueden beneficiarse del tratamiento con mineralocorticoides, lo que ayuda a controlar las concentraciones de 17-OHP^{257,258}.

El tratamiento debe vigilarse con densitometrías y mediciones periódicas de las concentraciones séricas de 17-OHP, DHEAS, androstenodiona y testosterona, además de la observación constante para detectar inmediatamente cualquier signo o síntoma del síndrome de Cushing. Cuando es necesario el tratamiento mineralocorticoide, debe observarse la actividad de la renina plasmática y mantenerse cerca del límite superior normal.

Muchas mujeres con HSC clásica que se sometieron a una cirugía reconstructora durante la infancia necesitan cirugía adicional durante los últimos años de adolescencia o los primeros de la edad adulta, que generalmente consiste en clitoroplastia y vaginoplastia.

Aproximadamente la mitad de los procedimientos realizados durante el período de lactancia necesitará una revisión posterior^{133,259}.

La psicoterapia es parte importante del tratamiento de la HSC clásica y, en forma ideal, debe iniciarse poco después de establecer el diagnóstico. Aunque los datos disponibles son limitados y conflictivos, la incidencia de trastornos psiquiátricos adultos puede ser más alta en las mujeres que padecen HSC clásica^{260,261}. Las relaciones sexuales pueden comenzar algo más tarde de lo habitual, y la función sexual puede no ser completamente normal, aún en las que se hayan sometido a cirugía reconstructora⁵.

Tratamiento durante el embarazo

Aunque la reproducción normal puede lograrse con un tratamiento eficaz, las mujeres con HSC clásica son generalmente menos fecundas, en particular si padecen la variedad con pérdida de sal del trastorno, debido a la anovulación crónica y, en algunos casos, a los resultados deficientes de la cirugía³. **En las mujeres que pueden concebir deben vigilarse atentamente las concentraciones séricas de androstenediona, testosterona y 17-OHP; también debe aumentarse la dosis de glucocorticoides según sea necesario para mantener las concentraciones normales para la edad gestacional. El tratamiento con glucocorticoides de acción prolongada debe interrumpirse y sustituirse por el tratamiento con hidrocortisona, que es metabolizada por la placenta y de ese modo evita el riesgo de suprimir el eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal.** En general, se pueden conseguir embarazos a término y partos de niñas sanas con genitales externos normales, así como también el crecimiento y desarrollo normales en niños de ambos sexos^{174,262}. Incluso cuando las concentraciones maternas de andrógenos no pueden reducirse a los valores normales, la elevada capacidad de actividad aromatasa placentaria protege eficazmente los genitales femeninos del feto¹⁷⁴.

La incidencia de cesáreas es mayor, principalmente por la preocupación de que un parto vaginal pueda alterar la reconstrucción quirúrgica previa de la anatomía perineal. La pelvis androide no es más frecuente de lo normal, dado que la forma y el tamaño de la pelvis adulta se determinan durante el estirón puberal. No obstante, si la edad ósea se adelanta a los 13 o 14 años de edad antes de iniciar el tratamiento, puede que la pelvis sea pequeña. **La necesidad de dosis de estrés de glucocorticoides durante el parto es obvia, y no aumenta el riesgo de infección o cicatrización lenta de las heridas.**

Exceso de andrógenos: de origen fetoplacentario

Existen dos deficiencias enzimáticas poco frecuentes asociadas al exceso de andrógenos, la de aromatasa y la de P450 oxidorreductasa, que se distinguen de las que causan las formas clásicas de HSC porque afectan tanto a la placenta como a las suprarrenales fetales.

Deficiencia de aromatasa (P450arom)

La enzima aromatasa (también denominada P450arom y CYP19A1) cataliza la conversión de los andrógenos de 19 carbonos (androstenediona, testosterona, 16 α -hidroxi DHEA) en estrógenos aromáticos de 18 carbonos (estrone, estradiol y estríol, respectivamente), y está codificada por el gen *CYP19A1*, que se encuentra en el cromosoma 15 (15p21.1). La enzima está activa en las gónadas, la placenta, el encéfalo y el tejido adiposo; la regulación tisular específica está controlada, en parte, por promotores específicos de tejidos alternativos. La deficiencia de aromatasa es un trastorno autosómico recesivo poco común, causado por mutaciones en el gen *CYP19A1*. Como resultado, los andrógenos fetales no se convierten en estrógenos en la placenta, y provocan la virilización del feto femenino (debido a la acumulación de andrógenos fetales), concentraciones séricas maternas de estrógenos maternos muy bajas e hirsutismo materno, que suele aparecer durante la segunda mitad del embarazo y desaparecer después del parto. **Las mujeres afectadas presentan típicamente genitales ambiguos al nacer y, en la pubertad, signos de hiperandrogenismo, ausencia de crecimiento mamario, amenorrea primaria asociada a hipogonadismo hipergonadótropo y ovarios poliquísticos**²⁶³⁻²⁶⁶. Las mutaciones de la aromatasa también pueden producir fenotipos variables o atípicos caracterizados por diferentes grados de desarrollo mamario²⁶⁷.

Deficiencia de P450 oxidorreductasa

Todas las formas clásicas de HSC se deben a mutaciones en los genes codificadores de enzimas esteroidogénicas, que provocan la ausencia o la reducción de la actividad enzimática, y signos y síntomas clínicos causados por la acumulación de precursores de esteroides o la producción reducida del producto final esteroideo principal. Otra forma, recientemente descrita, de la HSC se debe a una deficiencia de la P450 oxidorreductasa (POR). Aunque no es una enzima esteroidogénica *per se*, la POR afecta igualmente varias vías esteroidogénicas, y se reconoce actualmente como una de las causas de los dos trastornos del desarrollo sexual: 46,XX (virilización femenina) y 46,XY (virilización masculina incompleta), que se analizan más adelante²⁶⁸.

Descrita por primera vez en 2004²⁶⁹, la deficiencia de POR es quizá la forma más compleja de HSC porque afecta a la actividad de todas las enzimas P450 que participan en la esteroidogénesis, en distintos grados, y provocan distintos patrones de producción de

hormonas esteroideas anómalas y un espectro de manifestaciones clínicas, además de otros efectos «no endocrinos» sobre el desarrollo óseo y el metabolismo de los fármacos. La POR es una flavoproteína asociada al retículo endoplásmico y codificada por el gen *POR*, localizado en el cromosoma 7 (7q11.2). La POR actúa como el electrón donante en la activación de *todas* las enzimas P450 microsómicas, entre ellas la P450c21 (21-hidroxilasa suprarrenal, CYP21A2), la P450c17 (CYP17A1, que cataliza las actividades de la 17 α -hidroxilasa y la 17,20-liasa) y la P450arom (aromatasa, CYP19A1, mediadora de la conversión de los andrógenos en estrógenos). La deficiencia de POR es un trastorno recesivo autonómico, y ya se han identificado más de 25 mutaciones diferentes propias, la mayoría de ellas de sentido alterado en el dominio central de transferencia de electrones de la proteína²⁶⁸.

Los pacientes que presentan esa mutación, incluso siendo hermanos, puede tener distintos fenotipos, pero el perfil hormonal de todos ellos refleja deficiencias parciales de 21-hidroxilasa y de 17 α -hidroxilasa/17,20-liasa. Dado que las actividades de la 21-hidroxilasa y de la 17,20-liasa están más afectadas que la de la 17 α -hidroxilasa, las concentraciones séricas basales de 17-OHP están elevadas y muestran una respuesta exagerada a la estimulación ACTH (debido a la actividad alterada de la 21-hidroxilasa), y las concentraciones de DHEA/DHEAS y androstenediona son bajas (a causa de la alteración de la actividad de la 17,20-liasa). Las concentraciones basales de cortisol son normales o casi normales, pero no aumentan habitualmente con la estimulación con ACTH, lo que revela una insuficiencia suprarrenal compensada crónicamente²⁶⁸.

<i>Hormona</i>	<i>Concentración basal Respuesta estimulada por ACTH</i>	
17-OHP	Alta	Exagerada
DHEA/DHEAS	Baja	Baja
Androstenediona	Baja	Baja
Cortisol	Normal	Baja

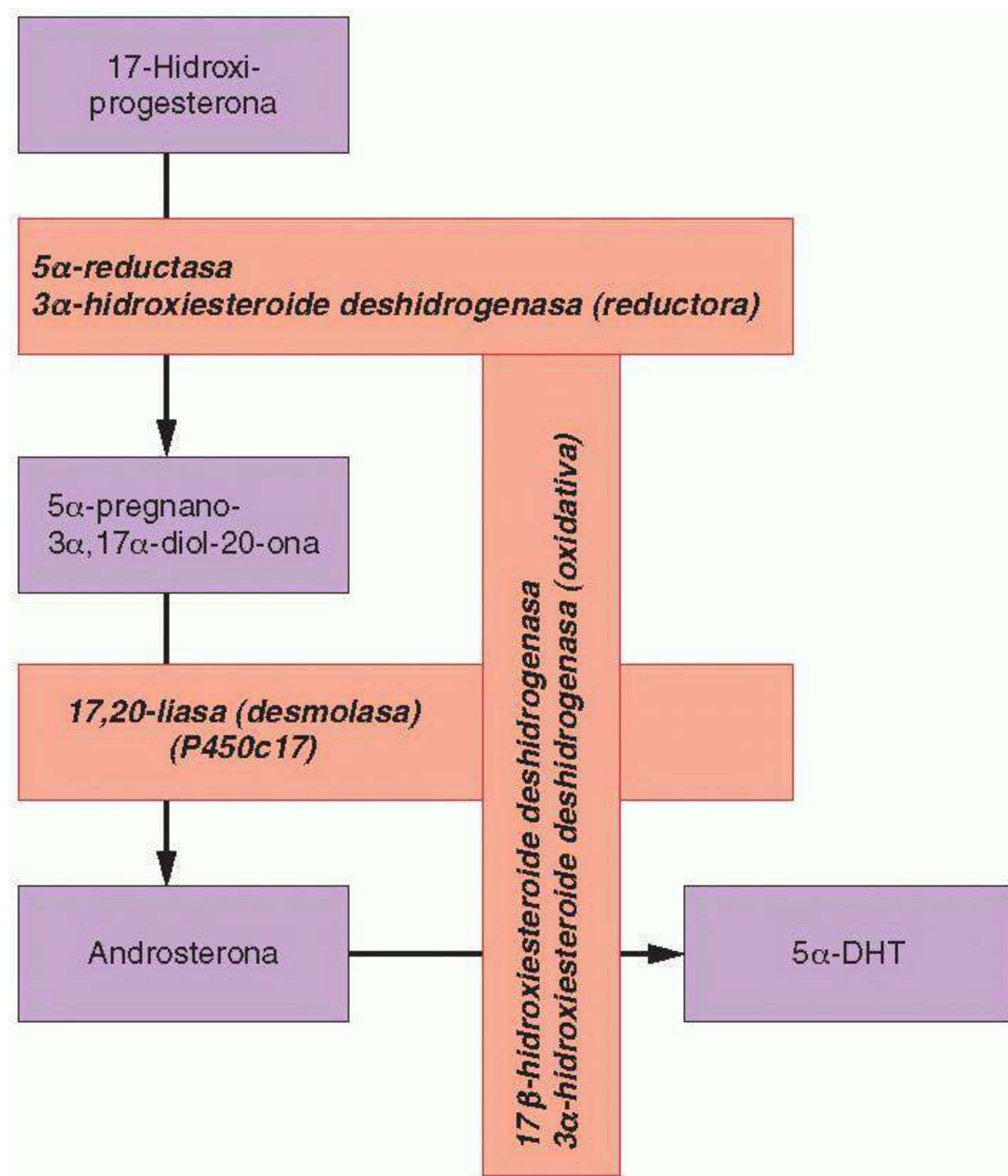
Sorprendentemente, las mujeres con déficit de POR con frecuencia se virilizan en el interior del útero, algo inesperado dado que la producción suprarrenal de andrógenos en el feto debiera reducirse, y no aumentar. Hay dos hipótesis con respecto al origen del exceso de andrógenos que puede explicar la aparente dicotomía, pero ninguna ha podido comprobarse de forma concluyente²⁷⁰⁻²⁷². La primera propone que incluso las pequeñas cantidades de andrógenos producidas podrían acumularse a causa de la deficiencia de P450arom placentaria en las mujeres con deficiencia de POR. La segunda invoca una «vía alternativa» para la producción de andrógenos en la que las altas concentraciones de 17-OHP, que no pueden ser metabolizadas eficazmente a través de las actividades de la P450c21 o la P450c17, buscan un metabolismo alternativo mediante la reducción 5 α y, finalmente, se convierten en dihidrotestosterona (DHT), evitando así la ruta usual a través de la androstenediona y la testosterona²⁷¹⁻²⁷³. Aunque en esta vía alternativa también participa la P450c17, la afinidad de la enzima por su sustrato (5 α -pregnano-3 α , 17 α -diol-20-ona) es mucho mayor que hacia la 17-OHP. De ahí que probablemente funcione mejor que la vía metabólica convencional en los pacientes con deficiencia de POR²⁷³.

El fenotipo de la deficiencia de POR varía enormemente. Mientras que algunos muestran un espectro característico de anomalías óseas conocidas como síndrome de Antley-Bixler (craneosinostosis, hipoplasia media, estenosis o atresia de coanas, sinostosis radiohumeral o radiocubital, fracturas y arqueamiento femoral, y contracturas articulares), indistinguibles de las que presentan los pacientes con mutaciones en el gen receptor 2 del factor de crecimiento fibroblástico (*FGFR2*), anomalías óseas sutiles o incluso inexistentes en otros casos²⁶⁸.

El espectro fenotípico de los pacientes con deficiencia de POR documentada incluye pacientes asintomáticos que se identifican por cribado neonatal de la deficiencia de 21-hidroxilasa, pacientes asintomáticos cuyas madres presentaron virilización durante el embarazo, lactantes virilizadas y mujeres adultas con amenorrea primaria y poliquistosis ovárica^{269,270,273,274}. La amplia variedad de fenotipos ha permitido especular que la deficiencia de POR puede ser relativamente común, pero a menudo no se detecta o se diagnostica erróneamente.

El diagnóstico de la deficiencia de POR no es sencillo. Debe tenerse en cuenta durante la evaluación de niños con ambigüedad sexual y cuando el cribado prenatal para detectar trisomía 21 revela concentraciones bajas de estriol en la madre. En los casos de perfiles

hormonales esteroideos compatibles está indicado realizar un análisis de mutaciones.



La «vía alternativa» a la producción de andrógenos

Herramientas de imágenes

Exceso de andrógenos: de origen materno (hiperandrogenismo gestacional)

El hiperandrogenismo gestacional materno es otra causa aunque poco frecuente, de virilización fetal y puede deberse a la ingestión materna de andrógenos o medicamentos con acción androgénica, o de la producción excesiva de andrógenos maternos. Esta posibilidad también debe tenerse en cuenta ante la aparición rápida de signos masculinizantes en una paciente embarazada, entre ellos hirsutismo, calvicie temporal, clitoromegalia y cambio de voz. También debe considerarse cuando una mujer da a luz una niña virilizada, ya que los luteomas y los quistes tealuteínicos desaparecen después del parto.

El alcance posible o probable de la virilización fetal depende del tiempo de exposición a los andrógenos maternos. Si ha ocurrido al principio del embarazo, puede causar fusión labioescrotal y clitoromegalia, pero después de las 12 semanas de gestación sólo provoca hipertrofia del clítoris.

Uso de fármacos

La mayoría de los casos de virilización fetal femenina por consumo de fármacos por parte de la madre derivan del uso de danazol como parte de un tratamiento para la endometriosis²⁷⁵ o de progestágenos para evitar la amenaza o recurrencia de abortos espontáneos^{276,277}. ***El riesgo está aparentemente limitado a los progestágenos que se unen al receptor del andrógeno***²⁷⁸. Dado los posibles riesgos, a las embarazadas ya no se les prescribe ningún progestágeno que no sea progesterona o 17-hidroxiprogesterona. ***Sin embargo, no se ha observado virilización de las lactantes hijas de mujeres expuestas a los anticonceptivos orales después de la concepción***²⁷⁹. La ingestión materna de andrógenos también puede causar virilización fetal, aunque no sea frecuente, probablemente porque la exposición fetal está limitada por la alta capacidad de la actividad aromatasa placentaria.

Producción excesiva de andrógenos

Las mujeres que presentan hiperandrogenismo gestacional deben ser evaluadas cuidadosamente²⁸⁰. Las causas más frecuentes son los quistes tecaluteínicos y los luteomas; los tumores ováricos o suprarrenales virilizantes son muy raros durante el embarazo²⁸¹⁻²⁸⁷. Sin embargo, deben considerarse todas las posibilidades diagnósticas.

La ecografía pélvica es útil para distinguir los tumores ováricos de los suprarrenales, las masas ováricas quísticas de las sólidas, y los trastornos ováricos unilaterales de los bilaterales. Aproximadamente la mitad de los luteomas y casi todos los quistes tecaluteínicos son bilaterales²⁸⁸; otros tumores ováricos son generalmente unilaterales. Los tumores malignos son casi siempre sólidos y unilaterales. El valor diagnóstico de los valores séricos de hormonas es limitado, dado que las concentraciones séricas de testosterona en la madre aumentan progresivamente durante el embarazo, principalmente a causa del notable incremento en las concentraciones de SHBG. ***La cirugía es necesaria en muy pocas ocasiones en los casos de luteomas o quistes tecaluteínicos porque ambas afecciones generalmente desaparecen después del parto.*** No obstante, ante cualquier indicio de la existencia de un tumor, puede ser necesaria una laparoscopia o una laparotomía para determinar el diagnóstico correcto.

Luteoma del embarazo

Los luteomas del embarazo son masas hiperplásicas de células luteinizadas, no verdaderos tumores. No se conoce su incidencia real; lo más probable es que pasen desapercibidos porque producen pocos andrógenos y tienen escasos efectos androgénicos importantes, si es que los tienen. Los luteomas pueden descubrirse incidentalmente al realizar una cesárea u otro procedimiento quirúrgico abdominal, durante el embarazo o al principio del puerperio, o bien cuando adquieren gran tamaño o provocan virilización materna. Generalmente, son masas sólidas de 6 cm a 10 cm de tamaño y, en casi la mitad de los casos, bilaterales^{289,290}.

Las mujeres con luteomas tienen concentraciones séricas más elevadas de androstenediona, testosterona y dihidrotestosterona, a veces llamativamente^{280,289,291}. Sin embargo, sólo aproximadamente un tercio de los luteomas del embarazo documentados se han asociado a hirsutismo o virilización materna^{280,292}, probablemente porque cualquier aumento en la testosterona sérica libre está limitado por el aumento en las concentraciones de globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG) que se produce durante el embarazo.

Esencialmente, no existe riesgo de virilización del feto femenino de una mujer con un luteoma si la madre no se ha virilizado. Sin embargo, casi el 80 % de las hijas de madres virilizadas también lo están, en un grado que se relaciona con la gravedad, la duración y, lo más importante, la etapa del embarazo durante la que se produjo la exposición al andrógeno^{293,294}.

La regresión típicamente rápida de los luteomas después del parto sugiere que la GCh puede tener un papel en la estimulación o perpetuación de la producción de andrógenos en los luteomas²⁹⁵. A pesar de ello, la mayoría de los luteomas se identifican al final de la gestación, mucho después de que se produzca el máximo en las concentraciones séricas de GCh maternas. Además, los quistes tecaluteínicos, más que los luteomas, se asocian más frecuentemente a concentraciones excesivamente altas de GCh, según se observa en las mujeres con enfermedad trofoblástica gestacional. De aquí la probabilidad de que sea otro el mecanismo responsable del crecimiento y la producción de andrógeno de los luteomas durante la etapa final de la gestación.

Quistes tecaluteínicos

Los quistes tecaluteínicos clínicamente visibles, también conocidos como *hyperreactio-luteinalis*, aparecen más frecuentemente en las mujeres con embarazos múltiples, las madres isoinmunizadas, las que tienen embarazos molares o enfermedad trofoblástica gestacional y las que padecen diabetes mellitus, afecciones que están todas asociadas a un aumento de las concentraciones séricas de GCh en la

madre; la mayor incidencia (10-20%) se observa en los casos de enfermedad trofoblástica²⁹⁶. Sin embargo, no todas las mujeres que presentan estas afecciones tienen quistes tecaluteínicos, que también pueden persistir tiempo después de la evacuación de los embarazos molares a pesar de la rápida disminución de las concentraciones séricas de GCh²⁹⁶⁻²⁹⁸. Pocas veces, las madres con hirsutismo preexistente relacionado con la poliquistosis ovárica o la hipertecosis del estroma ovárico pueden tener quistes tecaluteínicos e hiperandrogenismo gestacional^{299,300}.

Los ovarios que contienen quistes tecaluteínicos pueden aumentar mucho de tamaño y alcanzar un diámetro de hasta 10-15 cm. Histológicamente, la corteza ovárica muestra generalmente hialización focal. ***Aproximadamente, el 30% de las mujeres embarazadas con quistes tecaluteínicos clínicamente visibles presenta hirsutismo o virilización***^{280,301-303}. En la mayoría de las que muestran virilización, las concentraciones séricas de testosterona y androstenodiona son altas; las de testosterona en el suero del cordón también pueden ser elevadas en sus hijos^{301,302,304,305}, pero no se han documentado casos de recién nacidas virilizadas.

Otros trastornos del desarrollo genital

Existe un último grupo de trastornos 46,XX del desarrollo sexual que no pueden todavía clasificarse según su causa, porque ésta se desconoce. Esta categoría incluye la extrofia cloacal, la agenesia mesonéfrica (de Müller) y el síndrome de displasia de Müller, renal y de los somitas cervicotorácicos conocida como la asociación MURCS.

Extrofia cloacal

La extrofia cloacal es una malformación anorrectal y genitourinaria compleja y poco frecuente,

en la que el recto, la vagina y las vías urinarias comparten un orificio común evertido, acompañado por un onfalocele y un ano imperforado. Típicamente, la vejiga y los órganos genitales están divididos en dos mitades a cada lado de un segmento expuesto del intestino, aunque se han descrito muchas variantes³⁰⁶. Se cree que el trastorno se debe al fallo en la migración de los pliegues mesodérmicos laterales de la pared abdominal anterior infraumbilical, que produce una membrana cloacal aumentada de tamaño que se rompe prematuramente, antes del descenso del tabique uorrectal, a veces antes de las 8 semanas de gestación^{306,307}.

Agenesia mülleriana (síndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser)

La agenesia mülleriana es un trastorno del desarrollo genital caracterizado por la ausencia de vagina, un útero hipoplásico o ausente, y la presencia de trompas hipoplásicas o normales³⁰⁸. Este trastorno es una causa relativamente frecuente de amenorrea primaria y se describe con detalle en el capítulo 11. Típicamente, los ovarios son completamente normales, pero uno o ambos pueden no haber descendido, ser hipoplásicos o estar vinculados a una hernia inguinal. Las pacientes afectadas a menudo presentan también anomalías urológicas (agenesia renal unilateral, riñón ectópico o en herradura, y duplicación de los sistemas colectores) y malformaciones esqueléticas (p. ej., hemivértebras y escoliosis, o el síndrome de Klippel-Feil, que incluye cuello corto, línea baja de implantación del cabello, amplitud de movimiento limitada y síntomas neurológicos causados por la fusión de una o más vértebras)^{309,310}. La causa no se conoce, pero algunos casos se han asociado a translocaciones cromosómicas o se presentan en grupos familiares, lo que sugiere una base genética. Lógicamente, la agenesia mülleriana podría atribuirse a una mutación activadora en el gen codificador de AMH o su receptor, que causa exceso de actividad AMH, pero no se ha identificado una causa concluyente³¹¹.

Las pacientes con agenesia mülleriana generalmente acuden a la consulta casi al final de la adolescencia o como jóvenes adultas con amenorrea primaria, presentan desarrollo de las mamas y vello púbico normal, pero no tienen vagina visible. En algunos casos, se observan islas de endometrio funcionales, que pueden provocar la obstrucción de la menstruación y síntomas de dolor cíclico^{309,310}. La evaluación debe incluir un cariotipo, ecografía renal, radiografías de la columna vertebral, y ecografía o RM pélvica cuando hay motivos para sospechar la presencia de un resto uterino funcional^{312,313}. Por lo general, la cirugía se recomienda sólo en las pacientes con síntomas asociados a hematometra, endometriosis o una hernia inguinal. En el momento adecuado se podrá crear una vagina funcional mediante la dilatación vaginal progresiva³¹⁴⁻³¹⁶, la tradicional vaginoplastia³¹⁷, o la operación de Vecchietti modificada, que se lleva a cabo mediante laparoscopia^{318,319}. Las mujeres afectadas son estériles pero pueden esperar una función sexual normal y tener sus propios hijos genéticos mediante FIV de ovocitos obtenidos de sus propios ovarios normales y espermatozoides de sus parejas, con la posterior transferencia de los embriones a una madre sustituta^{320,321}.

Displasia de los somitas cervicotorácicos, renales y müllerianos (asociación MURCS)

La asociación MURCS es un síndrome caracterizado por aplasia o hipoplasia mülleriana (MU), agenesia o ectopia renal unilateral (R) y displasia de los somitas cervicotorácicos (CS), que produce defectos vertebrales (p. ej., anomalía de Klippel-Feil, escoliosis) y

anomalías en las costillas, la escápula y las extremidades superiores³²². Otras anomalías asociadas son: fisura palatina y labio leporino, agenesia ovárica, fisuras pulmonares anormales, tetralogía de Fallot, malformaciones anorrectales y sordera de transmisión³²³⁻³²⁶. No se conoce bien la fisiopatología implicada, pero lógicamente puede intervenir un acontecimiento sucedido al inicio del desarrollo, cuando los blastemas de los esbozos pronéfricos y cervicotorácicos se encuentran muy próximos. El trastorno tiene similitudes con el síndrome de delección del gen 22q11 (anomalías del arco aórtico, defectos faciales, voz nasal, dificultades de aprendizaje leves, agenesia renal, enfermedad autoinmunitaria y anomalías en la columna cervical) y con el síndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser, lo que sugiere una fisiopatología similar³²².

Trastornos del desarrollo sexual 46,XY

Los trastornos del desarrollo sexual que se producen en los varones cromosómicos (46,XY) pueden deberse a alteraciones en el desarrollo gonadal, a la disminución de la síntesis de andrógenos fetales relacionada con deficiencias de enzimas esteroidogénicas o proteínas reguladoras, a defectos del receptor de andrógenos que impiden la acción androgénica normal, a defectos del receptor de LH que causan hipoplasia de las células de Leydig o a mutaciones que afectan a la AMH o a su receptor.

Trastornos del desarrollo gonadal (testicular)

El desarrollo gonadal normal necesita células germinativas normales y células somáticas gonadales normales. Los trastornos del desarrollo testicular incluyen la disgenesia gonadal completa (síndrome de Swyer), la disgenesia gonadal parcial (una variedad de trastornos de un solo gen y alteraciones cromosómicas que afectan a genes esenciales) y la pérdida de testículos desarrollados normalmente durante la vida fetal (síndrome de regresión testicular). Además, una pequeña proporción de los pacientes con DSD ovotesticular (analizado en una sección anterior de este capítulo) presenta un cariotipo 46,XY.

Disgenesia gonadal completa (síndrome de Swyer)

El síndrome de Swyer es una forma poco habitual de disgenesia gonadal, caracterizada por un cariotipo 46,XY³²⁷. ***A pesar de la presencia de un cromosoma Y, el fenotipo es femenino porque las gónadas disgenéticas (acintadas) no producen AMH ni andrógenos.*** En consecuencia, la vagina, el cuello, el útero y las trompas de Falopio se desarrollan normalmente, y los genitales internos y externos no se masculinizan³²⁸. ***En aproximadamente del 10% al 15% de los casos, el trastorno se debe a una mutación inactivadora en el gen SRY, pero en la gran mayoría no puede identificarse causa alguna***³²⁹. Se han involucrado mutaciones en otros genes que participan en la regulación de la expresión de SRY o que codifican importantes elementos secuencia abajo en la vía determinante de los testículos³³⁰⁻³³².

Las pacientes con síndrome de Swyer suelen acudir después del momento previsto para la pubertad con retraso de la maduración sexual, amenorrea primaria, anatomía de los genitales externos e internos femeninos y vello púbico normales. La evaluación revela la presencia de hipogonadismo hipergonadótropo y sugiere la necesidad de determinar el cariotipo para establecer el diagnóstico. ***Se recomienda realizar una gonadectomía poco después del diagnóstico, debido al importante riesgo de aparición de tumores de células germinativas en los elementos testiculares ocultos (20-30%)***³³³.

El sexo asignado y la identificación sexual de crianza es inequívocamente femenina, y no es necesario ningún tratamiento salvo el estrogénico para inducir el desarrollo de las mamas y, posteriormente, estrógenos y progestágenos (combinado o cíclico) para mantener la maduración sexual. El embarazo puede lograrse mediante la fecundación in vitro de ovocitos donados, y no se asocia a complicaciones ni riesgos específicos³³⁴.

Disgenesia gonadal parcial

La disgenesia gonadal parcial define un grupo de trastornos provocados por una amplia variedad de mutaciones genéticas que producen anomalías del desarrollo y el funcionamiento gonadal. Los pacientes afectados pueden tener o carecer de estructuras müllerianas, los genitales externos pueden ser femeninos, masculinos o ambiguos, y el fenotipo puede incluir alteraciones del desarrollo fuera del aparato reproductor. La gran cantidad de variaciones del fenotipo reflejan las numerosas acciones diferentes de los productos génicos que participan en la regulación de la expresión SRY, la regresión mülleriana, la diferenciación testicular y los patrones del desarrollo. Algunos ejemplos incluyen trastornos de un solo gen, entre ellos *WT1*, *SF1*, *SRY*, *SOX9*, *DHH* (una molécula de señalización intercelular que tiene un importante papel en la morfogénesis y el desarrollo testicular), *ATRX* (un regulador transcripcional que se expresa durante el desarrollo) y *ARX* (un gen que contiene una homeosecuencia que se expresa durante el desarrollo), así como también aberraciones cromosómicas que afectan a genes esenciales como *DMRT1* (hemicigosidad), *DAX1* (duplicación) y *WNT4* (duplicación)¹⁰⁹.

<i>Gen</i>	<i>Locus</i>	<i>Herencia</i>	<i>Gónada</i>	<i>Estructuras de Müller</i>	<i>Genitales externos</i>	<i>Características asociadas</i>
Defectos monogénicos						
<i>WT1</i>	11p13	Autosómica dominante	Disgenesia testicular	+/-	Femenina o ambigua	Tumor de Wilms, anomalías renales, tumores gonadales
<i>SF1</i>	9q33	Autosómica dominante/recesiva	Disgenesia testicular	+/-	Femenina o ambigua	Insuficiencia suprarrenal (algo)
<i>SRY</i>	Yp11.3	Y	Disgenesia testicular/ovotesticular	+/-	Femenina o ambigua	
<i>SOX9</i>	17q24-5	Autosómica dominante	Disgenesia testicular/ovotesticular	+/-	Femenina o ambigua	Displasia camptomélica
<i>DHH</i>	12q13.1	Autosómica recesiva	Disgenesia testicular	+	Mujer	
<i>ATRX</i>	Xq13.3	X	Disgenesia testicular	-	Femenina, ambigua o masculina	α -talasemia, retraso mental
<i>ARX</i>	Xp22.13	X	Disgenesia testicular	-	Ambigua	Lisencefalia, epilepsia, inestabilidad térmica
Aberraciones cromosómicas						
<i>DMRT1</i>	9p24.3	Hemicigosis	Disgenesia testicular	+/-	Femenina o ambigua	Retraso mental
<i>DAX1</i>	Xp22.13	Duplicación Xp21	Disgenesia testicular u ovárica	+/-	Femenina o ambigua	
<i>WNT4</i>	1p35	Duplicación 1p35	Disgenesia testicular	+	Ambigua	Retraso mental

Síndrome de regresión testicular

El síndrome de regresión testicular es una afección en la que los testículos, cuyo desarrollo fue normal durante la vida fetal, se perdieron o desaparecieron posteriormente. ***El trastorno puede ser unilateral o bilateral, y se caracteriza por la ausencia parcial o total del tejido testicular en presencia de genitales externos masculinos normales***³³⁵. Típicamente, el conducto deferente y los vasos asociados tienen terminación ciega y una cantidad variable de tejido testicular remanente. La evolución natural de este trastorno no se entiende claramente. Los conceptos actuales suponen un desarrollo embrionario inicial y un descenso testicular normales, seguidos de algún episodio catastrófico, como una torsión. Si el proceso se produce con la gestación relativamente avanzada, los genitales internos y externos se virilizan, y los conductos paramesonéfricos desaparecen normalmente, pero no hay testículos al nacer (anorquia). Sin

embargo, la pérdida precoz de ambos testículos puede dar lugar a un falo pequeño o masculinización incompleta³³⁶.

En estudios histopatológicos de restos de testículos nodulares atrésicos obtenidos de neonatos o niños pequeños afectados, sólo el 10 % de las muestras contenía algún túbulo seminífero identificable, formado principalmente por células de Sertoli envueltas en bandas fibrosas sin células germinativas visibles³³⁵. Los macrófagos cargados de hemosiderina, generalmente una respuesta celular tardía a la lesión tisular, se encuentran en aproximadamente dos tercios de los casos y, en ocasiones, puede observarse el conducto y el epidídimo^{335,337,338}.

Trastornos de la síntesis androgénica

En la síntesis de los andrógenos participan diversas enzimas esteroidogénicas y proteínas reguladoras, y el déficit de cualquiera de ellas puede provocar la disminución de la producción de andrógeno fetal y las consecuencias que esto conlleva. Todas son poco frecuentes, pero cada una de ellas es una causa conocida de trastornos 46,XY del desarrollo sexual; en conjunto, causan menos del 5% de los casos. Los trastornos de la síntesis de testosterona generalmente impiden la virilización de los genitales externos más que de los internos.

Deficiencia de 5 α -reductasa esteroidea

La deficiencia de 5 α -reductasa esteroidea (tipo 2) es un trastorno autosómico recesivo caracterizado por un cariotipo 46,XY y un importante hipospadias perineal (la configuración genital consiste en un falo mediano entre el pene y el clítoris, encordamiento entre el falo y el periné, una abertura uretral generalmente en el periné, y una abertura urogenital parcialmente cerrada que semeja una vagina pequeña y superficial), que se produce por la alteración de la virilización durante la embriogénesis a causa de la conversión defectuosa de testosterona en dihidrotestosterona (DHT)³³⁹⁻³⁴¹. En el cuadro clásico, los genitales externos son predominantemente femeninos al nacer, y muestran una fusión incompleta de los pliegues labioescrotales, y un seno urogenital o aberturas vaginal y uretral separadas, con o sin presencia de clitoromegalia. Los genitales internos son masculinos; el epidídimo, el conducto deferente, las vesículas seminales y los conductos eyaculadores se forman, pero se vuelcan en una vagina más corta y ciega. En algunos casos, los derivados del conducto mesonéfrico terminan en el periné, a cada lado de la uretra. Los testículos se localizan en los canales inguinales, los labios mayores o el escroto, y muestran una espermatogénesis alterada. ***La característica que distingue a este trastorno es que los individuos afectados se virilizan, en distinto grado, en el momento de la pubertad.*** A diferencia de los trastornos relacionados con las anomalías en el receptor de los andrógenos, el desarrollo mamario de los varones con 5 α -reductasa esteroidea es similar al de los varones normales. Aunque algunos casos de deficiencia de 5 α -reductasa están lo suficientemente virilizados como para asignarles el sexo masculino al nacer³⁴², la mayoría han sido criados como mujeres y han asumido el sexo y la conducta masculina al llegar a la pubertad³⁴³.

Las manifestaciones clínicas de la deficiencia de 5 α -reductasa esteroidea ilustran una vez más los mecanismos que participan en la diferenciación sexual fenotípica³⁴⁴. Los derivados del conducto mesonéfrico (conductos eyaculadores, epidídimo, conductos deferentes y vesículas seminales) se forman normalmente, en respuesta a las concentraciones fetales de testosterona normales, pero las estructuras genitales que derivan del seno urogenital y el tubérculo genital (los genitales externos, la uretra y la próstata) no se virilizan normalmente, porque dependen de la conversión intracelular de la testosterona en DHT. Los hombres afectados desarrollan una masa muscular y libido normales, y cambian la voz, a causa de la acción de la testosterona, pero presentan menos vello corporal y la línea temporal de recesión del cabello más baja, y además no tienen problemas de acné, todo lo cual se debe principalmente a la acción de la DHT. La importancia distintiva de la DHT durante el desarrollo fetal queda demostrada por la notable virilización genital que se produce después de la pubertad³⁴⁵.

Existen dos tipos de 5 α -reductasa esteroidea, denominados 1 y 2³⁴⁶, que están codificados por 2 genes separados; el gen codificador de la enzima de tipo I (*RD5A1*) está localizado en el cromosoma 5 (5p15), y el que codifica la enzima de tipo 2 (*RD5A2*) está localizado en el cromosoma 2 (2p23). Las personas con deficiencia documentada de 5 α -reductasa esteroidea poseen enzimas de tipo 2 anómalas, mientras que las de tipo 1 son normales³⁴⁷. ***La conversión alterada de testosterona en DHT causada por esta afección impide la virilización normal de los genitales externos masculinos durante el desarrollo fetal.*** Las personas afectadas suelen presentar concentraciones séricas extremadamente bajas, pero aún mensurables, de DHT, lo que podría reflejar la limitada actividad de la enzima anómala, aunque es más probable que se deba a las acciones de las enzimas de tipo 1³⁴². La virilización que se produce en la pubertad puede estar dirigida por la DHT sérica o por la propia testosterona. La ginecomastia transitoria puede aparecer en la pubertad, pero no persiste porque la producción de estrógenos y andrógenos es similar a la de los varones adultos normales.

Se ha descrito una amplia variedad de mutaciones de *RD5A2*, la mayoría de ellas puntuales, que producen concentraciones enzimáticas bajas, una enzima inestable con actividad reducida o una enzima con menos afinidad para la testosterona y los cofactores esenciales. Aproximadamente el 40% de las personas afectadas son homocigotas para la misma mutación, y el resto son heterocigotas

compuestas³⁴⁷. Casi la mitad tienen familiares con la misma afección, lo que probablemente refleja la consanguinidad como un efecto generador³⁴⁸. En las mujeres, las mutaciones son básicamente silentes; aunque pueden tener menos vello corporal y menarquias tardías, incluso aquellas con mutaciones homocigotas son fenotípicamente normales y muestran fecundidad y menstruaciones normales^{349,350}.

El diagnóstico de la deficiencia de 5 α -reductasa debe tenerse en cuenta en los lactantes con ambigüedad genital, y en los adolescentes o jóvenes con el fenotipo y el perfil hormonal sérico característicos (concentración sérica normal de testosterona en el varón y un cociente mayor entre la testosterona y la DHT), que típicamente es mayor de 10 en los niños pequeños y a menudo de 20 en los niños mayores y los adultos^{341,351}. Es probable que las concentraciones basales de testosterona y DHT de los lactantes y los niños prepúberes no sean suficientes para el diagnóstico; se pueden evaluar mejor con una prueba de estimulación de GCh, midiendo la testosterona y la DHT antes (basal, día 1) y después (ya estimulada, días 3 y 6) mediante la administración de GCh exógena (1 500 UI/m² los días 1 y 3)³⁵¹⁻³⁵³. Los pacientes con deficiencia de 5 α -reductasa pueden distinguirse de los que tienen problemas de síntesis de testosterona porque las concentraciones séricas de ésta son normales o están elevadas, y de los que presentan insensibilidad androgénica incompleta verificando si existen cocientes normales entre los metabolitos glucocorticoides 5 β -reducidos y 5 α -reducidos como indicadores del metabolismo esteroideo hepático³⁵⁴. El diagnóstico definitivo puede determinarse analizando el ADN extraído de la sangre o los tejidos³⁴⁷.

El tratamiento de los pacientes con deficiencia de 5 α -reductasa esteroidea es complejo porque la mitad o más de los casos asignados inicialmente como femeninos sufren cambios de conducta e identidad sexual posteriormente³⁴³. El sexo en el que se educa, la edad del paciente y la identidad sexual influyen en la opción terapéutica. La decisión de criar a un recién nacido como mujer sólo debe tomarse después de una evaluación psicológica profunda que confirme la identidad sexual femenina, pero una vez tomada, el tratamiento es relativamente directo. La gonadectomía debe realizarse para impedir la virilización posterior y la aparición de tumores en los testículos criptorquídeos³⁵⁵. Si existe clitoromegalia, puede corregirse quirúrgicamente, teniendo la precaución de mantener el glándulo del clitoris. Si es necesario, puede crearse una vagina funcional mediante dilatación vaginal progresiva^{315,316,356} o por vaginoplastia quirúrgica³⁵⁷. El tratamiento con estrógenos para inducir y mantener las características femeninas debe iniciarse en el momento habitual de la pubertad o, en el caso de adultos, inmediatamente después de la gonadectomía.

La decisión de criar a la persona como varón no es menos compleja y también conllevará tratamiento médico y quirúrgico. El momento de realizar la cirugía para corregir el hipospadias y la criptorquidia depende del alcance del primero y del tamaño del falo. Desgraciadamente, la virilización durante la pubertad no es tan satisfactoria como se espera^{351,358}, lo que impulsa a tratar de mejorar los resultados mediante tratamiento con testosterona o DHT. El tratamiento con testosterona antes de la pubertad puede ayudar a agrandar el falo³⁵¹. El tratamiento con DHT puede aumentar las concentraciones séricas de DHT, pero debe prepararse especialmente, ya que no existen preparados comercializados^{359,360}. Aunque el recuento de espermatozoides es muy bajo en algunos pacientes³⁶¹, la fecundidad es posible por medio de inseminación intrauterina³⁶² o FIV e ICSI³⁶³.

El cambio de identidad sexual femenina a masculina puede ser extremadamente traumático desde el punto de vista psicológico, pero hay quienes llevan la transición con bastante éxito³⁴³. En uno de esos casos, la paciente llevaba en realidad una doble vida, actuando en todos los aspectos públicos como mujer, pero con numerosas relaciones heterosexuales clandestinas. Al asumir su identidad sexual masculina a partir de la pubertad, continuó retrasando la consulta médica para pedir ayuda, por temor a la vergüenza y la culpa que la revelación de su situación podrían conllevar para su madre, una mujer «a la antigua», ya mayor y muy religiosa. Aunque sus intenciones eran mantener el secreto hasta su fallecimiento, a los 65 años decidió finalmente buscar ayuda y diagnóstico, dado que la madre ya tenía 93 años y seguía disfrutando de muy buena salud. La transición de mujer a hombre en una persona con deficiencia de 5 α -reductasa esteroidea se relata en una novela ganadora del Premio Pulitzer, *Middlesex*, de Jeffrey Eugenides, que narra la historia de una heroína, Calliope Stephanides, que se transforma en Cal, un héroe³⁶⁴.

Deficiencia de la 17 α -hidroxilasa

El gen *CYP17A1* codifica una enzima que tiene actividad 17 α -hidroxilasa y 17,20-liasa, necesarias para la síntesis de cortisol, andrógenos y estrógenos. La deficiencia de 17 α -hidroxilasa es una causa poco frecuente de HSC, habiéndose informado poco más de 100 casos^{365,366}. Se han observado síndromes de deficiencia de 17 α -hidroxilasa con pérdida únicamente de 17 α -hidroxilasa o de 17,20-liasa^{367,368}, pero en la mayoría de los pacientes afectados existe déficit de ambas enzimas³⁶⁹.

El aumento compensador en la estimulación de la ACTH que acompaña a la disminución de la síntesis de cortisol estimula una mayor producción de 11-desoxiesteroideos (a través de la 21-hidroxilasa), entre ellos la corticosterona y los mineralocorticoides 11-desoxicorticosterona y 18-hidroxi-desoxicorticosterona^{370,371}. A su vez, el exceso de mineralocorticoides conduce a una expansión

volumétrica, que inhibe la liberación de renina y la síntesis de aldosterona³⁷². La producción de andrógenos (dependiente de la actividad 17,20-liasa) y, posteriormente, de estrógenos está disminuida, tanto a nivel suprarrenal como gonadal. Las concentraciones séricas de progesterona son más elevadas, pero las de 17-OHP, cortisol, DHEA, DHEAS, androstenodiona, testosterona y estradiol son bajas.

Como sucede con otras formas de HSC, la deficiencia de 17 α -hidroxilasa es un trastorno autonómico recesivo. El gen *CYP17A1* está localizado en el cromosoma 10 (10q24.3) y se han descrito numerosas mutaciones diferentes³⁷³, entre ellas pequeñas inserciones que alteran el marco de lectura normal del gen (y causan la terminación precoz)³⁷⁴, las delecciones de uno o varios codones^{375,376}, las delecciones grandes con inserción de ADN extraño³⁷⁷ y las mutaciones finalizadoras o de sentido alterado que producen la terminación de los codones o una enzima con actividad reducida^{376,378-385}. ***Las mujeres con deficiencia de 17 α -hidroxilasa presentan típicamente retraso de la pubertad, amenorrea primaria e hipogonadismo hipergonadótropo; la mayoría son hipertensas (a causa de su hipernatremia e hipervolemia) y algunas también tienen hipopotasemia^{386,387}. Los varones afectados suelen tener genitales externos femeninos (pseudohermafroditismo masculino), vagina ciega y testículos intraabdominales; la mayoría han sido criados como niñas, por lo que padecen un trastorno subyacente que se reconoce sólo más tarde, cuando se los evalúa a raíz del retraso en la pubertad³⁸⁸.***

El tratamiento de la deficiencia de 17 α -hidroxilasa consiste en la administración de suficiente cantidad de glucocorticoides para suprimir la producción excesiva de ACTH y mineralocorticoides, al tiempo que se evita el exceso de glucocorticoides. Dado que casi todos los pacientes afectados se crían como mujeres, también debe proporcionarse tratamiento estrogénico en el momento del diagnóstico en la pubertad o en el momento en que ésta debiera producirse. En los casos genéticamente femeninos que poseen útero, también hay que administrar progestágenos.

Deficiencia de 3 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa

Los defectos en la enzima 3 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa/ δ^5 - δ^4 isomerasa (3 β -HSD) y sus consecuencias desde el punto de vista endocrino y del desarrollo en pacientes genéticamente femeninos se analizan con más detalle en una sección anterior de este capítulo dedicada a las causas de la virilización femenina (trastornos 46,XX del desarrollo sexual). El defecto de la enzima se menciona aquí de nuevo, aunque brevemente, porque puede causar la masculinización incompleta de los varones, así como también la virilización en las mujeres.

La enzima 3 β -HSD de tipo II cataliza la oxidación e isomerización de precursores de δ^5 -3 β hidroxiesteroides en δ^4 -cetoesteroides en las suprarrenales y las gónadas. El déficit de 3 β -HSD produce la acumulación de cantidades excesivas de δ^5 -3 β -hidroxiesteroides, entre ellos pregnenolona, 17 α -hidroxipregnenolona, DHEA y DHEAS, y en niveles inferiores, de δ^4 -cetoesteroides como androstenodiona y testosterona, y posteriormente dihidrotestosterona (DHT). Por tanto, los varones afectados presentan distintos grados de masculinización incompleta, que oscilan desde hipospadias hasta genitales externos femeninos casi normales^{213,389,390}.

Deficiencia de 17 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa

La familia de enzimas de la 17 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa (17 β -HSD) incluye la isoenzima de tipo 3, que cataliza la conversión de androstenodiona en testosterona, el andrógeno biológicamente activo, en las células de Leydig de los testículos. Las mutaciones en el gen *HSD17B3*, localizado en el cromosoma 9 (9q22), pueden causar deficiencia de 17 β -HSD, un trastorno autosómico recesivo causado por la producción deficiente de testosterona testicular^{391,392}. Aunque es poco frecuente, la deficiencia de 17 β -HSD es el defecto hereditario más habitual en la síntesis de la testosterona.

Los varones con mutaciones homocigotas o heterocigotas compuestas tienen testículos y normalmente presentan genitales internos desarrollados, pero la virilización de los genitales externos es extremadamente deficiente, por lo que típicamente tienen aspecto femenino e incluyen una vagina corta y ciega; son casos muy similares a los pacientes con insensibilidad androgénica incompleta^{392,393}. Por lo tanto, a la mayoría de ellos se les asigna el sexo femenino al nacer y son criados como mujeres. Por otro lado, pueden presentar ambigüedad genital, con distintos grados de clitoromegalia y fusión labial, o bien genitales masculinos con micropene o hipospadias^{391,394}. Los testículos pueden localizarse en el abdomen, en los canales inguinales o en los labios mayores. La virilización se produce durante la pubertad, probablemente a causa de la conversión extratesticular de androstenodiona en testosterona por las isoenzimas 17 β -HSD no afectadas en los tejidos periféricos (p. ej., hepático, cutáneo, adiposo)^{392,395-397}. El falo aumenta de tamaño, la masa muscular crece, la complexión corporal masculina y el patrón del cabello se desarrolla y la voz a veces es muy profunda. La inversión del papel sexual se ha observado en uno a dos tercios de las personas afectadas y criadas como niñas³⁹⁸. Por lo tanto, lo ideal sería que el diagnóstico se hiciera antes de la pubertad, seguido por la gonadectomía y tratamiento estrogénico en los casos con genitales femeninos. En los nacidos con genitales ambiguos, el diagnóstico precoz puede permitir la asignación del sexo

masculino porque el tratamiento con andrógenos puede promover el desarrollo de un fenotipo masculino adulto casi normal^{399,400}.

Cuando hay motivos de sospecha, una concentración sérica basal elevada de androstenodiona y un cociente entre testosterona/androstenodiona séricas bajo ($< 0,8-0,9$) después de una estimulación con GCh exógena sugiere el diagnóstico de deficiencia de 17β -HSD, pero el método carece de especificidad, porque los valores normales no han sido firmemente establecidos en controles emparejados por edad y porque se pueden observar resultados similares en personas con otros defectos en la biosíntesis de testosterona o hipoplasia en las células de Leydig. La genotipificación permite el diagnóstico definitivo. Se han identificado varias mutaciones diferentes, la mayoría de las cuales producen una enzima cuya actividad es escasa o insignificante³⁹².

Deficiencia de P450 oxidoreductasa

Los factores genéticos y la fisiopatología de la deficiencia de P450 oxidoreductasa (POR) se analizan con más detalle en una sección anterior de este capítulo dedicada a los trastornos 46,XX del desarrollo sexual (virilización femenina). Se comenta nuevamente aquí porque, al igual que sucede con la deficiencia de 3β -HSD, la deficiencia de P450 oxidoreductasa es también una de las causas de los trastornos 46,XY del desarrollo sexual (masculinización incompleta en los varones).

Tal como se describió anteriormente, la POR no es una enzima esteroidogénica, sino una proteína que actúa como donante de electrones en la activación de todas las enzimas P450 microsómicas, entre ellas P450c21 (21-hidroxilasa suprarrenal, CYP21A2), P450c17 (CYP17A1, que cataliza las actividades 17,20-liasa y 17α -hidroxilasa) y P450arom (aromatasa, CYP19A1, mediadora de la conversión de los andrógenos en estrógenos)²⁶⁸. Las consecuencias de la deficiencia de POR en el desarrollo de los varones se deben principalmente a las deficiencias parciales de 21-hidroxilasa y 17,20-liasa y, en menor escala, de la actividad 17α -hidroxilasa. Las concentraciones séricas de 17-OHP están elevadas y las de andrógenos son bajas. No es de extrañar que los niños afectados presenten a menudo una virilización deficiente, porque la actividad reducida de la 17,20-liasa impide la generación de los andrógenos de 19 carbonos, entre ellos la testosterona.

Deficiencia de la proteína reguladora aguda esteroidea (StAR)

La forma menos común y más grave de HSC se conoce como hiperplasia suprarrenal lipóide congénita. El trastorno se caracteriza por una deficiencia de *todas* las hormonas esteroideas suprarrenales y gonadales, un aumento de la secreción de ACTH y una importante hiperplasia suprarrenal asociada a la acumulación progresiva de ésteres de colesterol.

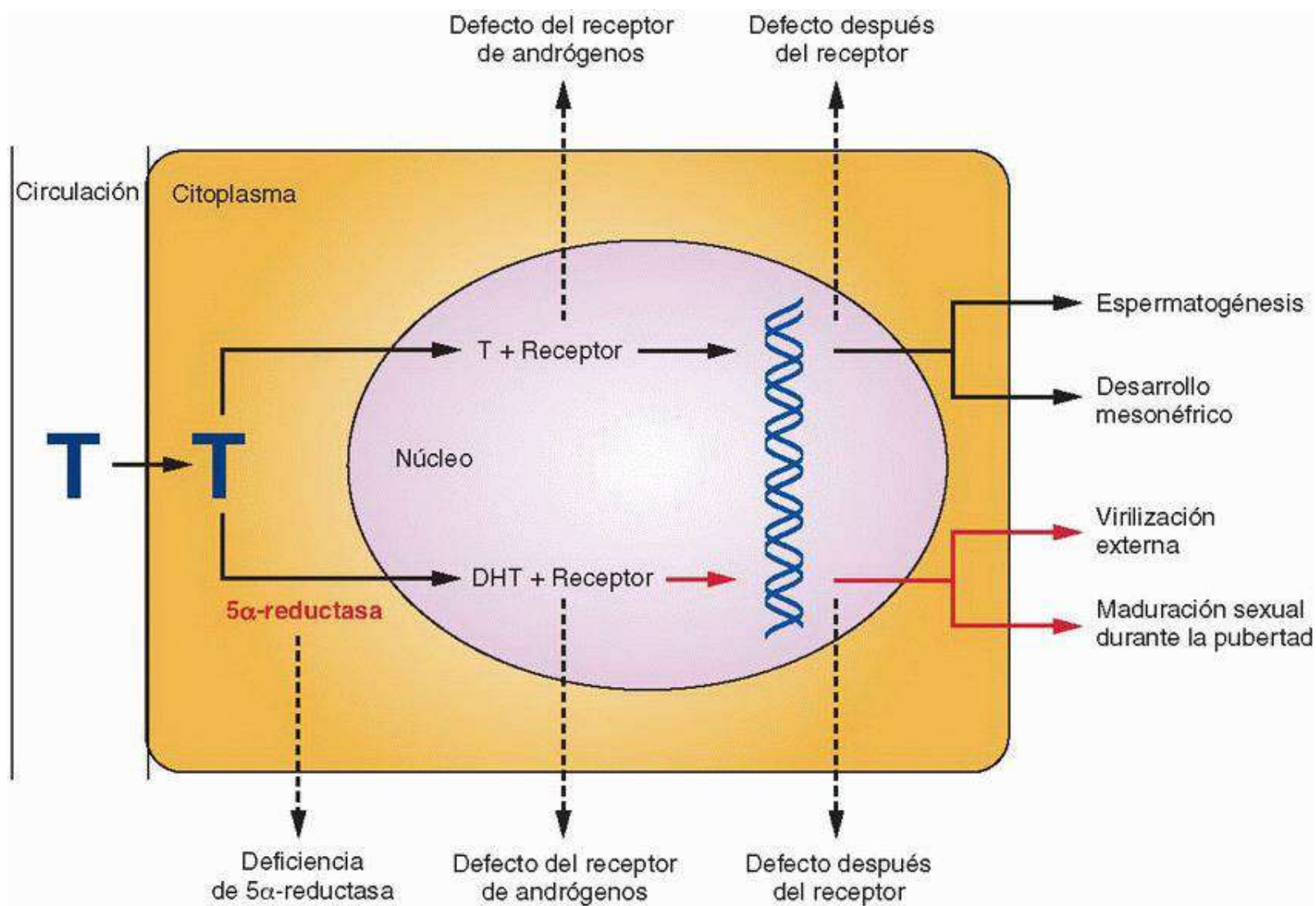
La hiperplasia suprarrenal lipóide congénita es un trastorno autosómico recesivo causado por mutaciones en el gen codificador de la proteína reguladora esteroidogénica aguda (StAR)^{401,402}. La StAR interviene en la respuesta inmediata a los estímulos esteroidogénicos facilitando el transporte del colesterol desde la membrana mitocondrial externa a la interna, el paso que limita la velocidad de la esteroidogénesis^{402,403}, y se expresa en la corteza suprarrenal y las gónadas, pero no en la placenta. Se ha identificado una amplia variedad de mutaciones en el gen *StAR* (localizado en el cromosoma 8p11.2), la mayoría de ellas causantes de una reducción de la actividad de la proteína^{401,404-406}. El trastorno también puede deberse a una mutación heterocigota en el gen *CYP11A1* que codifica la enzima que escinde la cadena lateral de colesterol, que lo convierte en pregnenolona⁴⁰⁷. En uno u otro se afectan todas las vías esteroidogénicas, produciéndose una deficiencia global de hormonas esteroideas que refleja tanto el defecto intrínseco en la esteroidogénesis como la lesión celular progresiva causada por la acumulación de colesterol⁴⁰⁴. Las concentraciones séricas de cortisol y aldosterona son muy bajas, los niveles de actividad de la ACTH y la renina plasmática son muy elevados, las concentraciones de esteroides sexuales son bajas y las de gonadotropina sérica están elevadas, incluso en los niños pequeños^{407,408}.

Los pacientes con hiperplasia suprarrenal lipóide congénita presentan síntomas de insuficiencia suprarrenal grave (vómitos, diarrea, hipovolemia, hiponatremia, hiperpotasemia) poco después del nacimiento o en los primeros meses de vida⁴⁰⁹. Los lactantes varones suelen tener genitales externos femeninos por la grave deficiencia androgénica. Las niñas presentan desarrollo normal al nacer y hasta pueden tener una pubertad espontánea⁴¹⁰, posiblemente porque los ovarios prepuberales, a diferencia de los suprarrenales y los testículos, están relativamente ocultos y pueden así escapar a la lesión celular causada por la acumulación de colesterol. Aunque dos tercios de los pacientes documentados murieron durante los primeros meses⁴⁰⁸, algunos de los tratados con glucocorticoides y mineralocorticoides sobrevivieron hasta la pubertad⁴¹¹.

Trastornos de la acción androgénica

Las mutaciones en el gen que codifica el receptor de andrógenos (*AR*) pueden producir diversos fenotipos en los varones con testículos y producción de testosterona normales; se han identificado más de 400 distintas mutaciones de *AR*⁴¹². En conjunto, estos trastornos 46,XY del desarrollo sexual se conocen como síndromes de insensibilidad androgénica. Los procesos genéticos, la fisiopatología y la

endocrinología de los trastornos del receptor de andrógenos son bastante similares. El fenotipo depende de si los receptores de andrógenos faltan por completo^{413,414}, existen pero con un funcionamiento anormal⁴¹⁵⁻⁴¹⁷ o son normales pero menos numerosos^{415,418}.



Herramientas de imágenes

Síndrome de insensibilidad androgénica completa

La insensibilidad androgénica completa fue descrita por primera vez con detalle por Morris, en la Universidad de Yale, quien acuñó el término de «feminización testicular» para el trastorno⁴¹⁹. Sin embargo, el término que se prefiere actualmente es el de síndrome de insensibilidad androgénica (IA) completa⁴²⁰. El síndrome de IA completa puede deberse a una amplia variedad de mutaciones inactivadoras en el gen *AR*, entre ellas deleciones genéticas importantes, codones de terminación prematura, anomalías en el corte y empalme, y mutaciones de sentido alterado que causan sustituciones de aminoácidos en el receptor de andrógenos. El gen *AR* se encuentra en el cromosoma X (Xq12), de ahí que el síndrome de IA completa siga un patrón de herencia recesiva ligada al cromosoma X. Una de tres hermanas fenotípicas de una persona afectada, y una de seis hijas de una hermana normal tendrán cariotipo XY. Por lo tanto, es necesaria una investigación cuidadosa para identificar otros posibles familiares afectados. Aproximadamente, el 40% de los pacientes con síndrome de IA completa no tiene antecedentes familiares de este trastorno⁴²¹, lo que aparentemente refleja mutaciones *de novo*.

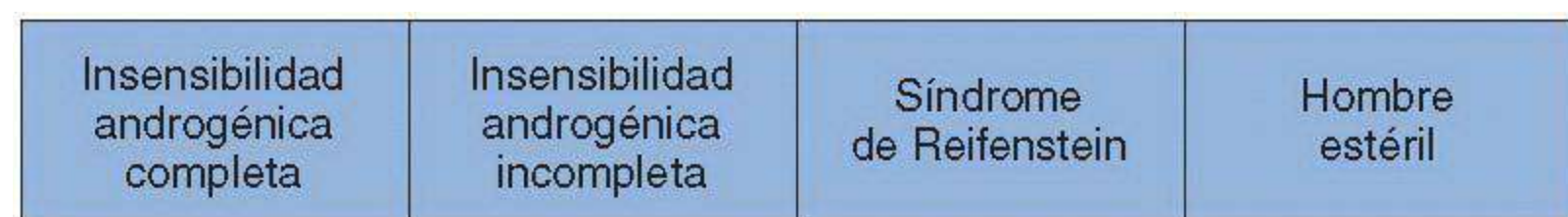
La fisiopatología y el fenotipo del síndrome de IA incompleta son lógicos y predecibles. La deficiencia del receptor produce una insensibilidad a los andrógenos. Por lo tanto, el desarrollo de los conductos mesonéfricos inducido por los andrógenos no puede producirse normalmente; la presencia o la ausencia de los derivados de dichos conductos (epidídimo, conductos deferentes) varía según la mutación. Aunque puedan observarse restos (adyacentes a los testículos) en los que presentan mutaciones puntuales en el dominio de fijación del ligando de receptores por lo demás normales, que pueden permitir una respuesta muy limitada a concentraciones locales elevadas de andrógenos en el útero, las estructuras mesonéfricas faltan completamente en los que tienen mutaciones que producen codones de

terminación prematura o mutaciones con alteración del marco de lectura que impiden la expresión del receptor de andrógenos⁴²². Los testículos normales producen cantidades normales de AMH, que inhiben eficazmente el desarrollo de los conductos de Müller. Por lo tanto, típicamente, no existen útero ni trompas, aunque a veces se han observado algunos vestigios de ellos⁴²³. Los testículos pueden encontrarse en el abdomen pero, por lo general, se localizan en los canales inguinales o en los labios mayores, probablemente porque la AMH es la que normalmente interviene en su descenso; la histología se parece a la de la criptorquidia, con una cantidad normal o elevada de células de Leydig y sin espermatogénesis. Los genitales externos son claramente femeninos a causa de la insensibilidad androgénica, aunque los labios y el clítoris pueden presentar un desarrollo ligeramente insuficiente. La vagina puede ser corta y ciega o faltar, lo que refleja únicamente la contribución embriológica del seno urogenital. El vello púbico y axilar es escaso o inexistente, también a causa de la ausencia de estimulación androgénica. El desarrollo de las mamas es femenino y puede ser notable, probablemente a causa de la acción de los estrógenos no contrarrestada por la acción de los andrógenos. La complexión general del cuerpo es también femenina, aunque la talla y el peso promedio de las mujeres con síndrome de IA completa son mayores que en las mujeres normales^{424,425}. Las mujeres con este síndrome también tienen una orientación sexual femenina e instinto maternal normales^{426,427}.

En las mujeres con síndrome de IA completa, las concentraciones séricas de testosterona son normales o están moderadamente elevadas, las de LH son elevadas y la FSH sérica suele encontrarse dentro de los límites normales. El aumento de las concentraciones de LH se debe a la resistencia a los efectos de retroalimentación negativa que ejercen los andrógenos a nivel del eje hipotálamo-hipofisario; tanto la frecuencia como la amplitud de la secreción pulsátil de LH son más altas en pacientes con síndrome de IA completa^{428,429}. Mientras que la producción de estrógenos (estrón y estradiol) también está elevada en un 70% con respecto a los varones normales, la producción de dihidrotestosterona (DHT) está disminuida debido a la ausencia de tejidos urogenitales masculinos, que constituyen el sitio primario de la producción de DHT³⁵⁴.

El diagnóstico de síndrome de IA completa debe considerarse en las niñas con hernias inguinales o masas labiales⁴³⁰, y en las mujeres con amenorrea primaria. En casos de adolescentes o adultos, el diagnóstico generalmente no es difícil. **La mayoría de las pacientes con síndrome de IA completa presentan amenorrea primaria, desarrollo mamario normal, vello púbico y axilar escaso o inexistente, vagina corta, y ausencia de cuello uterino y útero; la concentración sérica de testosterona dentro de los varones normales y un cariotipo 46,XY permiten establecer el diagnóstico.** Aunque los varones con deficiencias en la biosíntesis de testosterona pueden tener un fenotipo femenino, no presentan crecimiento de las mamas. **Los pacientes con síndrome de IA completa suelen distinguirse fácilmente de los que sufren agenesia mülleriana, ya que éstos tienen vello púbico y axilar normal, concentraciones séricas de testosterona normales para las mujeres y cariotipo 46,XX.** La localización de los testículos suele poder determinarse mediante ecografía o RM⁴³¹.

El tratamiento clínico del síndrome de IA completa consiste en: hormonoterapia adecuada, creación de una vagina funcional, gonadectomía para impedir la aparición de tumores en los testículos criptorquídeos y apoyo psicológico, todo lo cual se resume aquí y se analiza con detalle en el capítulo 11. El tratamiento con estrógenos está indicado cuando la gonadectomía se realiza una vez finalizada la pubertad, o en el momento previsto de la pubertad si las gónadas se extirparon antes de ese período. Las opciones para la creación de una vagina funcional son la dilatación vaginal progresiva y la vaginoplastia. La vagina corta pero visible que se observa en la mayoría de los casos de síndrome de IA completa facilita los esfuerzos con dilatación vaginal^{315,316,356}, pero, si es necesario, el tratamiento quirúrgico también produce buenos resultados³⁵⁷. **En los pacientes con síndrome de IA completa suele ser mejor retrasar la gonadectomía hasta que finalice la pubertad (aproximadamente, entre los 16 y los 18 años de edad), porque el desarrollo puberal conlleva menos complicaciones en respuesta a la producción de hormonas endógenas, y porque el riesgo total de crecimiento de tumores es bastante bajo (5-10%), en particular antes de la pubertad**^{418,432-434}. El apoyo psicológico debe ir orientado a reforzar la identidad sexual femenina e incluir una educación honesta para los pacientes y los padres.



Mujer



Hombre

Espectro fenotípico

Síndrome de insensibilidad a los andrógenos

Síndromes de insensibilidad androgénica incompleta

El síndrome de IA incompleta describe diversos trastornos que se deben a deficiencias en la acción androgénica menos graves que las asociadas al síndrome de IA completa. ***El abanico de cuadros clínicos puede variar desde mujeres fenotípicas con virilización leve hasta hombres subvirilizados, que pueden ser estériles o fecundos, incluso en una familia afectada***^{435,436}.

Las mujeres fenotípicas con virilización leve están en un extremo del espectro clínico de la IA incompleta o parcial. Parecen mujeres con síndrome de IA completa, pero tienen vello corporal normal, genitales externos que muestran una fusión parcial de los pliegues labioescrotales, con o sin clitoromegalia, y tanto se virilizan como se feminizan en la pubertad. No presentan estructuras müllerianas (a causa de las acciones de la AMH), tienen genitales internos masculinos subdesarrollados (epidídimo, conductos deferentes, vesículas seminales, conductos eyaculadores) y testículos similares a los del síndrome de IA completa. El vello axilar y púbico es normal. El desarrollo mamario, la complexión general del cuerpo y la identidad sexual son distintivamente femeninos. El fenotipo es 10 veces menos frecuente que el del síndrome de IA completa⁴¹⁸.

El ***síndrome de Reifenstein*** describe personas con un fenotipo predominantemente masculino, pero que muestran una virilización escasa⁴³⁷. ***El cuadro clínico más habitual es un varón estéril con escroto bífido e hipospadias perineoescrotal***. Sin embargo, el aspecto de los genitales externos puede variar mucho, desde un microfalo con una uretra peniana normal hasta la ausencia total de fusión escrotal. Los genitales internos son masculinos pero no están totalmente desarrollados; las estructuras müllerianas faltan y, por lo general, la próstata también. Los testículos pueden ser criptorquídeos o haber descendido normalmente y ser pequeños, o mostrar una maduración interrumpida en la espermatogénesis. Los hombres con síndrome de Reifenstein tienen vello axilar y púbico normal, pero típicamente carecen de barba o vello en el pecho. La complexión corporal es masculina, pero por lo general desarrollan ginecomastia durante la pubertad. La identidad sexual coincide con el sexo de crianza, aunque en los casos en que se crían como varones es común observar disfunción sexual⁴³⁸⁻⁴⁴⁰.

Algunos varones con insensibilidad androgénica parcial sólo muestran una ligera inframasculinización y son estériles⁴⁴¹. Los genitales externos e internos son normales, y los testículos han descendido normalmente; sin embargo, carecen de epitelio germinal o presentan espermatogénesis interrumpida. La cantidad de vello corporal es normal, y en algunos casos se observa ginecomastia. ***Se desconoce la prevalencia de la insensibilidad androgénica parcial en los hombres con azoospermia u oligospermia grave, pero puede llegar a ser incluso del 10%***^{442,443}. Se han observado otros casos de hombres con insensibilidad androgénica parcial que son infravirilizados pero fecundos^{444,445}.

	<i>Completa</i>	<i>Incompleta</i>	<i>Reifenstein</i>	<i>Estéril</i>
Herencia	Recesiva ligada al cromosoma X	Recesiva ligada al cromosoma X	Recesiva ligada al cromosoma X	Recesiva ligada al cromosoma X
Espermatogénesis	Ausente	Ausente	Ausente	Reducida
Conductos de Müller	Ausentes	Ausentes	Ausentes	Ausentes
Conductos de Wolff	Ausentes	Subdesarrollados	Varón	Varón
Genitales externos	Femeninos	Femeninos (clitoromegalia)	Masculinos (hipospadias)	Masculinos

Las concentraciones hormonales séricas de las mujeres fenotípicas con síndrome de IA incompleta, de los hombres con síndrome de Reifenstein y de los hombres estériles con insensibilidad androgénica parcial son similares a las de los que sufren IA completa^{437,441,446}. En los casos de varones fecundos infravirilizados y con insensibilidad androgénica parcial, las concentraciones de testosterona están elevadas, pero las de LH se encuentran dentro de los límites normales⁴⁴⁴.

Aunque se han identificado delecciones importantes del gen *AR* y codones de terminación prematura únicamente en pacientes con síndrome de IA completa, las mutaciones puntuales que causan sustituciones de aminoácidos en el receptor de andrógenos pueden causar el espectro completo de fenotipos asociados a la insensibilidad androgénica. Aproximadamente el 80% de las sustituciones de aminoácidos se localizan en el dominio de unión a las hormonas del receptor. La mayor parte del resto se encuentra en el dominio de unión al ADN, lo que permite la fijación normal de andrógenos, pero impide la activación de los genes sensibles al andrógeno⁴⁴⁷. No se entiende claramente cómo o por qué distintas mutaciones, o incluso la misma mutación, pueden provocar distintos grados de insensibilidad androgénica, pero la causa puede estar relacionada con diferencias en la sincronización de la expresión del receptor, diferencias en la síntesis o el metabolismo de la testosterona, diferencias en los factores de transcripción o en los polimorfismos que influyen en el efecto de una mutación específica⁴⁴⁷⁻⁴⁵⁰. En algunos casos, la resistencia a los andrógenos no se debe a una mutación en el receptor androgénico, sino a una proteína coactivadora defectuosa que es necesaria para el funcionamiento normal del complejo del receptor andrógeno-andrógeno^{451,452}. En otros con mosaicismo somático, el receptor de andrógenos es normal en algunos tejidos, pero no en todos^{453,454}.

El síndrome de IA incompleta suele observarse en recién nacidos, en forma de genitales ambiguos. En los adultos, el diagnóstico no suele ser difícil. Las personas afectadas parecen mujeres fenotípicas con ligera virilización de los genitales externos (que, por lo demás, son como los de las mujeres con IA completa) o como varones desde el punto de vista fenotípico, con ginecomastia e hipospadias perineoescrotal. En las mujeres fenotípicas con IA incompleta, los antecedentes familiares pueden ser muy útiles porque otras personas afectadas pueden tener un aspecto similar; sin embargo, en los varones infravirilizados, el fenotipo de los familiares afectados puede variar notablemente. En todas las edades, el diagnóstico diferencial incluye la deficiencia de 5 α -reductasa esteroidea, defectos en la biosíntesis de la testosterona y disgenesia gonadal mixta, que se describe más adelante. El cociente entre testosterona y dihidrotestosterona (DHT) en el suero ayuda a diferenciar la IA incompleta de la deficiencia de 5 α -reductasa esteroidea; la proporción es normal en la mayoría de los pacientes con IA incompleta, pero está elevada en los casos de deficiencia de 5 α -reductasa esteroidea. En la mayoría de los casos, los defectos del receptor de andrógenos pueden distinguirse de los de la biosíntesis de testosterona por la concentración sérica de esta última, que típicamente es normal o alta en la primera afección, aunque más reducida en la última. Los individuos con disgenesia gonadal mixta (caracterizada por la presencia de un testículo unilateral, una gónada acintada contralateral, y un cariotipo 46,XY o 45X/46,XY) a menudo tienen una sola gónada que ha descendido o muestran algunas características fenotípicas del síndrome de Turner. La insensibilidad androgénica también debe sospecharse en varones infravirilizados que presentan azoospermia u oligospermia grave. Las concentraciones de testosterona o LH pueden estar elevadas, pero en la mayoría son normales⁴⁴²; algunas presentan concentraciones séricas altas de FSH y son semejantes a los varones con microdelecciones en la región AZF (factor de azoospermia) del cromosoma Y⁴⁵⁵.

Aunque se han documentado sólo algunas familias con el síndrome masculino fértil infravirilizado, el trastorno podría sospecharse en los hombres infravirilizados con una uretra masculina normal y ginecomastia, particularmente en los que tienen otros familiares igualmente afectados.

La unión al receptor de andrógenos puede evaluarse *in vitro*, utilizando cultivos de fibroblastos derivados de la piel genital. Sin embargo, el método es costoso y requiere mucho trabajo, y no puede excluir las anomalías de la función del receptor de andrógenos no relacionadas con la unión. Se han descrito algunas técnicas que implican la inserción de un gen indicador sensible al andrógeno en fibroblastos que pueden demostrar una alteración en la función del receptor de andrógenos, pero su utilidad para el diagnóstico de las insensibilidades androgénicas leves no está claro⁴⁵⁶. ***El método más fiable para diagnosticar la insensibilidad androgénica es secuenciar el gen AR utilizando ADN derivado de sangre o tejidos, contrastado con una base de datos que incluya todas las mutaciones identificadas en pacientes con insensibilidad androgénica.*** Una vez caracterizado, el defecto puede identificarse en los fetos vulnerables utilizando ADN obtenido a partir de una muestra de vellosidades coriónicas o por amniocentesis⁴⁵⁷⁻⁴⁵⁹.

El tratamiento clínico del síndrome de IA incompleta va dirigido a la asignación sexual adecuada en los lactantes con genitales ambiguos, hormonoterapia, apoyo psicológico, gonadectomía para impedir la aparición de tumores en los testículos criptorquídeos, cirugía reconstructora cuando es necesario y ginecomastia en los varones.

Al determinar la asignación del sexo, las consideraciones más importantes son el tamaño del falo y la posibilidad de construir una uretra peniana. El tratamiento con estrógenos está indicado para las mujeres fenotípicas o que fueron criadas como tales, cuando la gonadectomía se lleva a cabo después de la pubertad o en el momento previsto para la misma si la gonadectomía se realizó antes. **Mientras que las mujeres adultas pueden recibir dosis normales de estrógenos inmediatamente, la edad y la dosis de tratamiento en los niños debe tener en cuenta el percentil de crecimiento, la velocidad del crecimiento, la edad ósea, la altura esperada y la talla prevista como adulto.** En los niños con síndrome de Reifenstein, se puede lograr un mayor crecimiento fálico con dosis elevadas de testosterona o DHT⁴⁶⁰⁻⁴⁶²; en los varones adultos, el tratamiento con dosis altas de testosterona puede^{358,463}, aunque no siempre⁴²⁹, mejorar la masculinización. Tal como sucede con las mujeres con IA completa, el apoyo psicológico debería procurar proporcionar una educación honesta después de la consulta con la familia, y la construcción de una red de apoyo; la divulgación temprana puede ayudar a limitar el trauma emocional⁴⁶⁴. La gonadectomía se realiza para eliminar el riesgo de tumores en los testículos criptorquídeos (1-2% de tumores no descendidos, más frecuentemente en la región abdominal que en la inguinal), algunos de los cuales son malignos⁴⁶⁵. **Mientras que en las mujeres con IA completa generalmente es mejor posponer la gonadectomía hasta después de la finalización de la pubertad, se recomienda la cirugía antes de ese momento para impedir la virilización puberal en las que sufren IA incompleta.** En los niños con síndrome de Reifenstein, la cirugía precoz para corregir la criptorquidia reduce el riesgo de tumores y ayuda a maximizar la función testicular. La ginecomastia que se observa en los hombres con síndrome de Reifenstein y en los hombres fecundos infravirilizados, causada por el aumento en la producción de estrógeno y la resistencia a los andrógenos, puede tratarse mediante mastectomía cuando es deformante o, de algún modo, causa desasosiego al paciente. La incidencia del cáncer de mama puede ser algo más alta en los hombres con síndrome de Reifenstein⁴⁶⁶.

Defectos del receptor de LH

La hipoplasia de las células de Leydig, es decir, la ausencia de células de Leydig maduras en los testículos, es un trastorno 46,XY recesivo autosómico poco frecuente del desarrollo sexual causado por mutaciones inactivadoras en el receptor de LH/GCh^{467,468}. La producción de testosterona en las células de Leydig testiculares es estimulada por la GCh durante la vida fetal y por la LH después del nacimiento. En el feto, la cantidad y la diferenciación de las células de Leydig y los niveles de producción de andrógenos van en paralelo con los cambios en las concentraciones séricas de GCh durante el embarazo. Por lo tanto, la disminución de la cantidad o la actividad de las células de Leydig reduce la producción de testosterona fetal e impide la diferenciación sexual masculina normal. Las grandes deleciones o las mutaciones finalizadoras en el gen receptor de LH-GCh (*LHCGR*) producen receptores defectuosos que impiden la fijación normal de las hormonas; otras mutaciones más sutiles permiten la unión pero impiden la transducción normal de las señales, o bien causan el plegamiento incorrecto del receptor que interfiere con su transporte normal a la superficie celular⁴⁶⁸⁻⁴⁷⁰.

Los pacientes afectados carecen de derivados de los conductos paramesonérficos (lo que refleja la acción normal de la AMH), presentan un desarrollo incompleto de los conductos mesonérficos (lo que refleja un menor nivel de producción de testosterona) y criptorquidia, ya que el descenso normal de los testículos requiere la actividad de la testosterona y el factor insulinoide 3, ambos derivados de las células de Leydig^{471,472}. **El fenotipo de los pacientes con hipoplasia de las células de Leydig se relaciona generalmente por lo demás con el grado de actividad residual del receptor de LH-GCh, que va desde el desarrollo completo de los genitales externos femeninos hasta los genitales masculinos casi normales.** Aquellos que no tienen una producción significativa de testosterona son femeninos al nacer, y en la pubertad presentan amenorrea primaria e infantilismo sexual, no desarrollan vello púbico (a causa de la falta de testosterona) ni mamas (debido a la ausencia de sustrato aromatizable); las concentraciones séricas de LH son elevadas y las de testosterona anormalmente bajas. Otros pacientes con la función del receptor de LH sólo parcialmente alterada y la producción de testosterona reducida pero aún significativa pueden presentar genitales ambiguos, hipospadias o micropene^{468,470}.

Trastornos de la hormona antimülleriana y su receptor

El síndrome de hernia uterina inguinal es un trastorno autosómico recesivo poco frecuente causado por el fallo en la regresión del conducto paramesonérfico, debido a mutaciones en los genes que codifican la AMH o su receptor^{473,474}. Los pacientes afectados son varones normales con una hernia inguinal que contiene estructuras del conducto paramesonérfico relativamente bien diferenciadas, entre las que se incluyen a menudo un útero y trompas de Falopio. Sus genitales internos y externos son normales y, habitualmente, los testículos son criptorquídeos. Los estudios genéticos realizados en familias afectadas han identificado mutaciones del gen *AMH* en el 45% de los casos, y del receptor *AMHR2* en otro 39%; en el 15 % restante no se detectó ninguna mutación, lo que permite suponer la participación de genes codificadores de otros factores en la cascada de transducción de la AMH⁴⁷⁵.

Trastornos cromosómicos sexuales del desarrollo sexual

Los trastornos cromosómicos sexuales del desarrollo sexual comprenden un grupo de afecciones asociadas a un cariotipo anormal, en

ellos: el 45,X (síndrome de Turner y sus variantes), el 47,XXY (síndrome de Klinefelter y sus variantes), el mosaicismo 45,X/46,XY (disgenesia gonadal mixta) y el mosaicismo 46,XX/46,XY (quimerismo). El DSD ovotesticular (hermafroditismo verdadero), que se analiza en una sección previa de este capítulo dedicada a los trastornos 46,XX del desarrollo sexual, también puede estar asociado a un mosaico 45,X/46,XY o el cariotipo 46,XX/46,XY.

45,X (síndrome de Turner y sus variantes)

El síndrome de Turner fue descrito por primera vez en 1938⁴⁷⁶, y se reconoce actualmente como una causa importante de la talla baja en las niñas y la amenorrea primaria en las mujeres jóvenes. Este trastorno también se analiza en el capítulo 11, como una causa de amenorrea. El síndrome de Turner se debe a la pérdida parcial o completa de un cromosoma X, es muy común y afecta hasta al 3 % de todas las gestaciones, aunque sólo 1 de cada 1 000 embriones con un cariotipo 45,X sobrevive al nacimiento; aproximadamente el 15% de todos los abortos espontáneos tiene este cariotipo^{477,478}. La incidencia del síndrome de Turner en las niñas oscila entre 1 por cada 2 000 y 1 por cada 5 000 recién nacidos vivos fenotípicamente femeninos⁴⁷⁹⁻⁴⁸¹.

Aunque el síndrome de Turner se asocia clásicamente al cariotipo 45,X, más de la mitad de los pacientes presentan mosaicos (p. ej., 45,X/46,XX). La prevalencia del mosaicismo varía directamente con el método de detección utilizado, oscilando entre el 34% con análisis citogenéticos convencionales al 60 % con FISH y hasta casi el 75% con una prueba por PCR con transcriptasa inversa⁴⁸². Algunas pacientes con síndrome de Turner carecen de sólo una parte del cromosoma X o muestran una de sus diversas anomalías estructurales, entre ellas cromosomas en anillo, isocromosomas y deleciones terminales.

Manifestaciones clínicas

La característica indispensable del síndrome de Turner es la talla baja. Es la única anomalía presente prácticamente en todas las pacientes, y puede atribuirse a la deleción del gen que contiene la homeosecuencia de la talla baja (*SHOX*), que se localiza en la región pseudoautosómica en el extremo distal del brazo corto del cromosoma X (Xp22.33)^{483,484}. **El fenotipo clásico del síndrome de Turner también incluye la ausencia de desarrollo sexual, cuello con pliegues característicos, implantación baja de las orejas y de la línea posterior del cabello, pezones muy separados («tórax en escudo»), cuartos metacarpianos cortos y aumento del ángulo del codo («cúbito valgo»).** El fenotipo de pacientes con síndrome de Turner se relaciona, en parte, con el origen parental del cromosoma X; la mayoría de los que presentan cariotipo 45,X mantiene el cromosoma X materno⁴⁸⁵.

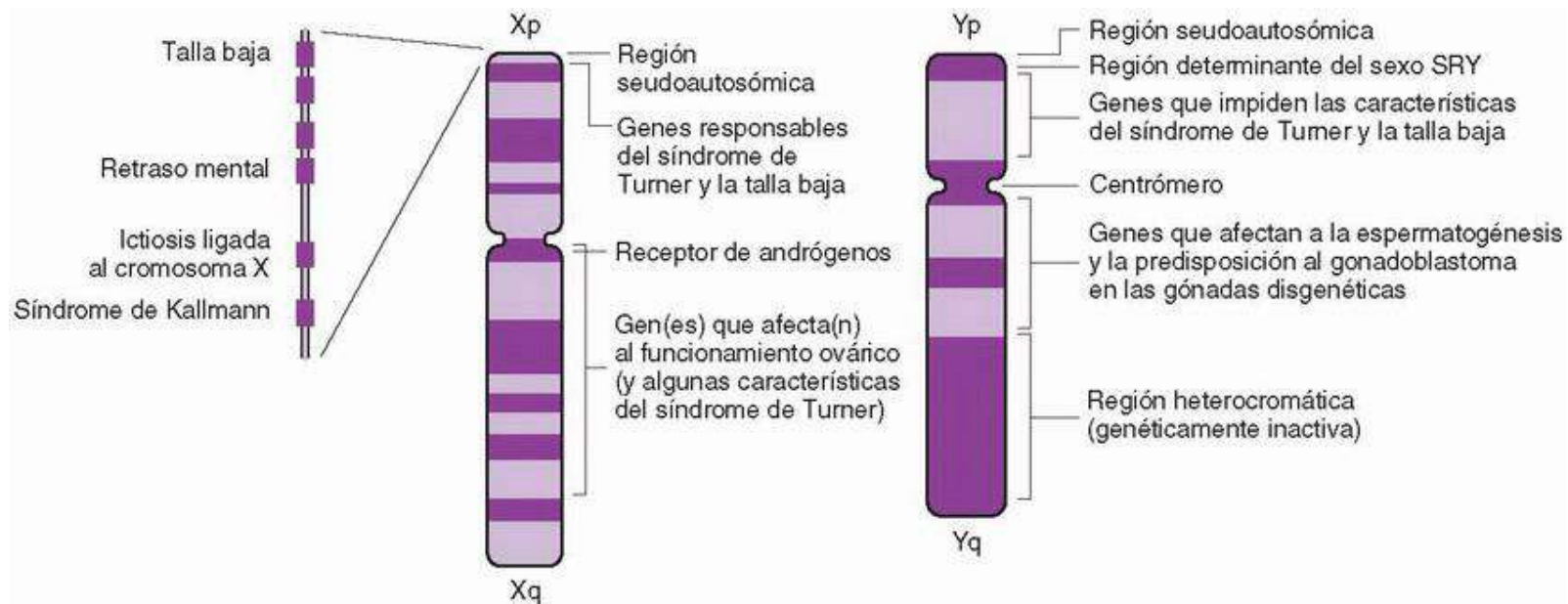
La mayoría de las mujeres con síndrome de Turner no presentan desarrollo puberal y sufren amenorrea. No obstante, algunas se desarrollan normalmente y luego presentan amenorrea secundaria. Aproximadamente el 15 % de ellas inician pero no completan el desarrollo puberal, y un 5 % completan dicho desarrollo y empiezan a menstruar⁴⁸⁶. Las gónadas acintadas que se observan en las mujeres con síndrome de Turner están compuestas, de forma característica, por tejido conjuntivo sin folículos o sólo algunos folículos atrésicos. Aproximadamente un tercio de ellas presentan ovarios que pueden observarse en una ecografía pélvica, y su desarrollo mamario puberal suele ser espontáneo⁴⁸⁷. Aunque algunas mujeres con síndrome de Turner pueden concebir de forma natural, los embarazos son poco frecuentes y se asocian a un elevado riesgo de aneuploidía de los cromosomas sexuales y abortos espontáneos.

Aproximadamente del 30 % al 50 % de las pacientes con síndrome de Turner presentan anomalías renales; la más habitual es el riñón en herradura, que predispone a la hidronefrosis debida a obstrucción^{488,489}. Las malformaciones cardíacas son también comunes. De un 20 % a un 30 % de las pacientes tiene valvulopatías aórticas (válvula aórtica bicúspide, anulectasia aórtica), mientras que de un 3% a un 10% presentan coartación⁴⁹⁰⁻⁴⁹³. La prevalencia de las anomalías cardíacas puede ser más alta en los casos de cariotipo 45,X que en los mosaicos⁴⁹¹. Otras anomalías cardíacas son la elongación del arco aórtico transversal (49%), la persistencia de la vena cava superior izquierda (13%), anomalías en el retorno venoso pulmonar (13%) y una arteria subclavia derecha aberrante (8%); la prevalencia de estos trastornos es mayor en las pacientes con desarrollo anormal del cuello y el tórax⁴⁹⁴. Puede observarse un intervalo QT prolongado, incluso en niñas pequeñas con síndrome de Turner^{495,496}. La hipertensión idiopática también es frecuente, incluso en ausencia de malformaciones cardíacas o renales visibles^{497,498}.

Las pacientes con síndrome de Turner tienen tendencia a la osteoporosis, principalmente a causa de la insuficiencia ovárica, pero posiblemente también en relación con la haploinsuficiencia en los genes que alteran el tejido óseo, localizados en el cromosoma X^{499,500}. Muchas de ellas también presentan anomalías visuales, entre ellas ambliopía, estrabismo, ptosis, hipertelorismo, epicanto, hipermetropía y daltonismo a los colores rojo y verde⁵⁰¹⁻⁵⁰³. La prevalencia de las enfermedades endocrinas como la diabetes y el hipotiroidismo es mayor y, en el caso de este último, se relaciona con el cariotipo (38% con isocromosoma X; 14% con 45,X; 6% con otros)⁵⁰⁴. La celiaquía, la sordera y las anomalías en la función hepática también son más habituales en las pacientes con síndrome de Turner⁵⁰⁵⁻⁵⁰⁸.

Las pacientes con síndrome de Turner suelen tener típicamente una inteligencia normal⁵⁰⁹. Se observa retraso mental grave en los pocos pacientes con un pequeño cromosoma X en anillo, porque el cromosoma en anillo no sufre inactivación del cromosoma X^{510,511}. A pesar de esto, se recomienda realizar una evaluación formal de las destrezas motrices, intelectuales y de aprendizaje antes de la escolarización⁵¹². El trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH)⁵¹³ y los problemas de organización visuoespacial⁵¹⁴ son más frecuentes en las niñas que padecen síndrome de Turner.

La mortalidad total es aproximadamente tres veces mayor, y se relaciona principalmente con enfermedades circulatorias, diabetes, hepatopatías y nefropatías⁵¹⁵. Aunque el riesgo total de cáncer entre las mujeres con síndrome de Turner es similar al de la población general, la incidencia de tumores del SNC, del cáncer de vejiga y del cáncer endometrial puede ser más alta, pero el riesgo de cáncer de mama es menor⁵¹⁶.



Herramientas de imágenes

Diagnóstico

El diagnóstico del síndrome de Turner es a veces casual, y se descubre al realizar una amniocentesis u obtener muestras de las vellosidades coriónicas en el período prenatal cuando la madre tiene una edad avanzada o cuando la translucencia nucal es mayor e induce a pensar en posibles anomalías cromosómicas⁵¹⁷. Aunque el diagnóstico puede hacerse al nacer, a menudo se retrasa hasta la infancia o la adolescencia. Los neonatos muestran frecuentemente linfedema en las manos y los pies, pliegues en el cuello, displasia ungueal, paladar alto o cuartos metacarpianos cortos; las claves para el diagnóstico a edad más avanzada son la talla baja y el retraso de la pubertad⁵¹⁸. **Por lo tanto, se recomienda realizar un cariotipo en todas las niñas de talla baja sin causa aparente, retraso de la pubertad, pliegues en el cuello, linfedema o coartación aórtica, y debe considerarse en las que tienen dos o más características fenotípicas que sugieren el diagnóstico.**

El cariotipo debe incluir el estudio de al menos 30 células, para detectar cualquier mosaico importante (p. ej., 45,X/46,XX; 45,X/46,XY). En los casos de fenotipo dudoso con cariotipo linfocítico normal, debe examinarse otro tejido (p. ej., fibroblastos cutáneos) para descartar un mosaicismo específico tisular⁵¹⁹. **Los pacientes con síndrome de Turner que presentan un fragmento cromosómico de origen dudoso, así como los que muestran signos de virilización, también deben evaluarse de forma específica utilizando el análisis FISH y las pruebas específicas del cromosoma Y, dado que aquellos con un cromosoma Y completo o parcial (aproximadamente el 5%) tienen mayor riesgo de presentar un gonadoblastoma⁵²⁰⁻⁵²³.** El análisis FISH sistemático no es útil porque no se ha identificado aún el gen que confiere un mayor riesgo de gonadoblastoma⁵²⁴.

Tratamiento clínico

El espectro de problemas médicos de los pacientes con síndrome de Turner y sus implicaciones para la salud exige una evaluación específica y monitorización periódica, como se describe con más detalle en el capítulo 11⁵²¹. En resumen, esta evaluación debe incluir ecocardiografías periódicas (o RM, si es necesario), ecografía renal, pruebas de la función tiroidea, hemograma completo, glucemia en

ayunas, perfil lipídico, y pruebas de las funciones renal y hepática, anticuerpos antiendomiso (para detectar celiacía) y audiometría. La coartación aórtica debe corregirse quirúrgicamente, y los pacientes con otras anomalías deben vigilarse cuidadosamente. La hipertensión, el hipotiroidismo y los problemas auditivos o visuales también necesitan tratamiento específico.

El tratamiento con somatotropina debe comenzar en cuanto la altura cae por debajo del percentil 5 para la edad, por lo general entre los 2 y los 5 años⁵²⁵. El diagnóstico y el tratamiento precoces con somatotropina puede aumentar la masa corporal magra⁵²⁶ y ayuda a los pacientes a lograr una talla adulta normal⁵²⁷⁻⁵²⁹. El tratamiento mixto con somatotropina y dosis bajas de oxandrolona (un esteroide anabólico) puede ayudar a maximizar el crecimiento de las niñas de 9 a 12 años de edad, cuando se retrasa el diagnóstico^{530,531}. El tratamiento estrogénico reduce la velocidad del crecimiento y, por lo tanto, generalmente no se recomienda antes de los 13 o 14 años de edad^{530,532,533}. ***El tratamiento estrogénico debe comenzar con una dosis inicial baja (p. ej., 0,25 mg a 0,50 mg de estradiol micronizado o su equivalente) y aumentar gradualmente a intervalos de 3 a 6 meses hasta llegar a la dosis final (2 mg de estradiol micronizado); el objetivo es completar la maduración sexual durante un período de 2 a 3 años.*** Una vez iniciado el tratamiento con estrógenos, el crecimiento lineal continuará durante 18 a 36 meses, como máximo. El uso cíclico de progestágenos (p. ej., acetato de medroxiprogesterona en dosis diarias de 5 mg durante 12 a 14 días cada mes) debe empezar después del primer sangrado menstrual o después de 12 a 24 meses de tratamiento⁵²¹. El uso de anticonceptivos orales es una alternativa conveniente para el tratamiento a largo plazo.

La donación de ovocitos ofrece la posibilidad de embarazo a las pacientes con síndrome de Turner, pero las exigencias cardiovasculares del embarazo plantean riesgos típicos y posiblemente graves que se deben considerar cuidadosamente. El riesgo de muerte durante el embarazo está aumentado 100 veces, debido principalmente a las complicaciones de la disección o rotura de la aorta. El riesgo es aún mayor para las mujeres con anomalías preexistentes, como una válvula aórtica bicúspide o una raíz aórtica dilatada, pero incluso quienes no presentan estas anomalías se encuentran en situación de riesgo. Por lo tanto, en general debe considerarse el síndrome de Turner como una contraindicación relativa para el embarazo. Las mujeres que expresan interés en la donación de ovocitos deben someterse a una cuidadosa evaluación y recibir asesoramiento; a las que presentan alguna anomalía cardíaca importante se las debe disuadir rotundamente⁵³⁴.

47,XXY (síndrome de Klinefelter y sus variantes)

El síndrome de Klinefelter es la causa congénita más común de hipogonadismo en los varones, ya que afecta aproximadamente a 1 de cada 1 000 recién nacidos^{535,536}. El cariotipo más habitual asociado al trastorno es 47,XXY, pero también se han identificado cromosomas X adicionales (p. ej., 48,XXXY) y mosaicos (p. ej., 46,XY/47,XXY)⁵³⁷. El síndrome de Klinefelter se debe a la falta de disyunción de los cromosomas sexuales de cualquiera de los progenitores durante la meiosis; los mosaicos probablemente se producen por la falta de disyunción durante la mitosis.

El fenotipo de los varones con síndrome de Klinefelter varía según la cantidad de cromosomas X adicionales⁵³⁷. Las gónadas son casi siempre pequeñas y firmes, y la producción de espermatozoides suele estar muy reducida. Las concentraciones séricas de testosterona por lo general son bajas, lo que disminuye la virilización, y las concentraciones de gonadotropinas están elevadas⁵³⁸. La complejión corporal presenta brazos y piernas largas, a causa de la longitud anormal de los huesos y el efecto de la deficiencia de testosterona, y un tronco corto. Es común que los pacientes afectados también presenten diversos problemas psicosociales no relacionados con el hipogonadismo⁵³⁹⁻⁵⁴¹. La prevalencia de enfermedades pulmonares, cáncer de mama⁵⁴² y mediastínico⁵⁴³, varices y diabetes es mayor en los pacientes con síndrome de Klinefelter⁵⁴⁴. La mortalidad a causa del cáncer de mama es más alta que en la población general, pero la de cáncer de próstata es menor⁵⁴⁵.

El diagnóstico de síndrome de Klinefelter se establece a partir del cariotipo. El hipogonadismo puede tratarse eficazmente con testosterona. La fecundidad puede lograrse mediante ICSI, incluso aunque la eyaculación no contenga espermatozoides. En una importante cantidad de varones azoospermicos con síndrome de Klinefelter, los espermatozoides pueden obtenerse mediante el procedimiento de extracción testicular (TESE, *testicular sperm extraction*). Sin embargo, la prevalencia de la hiperploidía de los cromosomas sexuales y aneuploidías autosómicas es mayor en los espermatozoides obtenidos en los varones con síndrome de Klinefelter, en comparación con los casos normales, y esos errores cromosómicos pueden en algunos casos transmitirse a sus descendientes⁵⁴⁶.

45,X/46,XY (disgenesia gonadal mixta)

El término disgenesia gonadal mixta se utiliza para describir la disgenesia gonadal asimétrica, en la que una gónada puede identificarse como testículo y la otra es una gónada acintada o está completamente ausente. El cariotipo más comúnmente asociado a la afección es 45,X/46,XY. Los testículos disgenéticos típicamente contienen túbulos seminíferos inmaduros recubiertos por células de Sertoli inmaduras

y células germinativas primitivas. Aunque es poco frecuente, las gónadas a veces contienen estructuras sexuales primitivas en cordón, con o sin células germinativas, dentro de un estroma similar al ovario⁵⁴⁷.

El fenotipo en la disgenesia gonadal mixta puede variar ampliamente, reflejando probablemente las proporciones relativas de células 45,X y 46,XY en la cresta gonadal. **Típicamente, los genitales son ambiguos, pero también pueden ser femeninos o masculinos.** El desarrollo de los conductos mesonéfrico y paramesonéfrico coinciden con el carácter de la gónada homolateral^{548,549}. En los niños prepuberales, las concentraciones séricas basales de testosterona y gonadotropina son normales, y la respuesta de la testosterona a la estimulación de GCh exógena es muy variable. Después de la pubertad, los pacientes presentan distintos niveles de virilización, según la producción de testosterona, y las concentraciones séricas de gonadotropina son altas⁵⁴⁹. Como es de esperar, la incidencia de tumores gonadales es relativamente alta (25%).

45,XX/46,XY (quimerismo)

El término quimerismo describe un cuerpo derivado de la fusión de células de ambos mellizos de un par dicigótico. **Por definición, todas las quimeras son mosaicos, pero derivan de dos cigotos distintos y no de uno solo**⁵⁵⁰. Las quimeras no son diferentes a simple vista, salvo que el desarrollo anómalo de una de las estirpes celulares o la discordancia sexual entre ellas provoque un fenotipo anormal visible. Hay dos formas de descubrir la mayoría de las quimeras conocidas. Una de ellas es al azar, al genotipificar las personas con fenotipos normales (p. ej., como posibles recipientes o donantes de trasplantes), y detectar que son portadores de tres o cuatro alelos en múltiples locus, en lugar de uno o dos⁵⁵¹⁻⁵⁵⁴. La mayoría de las demás quimeras conocidas se reconocen por la diferencia sexual entre sus estirpes celulares, que causan anomalías en la anatomía, maduración o función sexual, la cual despierta el interés en encontrar una explicación, que a su vez conduce al descubrimiento de líneas celulares mixtas^{555,556}. En consecuencia, cabe esperar una predominancia del desarrollo sexual anormal en las quimeras, debido al sesgo de confirmación. Las alteraciones en el desarrollo sexual presumiblemente derivan de las instrucciones conflictivas generadas por las células gonadales sexualmente distintivas durante la embriogénesis.

Volver al principio

Diagnóstico y tratamiento de los genitales ambiguos

El diagnóstico de los recién nacidos con genitales externos ambiguos es un gran desafío y una emergencia social y médica. Los médicos que intervienen deben tomar una importante decisión con respecto al sexo de crianza. La evaluación debe ser organizada y eficaz, para asegurar la asignación del sexo apropiado, reconocer las afecciones potencialmente mortales, y comenzar las intervenciones médicas, quirúrgicas y psicológicas necesarias lo antes posible. Es esencial que el enfoque sea multidisciplinario, para beneficiarse de la experiencia de los especialistas en neonatología, endocrinología, urología, genética, psicología y, si hay alguno disponible, ética médica⁵⁵⁷.

Los procedimientos diagnósticos pueden retrasar la decisión, pero es siempre preferible una demora a tener que revertir la asignación del sexo más adelante. No debe darse ningún nombre al recién nacido hasta que se haya decidido qué sexo se le asignará. La comunicación abierta y directa con los padres y la familia es un elemento clave, y debe destacar inicialmente que el equipo trabajará con ellos para tomar las mejores decisiones posibles y que el niño puede llegar a ser una persona bien adaptada y útil a la sociedad. Lo ideal es designar a un miembro del equipo para que centralice todas las conversaciones con la familia⁵⁵⁸. La educación, el asesoramiento y el apoyo de los padres, así como la comunicación constante entre la familia y el médico son elementos esenciales^{559,560}.

Evaluación diagnóstica

La evaluación inicial del lactante con genitales ambiguos debe incluir una anamnesis y una exploración física completas, ecografía abdominal y pélvica, cariotipo y análisis FISH del *SRY*, así como estudios endocrinos de la secreción esteroidea suprarrenal y gonadal.

Anamnesis y exploración física

La anamnesis debe concentrarse en identificar cualquier exposición prenatal a los andrógenos o a medicamentos que puedan actuar como alteradores endocrinos, virilización materna durante el embarazo, y cualquier otro antecedente de familiares afectados previamente, muerte de un lactante sin causa conocida o consanguinidad.

La exploración física detallada no puede establecer un diagnóstico, pero sí ofrecer indicios útiles. La presencia o ausencia de características dismórficas u otras anomalías debe señalarse porque el hallazgo generalmente excluye la mayoría de las formas de HSC y sugiere un patrón más amplio de malformaciones características de una trisomía (21, 18 o 13) o un síndrome específico. La hiperpigmentación sugiere concentraciones altas de ACTH, como en los casos de HSC. La exploración sistemática de los genitales debe

ofrecer respuesta a cada una de las preguntas siguientes:

- **¿Hay gónadas palpables?** La palpación de las regiones genital e inguinal es quizá la parte más importante de la exploración física. Las gónadas en las zonas inguinales o en los pliegues escrotales son casi siempre testículos⁵⁶¹. La asimetría de las gónadas o los genitales sugiere una disgenesia gonadal o la presencia de testículos y ovarios (DSD ovotesticular). **Las gónadas que no pueden palparse pueden estar en el abdomen, y ser ovarios o testículos, pero es necesario descartar específicamente la HSC virilizante.**
- **¿Qué longitud y diámetro tiene el falo?** El examen cuidadoso del falo puede ayudar a distinguir un pene de un clítoris. Mientras que el pene tiene un frenillo ventral en la línea media, el clítoris tiene dos pliegues que se extienden desde su cara lateral hasta los labios menores. La longitud peniana debe determinarse desde la rama púbica (comprimiendo la grasa suprapúbica) hasta la punta del glande (excluyendo cualquier prepucio excesivo) tras el estiramiento hasta el punto de resistencia; el diámetro debe medirse en el punto medio. Los valores deben compararse con las normas establecidas, ajustadas para la edad gestacional. El pene de un recién nacido a término mide 2,5 cm o más, y su diámetro normal es de 0,9 cm o mayor⁵⁶². El clítoris de los neonatos normales tiene una longitud de 2 mm a 6 mm y las medidas mayores de 9 mm son inusuales^{563,564}. El origen del micropene cuando no hay hipospadias puede ser la producción intrauterina baja de testosterona, o la deficiencia de somatotropina o gonadotropinas. La clitoromegalia causada por la exposición a andrógenos puede deberse a una exposición materna, o a la presencia de HSC o DSD ovotesticular.
- **¿Cuál es la posición del meato uretral?** El meato uretral puede estar en cualquier lugar de la superficie ventral del falo o el periné. El hipospadias casi siempre se asocia a encordamiento, que es la curvatura ventral del falo debido a una uretra corta. Una abertura en la base del falo puede indicar que la uretra peniana no se ha fusionado completamente (hipospadias) o la presencia de un seno urogenital virilizado. En cualquiera de los casos, los hallazgos deben confirmarse radiológicamente o por medio de una cistoscopia/vaginoscopia.
- **¿Los pliegues labioescrotales están fusionados?** Los hallazgos pueden variar ampliamente, desde labios mayores no fusionados en una mujer normal, pasando por los labios con distintos grados de fusión posterior, hasta un escroto bifido, y hasta un escroto masculino totalmente fusionado de aspecto normal. El cociente anogenital se define como la distancia desde el ano hasta el borde de la vagina dividida por la distancia desde el ano a la base del clítoris⁵⁶⁵. Un valor mayor que 0,5 sugiere la presencia de virilización y cierto grado de fusión labioescrotal. Cuando se conoce el cariotipo, el alcance de la virilización puede definirse con más detalle mediante la comparación con los estándares específicos establecidos para cada sexo^{133,566}, a fin de documentar más objetivamente el fenotipo genital.

Estudios de diagnóstico por la imagen

Los estudios de diagnóstico por la imagen realizados con ecografías abdominales y pélvicas pueden ayudar a determinar la localización de las gónadas y la presencia o ausencia de útero. No obstante, puede ser muy difícil obtener imágenes del útero infantil, incluso con RM. Las imágenes son informativas cuando permiten observar el útero, pero en caso contrario, no son concluyentes. Aunque puede utilizarse un uretrograma retrógrado, la cistoscopia/vaginoscopia suele ser el mejor método para definir la anatomía uretral y vaginal⁵⁶⁷. Raras veces se necesita una laparoscopia para definir con seguridad la anatomía del aparato reproductor y para obtener una biopsia de las gónadas.

Pruebas analíticas iniciales

Las pruebas analíticas iniciales deben incluir:

- Cariotipo, para determinar el sexo cromosómico.
- FISH, para comprobar la presencia o ausencia de *SRY*.
- Mediciones de la secreción esteroidea gonadal y suprarrenal, que incluya:
 - 17-OHP: descarta rápidamente la HSC debida a deficiencia de 21-hidroxilasa, causa frecuente de genitales ambiguos, una afección potencialmente mortal.
 - Electrolitos: deben medirse de inmediato y supervisarse al menos diariamente hasta que la pérdida de sal pueda descartarse.

- ACTH, cortisol, DHEA, 17 α -hidroxipregnenolona y 11-desoxicortisol: identifica las causas menos comunes de HSC provocada por deficiencias enzimáticas diferentes a la de 21-hidroxilasa.

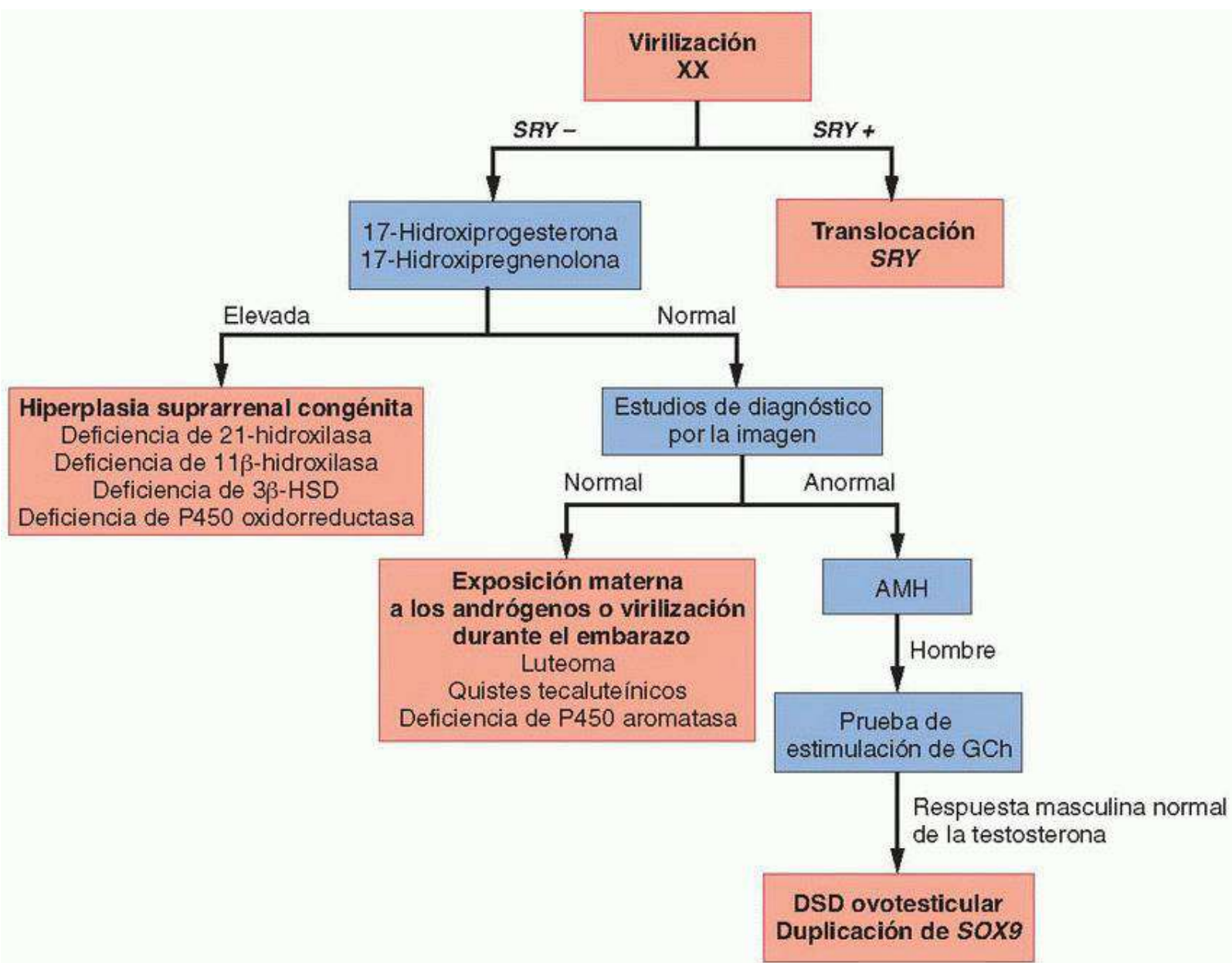
Diagnóstico diferencial

Según el cariotipo, el recién nacido puede ubicarse en una de tres categorías diagnósticas: 1) virilización XX, 2) infravirilización XY o 3) patrón cromosómico sexual mixto¹⁰⁹.

Virilización XX

El diagnóstico diferencial de la virilización XX incluye los trastornos del desarrollo gonadal (ovárico) y el exceso de andrógenos de origen fetal, fetoplacentario o materno. La detección del gen *SRY* con la prueba FISH indica una translocación de *SRY*. En ausencia de *SRY*, la HSC es el diagnóstico más frecuente en los recién nacidos con virilización XX. Una concentración sérica elevada de 17-OHP o 17 α -hidroxipregnenolona sugiere claramente una HSC. La causa más común, la deficiencia de 21-hidroxilasa, puede distinguirse de las otras causas menos comunes de HSC (deficiencias de 11 β -hidroxilasa, 3 β -HSD y P450 oxidorreductasa) observando las concentraciones séricas de ACTH, cortisol, DHEA y 11-desoxicortisol, porque cada uno tiene un patrón hormonal esteroideo sérico característico (descritos en secciones previas de este capítulo).

Una vez descartada la HSC, las imágenes que revelen un útero o los antecedentes de exposición androgénica materna o virilización durante el embarazo indican claramente la posibilidad de un hiperandrogenismo gestacional materno (luteoma del embarazo, quistes tecaluteínicos) o deficiencia de P450 aromatasas. Algunas de las restantes causas poco comunes de virilización XX causada por DSD testicular pueden diferenciarse midiendo la AMH (o inhibina B) y con la prueba de estimulación de GCh (descrita más adelante); las concentraciones de AMH y la respuesta normal de la testosterona a la GCh masculina indican la presencia de tejido testicular funcional, lo que sugiere el diagnóstico de DSD ovotesticular o una duplicación de *SOX9*^{121,568}.



Herramientas de imágenes

Infravirilización XY

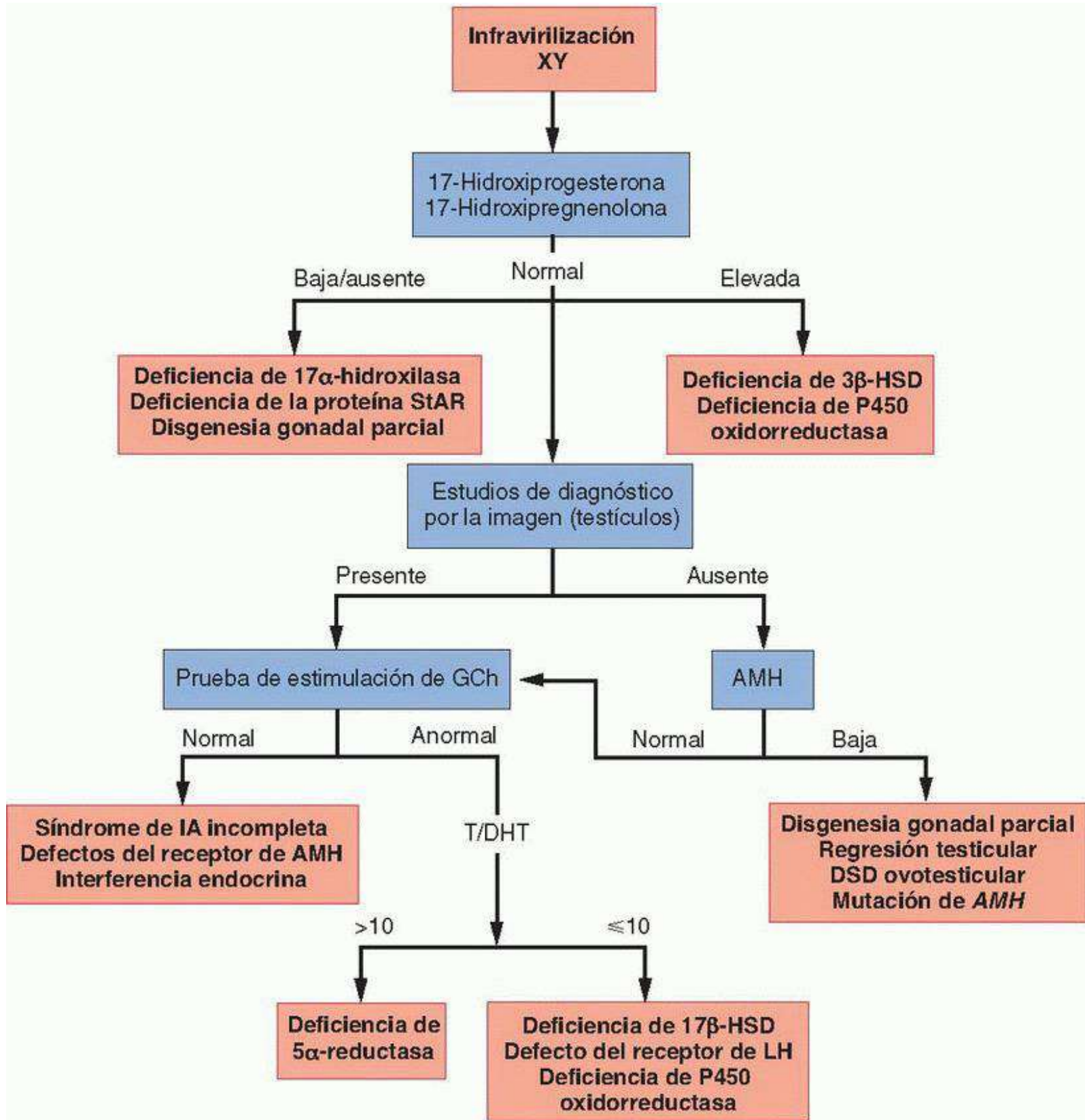
El diagnóstico diferencial de la infravirilización XY incluye trastornos del desarrollo gonadal (testicular), trastornos de la síntesis o la acción de los andrógenos, defectos del receptor de LH, y trastornos de la AMH y su receptor. La evaluación diagnóstica en los lactantes *SRY*-positivos es problemática debido a la gran cantidad de causas posibles. Además de las pruebas analíticas iniciales descritas anteriormente, los lactantes con infravirilización XY necesitan también la medición de las concentraciones séricas de LH, FSH, AMH, testosterona, androstenodiona y dihidrotestosterona (DHT). Los valores de gonadotropinas y esteroides sexuales deben medirse cuando pueden detectarse normalmente, ya sea en las primeras 24 h de vida o entre los 2 y los 6 meses de edad^{569,570}. Para establecer el diagnóstico, es posible que sean necesarias las pruebas de estimulación (de ACTH y de GCh) y otros tipos de pruebas especializadas.

Las concentraciones séricas de 17-OHP y 17α-hidroxipregnenolona ayudan a reducir el espectro de posibilidades de diagnóstico. Las concentraciones bajas o inexistentes son un indicio de la deficiencia de la 17α-hidroxilasa o la proteína StAR, o de una disgenesia gonadal parcial (mutación de *SFI*, duplicación de *DAXI*), y las concentraciones altas indican una deficiencia de 3β-HSD o P450 oxidorreductasa; la prueba de estimulación de ACTH puede demostrar más eficazmente las distintas deficiencias de enzimas suprarrenales⁵⁷¹, y también descartar la insuficiencia suprarrenal. Consiste en medir las concentraciones séricas de ACTH, cortisol, progesterona, pregnenolona, 17-OHP, 17α-hidroxipregnenolona, DHEA y androstenodiona antes y 60 min después de la administración de tetracosactida (ACTH sintética 1-24; 1 μg/m² o 0,25 mg)¹⁷⁶; los valores hormonales deben compararse con las escalas normales ajustadas por edad. La ausencia de cualquier respuesta esteroidogénica importante sugiere una disgenesia gonadal parcial debida a una deficiencia de StAR, una mutación en *SFI* o una duplicación de *DAXI*. Las concentraciones normales de 17-OHP y 17α-hidroxipregnenolona requieren pruebas adicionales.

La AMH (o inhibina B) es un marcador de las células de Sertoli y permite identificar a los pacientes que poseen tejido testicular funcional, aún cuando no puedan obtenerse imágenes de los testículos⁵⁷². Las concentraciones bajas de AMH sugieren una forma de disgenesia gonadal parcial, síndrome de regresión testicular, DSD ovotesticular o una mutación *AMH*. Los casos de mutaciones *AMH* generalmente presentan genitales masculinos externos, criptorquidia variable y persistencia de los conductos paramesonéfricos. Cuando la concentración sérica de AMH es normal o las imágenes permiten ver los testículos, debe considerarse la posibilidad de trastornos de la síntesis androgénica (deficiencias de 5 α -reductasa esteroidea, 17 β -HSD y P450 oxidorreductasa), defectos en el receptor de LH, insensibilidad androgénica incompleta y anomalías en el receptor de AMH. En los pacientes con deficiencia de 5 α -reductasa esteroidea, la proporción entre testosterona y DHT es generalmente superior a 10, mientras que en los casos de deficiencia de 17 β -HSD, la concentración sérica de testosterona a menudo está en el límite bajo del intervalo normal, pero la de androstenodiona es varias veces más alta y la proporción entre testosterona y androstenodiona es generalmente inferior a 0,8⁵⁷³. Los pacientes con defectos en el receptor de la LH presentan concentraciones altas de LH, bajas de testosterona y no muy altas de androstenodiona.

La prueba de estimulación de GCh ayuda a definir y distinguir las supuestas deficiencias enzimáticas de la insensibilidad androgénica incompleta y los defectos del receptor de LH. La prueba requiere mediciones séricas de GCh, LH, FSH, testosterona, androstenodiona y DHT en los días 1 (basal), 3 y 6, y la administración exógena de GCh (1 500 UI/m²) en los días 1 y 3. La respuesta normal es que la concentración de testosterona se duplique el día 3 y se cuadruplique el día 6, mientras que la proporción entre testosterona y DHT es inferior a 10³⁵³, y entre testosterona y androstenodiona es superior a 0,8⁵⁷³. No obstante, dado que las pruebas endocrinas podrían no distinguir claramente entre los pacientes con deficiencia de 17 β -HSD y los que presentan defectos del receptor de LH, es posible que para establecer el diagnóstico correcto haga falta la genotipificación.

Cuando las concentraciones androgénicas basales y estimuladas del paciente son normales, queda la posibilidad de una insensibilidad androgénica incompleta, un defecto del receptor de AMH y la exposición prenatal a una interferencia endocrina. La secuenciación del gen *AR* permitirá identificar algunos pacientes, no todos, con síndrome de IA incompleta; en la mitad o menos de los casos en los que se sospecha el diagnóstico se detectará una mutación demostrable⁴⁵¹ y entonces deberán considerarse otras posibilidades (p. ej., una mutación de *SFI*). Los pacientes con mutación del receptor de AMH suelen tener genitales externos masculinos normales y testículos criptorquídeos. En ocasiones, los genitales ambiguos pueden deberse a una exposición prenatal a la fenitoína, el fenobarbital o ambiental⁵⁷⁴.



Herramientas de imágenes

Patrón cromosómico sexual mixto

El diagnóstico diferencial del patrón cromosómico sexual mixto incluye sólo algunos trastornos vinculados a la ambigüedad sexual, como la disgenesia gonadal mixta, la DSD ovotesticular y el quimerismo. Los pacientes con disgenesia gonadal mixta tienen generalmente genitales externos asimétricos, mientras que los casos de DSD ovotesticular permiten suponer concentraciones séricas bajas de AMH.

Tratamiento clínico de los niños con genitales ambiguos

El tratamiento de los recién nacidos con genitales ambiguos se centra inicialmente en la estabilización, para evitar la posibilidad de crisis

suprarrenal en el lactante, teniendo en cuenta que el problema más urgente son las formas de HSC con pérdida de sal. Por lo tanto, las decisiones con respecto al sexo de crianza deben tener en cuenta la interacción de una gran cantidad de factores, a veces conflictivos. En los últimos años, se ha observado un creciente interés por las complejidades del desarrollo psicosexual, que refleja la influencia de los genes, las normas sociales y culturales, así como las dinámicas familiares y los efectos de la exposición androgénica prenatal sobre la diferenciación sexual del cerebro. De ahí que actualmente se cuestione la competencia de los paradigmas del tratamiento habitual, que basaba la asignación del sexo principalmente en el potencial de reproducción y el funcionamiento sexual tradicional⁵⁷⁵⁻⁵⁷⁷.

Estabilización

La HSC es una de las causas de los trastornos de desarrollo sexual 46,XY y la más común de los trastornos 46,XX, y además puede ser potencialmente mortal. Por lo tanto, cuando el recién nacido tiene genitales ambiguos y gónadas no palpables debe suponerse que sufre HSC y tratarse empíricamente hasta que el diagnóstico se descarte o se confirme. Si la HSC no se trata de un modo rápido y eficaz, puede producir hipoglucemia y síntomas de pérdida de sal (vómitos, diarrea, hipovolemia, hiperpotasemia y colapso cardiovascular) en cualquier momento durante los primeros días o semanas de vida. El tratamiento de los lactantes con alguna forma clásica de HSC se describe con más detalle en una sección anterior de este capítulo, y aquí sólo se resume. El tratamiento inicial incluye la administración de líquidos (glucosa al 5% en solución salina al 0,9%), la corrección de posibles anomalías electrolíticas y la administración de dosis de choque de esteroides. En los pacientes con diagnóstico confirmado de HSC es necesario supervisar cuidadosamente los electrolitos (la hiperpotasemia suele ser la primera indicación de una inminente crisis suprarrenal), y aplicar tratamientos con dosis adecuadas de hidrocortisona (que posee cierta actividad mineralocorticoide) y con mineralocorticoides cuando se logra la estabilidad y se inicia la alimentación normal.

Asesoramiento familiar

Las conversaciones iniciales deben centrarse en ayudar a los padres a entender básicamente las causas de los genitales ambiguos, explicándoles primero que todavía no están completamente formados o no se han desarrollado totalmente, y ofreciéndoles información adicional más detallada según la capacidad intelectual y emocional de la familia, sin olvidar sus antecedentes religiosos y culturales. Hasta que el diagnóstico y el sexo de crianza se establezcan, los anuncios del nacimiento que describan el sexo del recién nacido deben posponerse, con el necesario respaldo de un asesoramiento sensible y cuidadoso. Si la familia hace preguntas sobre temas relacionados con la sexualidad o la función reproductora a largo plazo, se deberán responder con franqueza y honestidad.

Decisiones sobre el sexo del recién nacido

En algunos casos, como en las niñas ligeramente virilizadas con HSC, la decisión es relativamente sencilla. Sin embargo, en otros muchos, la influencia de la asignación del sexo y la crianza con una identidad sexual definitiva no puede predecirse con seguridad, en primer lugar porque existen muy pocos datos en cuanto a desenlaces a largo plazo que puedan guiar la decisión⁵⁷⁸⁻⁵⁸⁰.

Los enfoques tradicionales se han centrado en la asignación del sexo y la cirugía reconstructora inmediatas, pero ahora se aboga por posponer el procedimiento quirúrgico hasta que el paciente pueda participar en la decisión, siempre que sea posible⁵⁸¹. El enfoque anterior se basaba en varias suposiciones, como que la identidad sexual refleja la asignación del sexo y que el sexo de crianza puede imponerse, que la preservación de la fecundidad (cuando sea posible), el funcionamiento sexual y el aspecto físico deberían ser los objetivos principales, y que un buen resultado anatómico se traducirá en una adaptación saludable y la satisfacción del paciente. En consecuencia, a las lactantes virilizadas se les asignaba el sexo femenino y se sometían a una reconstrucción genital en etapas durante la infancia, mientras que los varones infravirilizados recibían un tratamiento similar, considerando las opiniones acerca de la posibilidad de construir una uretra peniana⁵⁸². Esos principios tradicionales fueron promulgados por la American Academy of Pediatrics recientemente, en el año 2000⁵⁸³, pero una conferencia internacional de consenso (europea y estadounidense) realizada en 2006 ha cuestionado la validez de esos conceptos¹⁰⁹, citando la falta de evidencia de que la cirugía genital precoz refuerce eficazmente la asignación del sexo o tenga alguna influencia en la identidad sexual, o que el aspecto de los genitales dirija las decisiones del rol sexual en los adultos. Los partidarios más fervientes han argumentado ardientemente que la cirugía reconstructora debe retrasarse hasta que el paciente pueda participar en la decisión, pero no se sabe si la mayoría de los adultos afectados están de acuerdo con esa posición.

La información disponible a partir de estudios a largo plazo que reflejan el enfoque tradicional hacia la asignación del sexo debe interpretarse con precaución, ya que la mayoría de los adultos afectados descontentos podrían haber declinado su participación. Los estudios en pacientes sometidos a una cirugía feminizante precoz indican muchos resultados estéticos deficientes que obligaron a procedimientos quirúrgicos adicionales⁵⁸⁴, y que la disfunción sexual es común entre las mujeres tratadas con cirugía clitorídea durante la lactancia o la infancia⁵⁸⁵. Las técnicas quirúrgicas han mejorado^{586,587}, pero los resultados a largo plazo siguen siendo inciertos. Dos estudios de desenlaces psicosociales a largo plazo en pacientes con trastornos 46,XY del desarrollo sexual detectaron que la mitad vivían como hombres y la otra mitad como mujeres, y que no había diferencias en ambos grupos en cuanto a la satisfacción con su aspecto

físico, su actividad sexual o el sexo de crianza^{438,588}. La mayoría de los pacientes asignados al sexo femenino estaban conformes con su sexo de crianza, pero sólo la mitad tenía intereses exclusivamente heterosexuales. En total, creían que no habían recibido información adecuada acerca de sus antecedentes médicos^{438,588}. Si bien estos datos sugieren que la asignación precoz del sexo basada en el aspecto suele producir buenos resultados y ajustes psicosociales saludables, hay que considerar que los estudios se centraron principalmente en pacientes con limitado potencial de virilización. Por el contrario, los pacientes con mayor potencial de virilización, como los que tenían deficiencias de 5 α -reductasa esteroidea o 17 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa, no aceptaron tan conformes la asignación del sexo femenino⁵⁸⁹.

Actualmente, no hay pautas de asignación del sexo aceptadas universalmente. El Consensus Statement on the Management of Intersex Disorders ofrece varias conclusiones y recomendaciones específicas¹⁰⁹. Otro grupo ha publicado pautas que distinguen entre las decisiones con respecto a la asignación del sexo y las que afectan a la cirugía genital⁵⁹⁰. La Intersex Society of North American, un grupo de apoyo, educación y promoción fundado y trabajado por y para personas intersexuales, también ha publicado recomendaciones. En ellas se destaca la importancia de evitar procedimientos quirúrgicos nocivos o innecesarios, de ofrecer atención profesional para la salud mental del niño y de la familia, y de asegurarse de que los pacientes puedan tomar decisiones informadas ayudándoles a comprender su condición para poder aceptar o declinar intervenciones médicas.

Aunque las opiniones y recomendaciones de los expertos son muy variadas, los principios rectores pueden resumirse en:

- La asignación sexual y el sexo de crianza deben basarse en la identidad sexual más probable como adulto y el potencial de función como adulto.
- Las decisiones deben respetar los valores y las preferencias propios de cada familia.
- Los niños deben criarse en el rol sexual previsto y seleccionado, pero también deben participar activamente en decisiones sexuales a largo plazo.

Existe acuerdo general en algunos temas. Casi todos los niños 46,XX virilizados que padecen HSC deben criarse como mujeres, principalmente porque más del 90 % de ellos se identifican en un papel femenino al alcanzar la edad adulta, mientras que los lactantes 46,XX que presentan genitales externos masculinos esencialmente normales probablemente deban criarse como varones. Cuando se asigna el sexo femenino, probablemente sea mejor retrasar la cirugía clitorídea hasta que el niño exprese su identidad sexual y pueda participar en la decisión. Cuando se asigna el sexo masculino, la reconstrucción fálica puede realizarse cuando la familia y el cirujano lo consideren aceptable, pero siempre que sea posible cambiar la decisión sobre el sexo cuando el paciente alcance la edad adulta. Finalmente, la cirugía puramente estética puede posponerse hasta que el paciente pueda participar en la decisión.

Cuidados a largo plazo

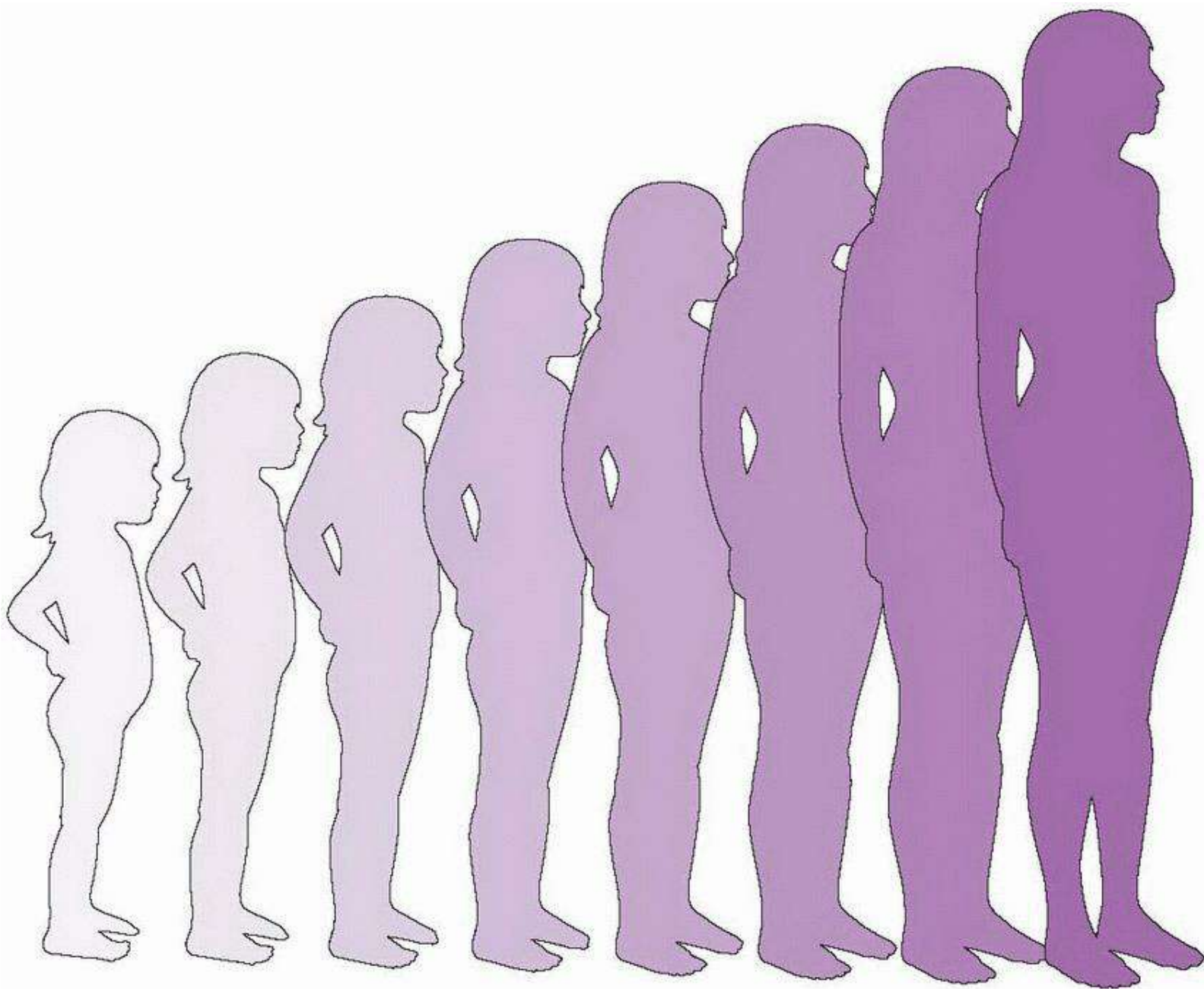
Tanto los pacientes con trastornos del desarrollo sexual como las familias deben recibir constantemente apoyo que les ayude en su desarrollo psicosexual. Entre los grupos de apoyo que ofrecen información útil y nuevas percepciones a los muchos pacientes afectados se encuentra la Intersex Society of North America (<http://isna.org>), el Androgen Insensitivity Syndrome Support Group (www.aiss.org), Bodies Like Ours (www.bodieslikeours.org) y The Magic Foundation (www.magicfoundation.org).

Los pacientes con un cromosoma Y completo o parcial cuyas gónadas se encuentran en el abdomen tienen un riesgo notablemente alto de presentar neoplasias gonadales. Por lo tanto, deben extirparse y, si es apropiado, trasladarse al escroto justo después del diagnóstico, salvo en los casos de síndrome de IA completa, en el que es mejor posponer la cirugía hasta después de la pubertad.

Los cuidados a largo plazo deben contemplar los posibles efectos de la exposición a esteroides sexuales, la posibilidad y los efectos de un entorno hormonal cambiante durante la pubertad, y la necesidad de tratamiento con esteroides sexuales puntual y eficaz.

Todas las referencias están disponibles en: <http://www.lwwes.com/fritzandsperoff>

Volver al principio



Herramientas de imágenes

A lo largo de la historia, muchas sociedades han considerado la pubertad como un momento de celebración. Los cambios que la acompañan anuncian la transición entre la infancia y la edad adulta, y la aparición de la fecundidad. La pubertad es el proceso de maduración cognitiva, psicosocial y biológica. Mientras que el crecimiento y el desarrollo de las características sexuales secundarias son las manifestaciones más visibles de la aparición de la pubertad, los cambios en la composición del cuerpo y el desarrollo cognitivo no son menos importantes¹. La pubertad puede ser una transición difícil para muchos adolescentes, incluso aunque transcurra normalmente, y presenta conflictos mucho mayores cuando aparece antes o después de lo previsto. Las tendencias recientes hacia una maduración puberal más temprana y algunas de sus consecuencias, fundamentalmente el despertar sexual precoz y el problema de los embarazos de adolescentes, hacen que sea todavía más importante comprender la fisiología de la pubertad normal.

Este capítulo se centra en primer lugar en la endocrinología y la fisiología de la pubertad normal, a fin de brindar la base para el análisis posterior de la fisiopatología, el diagnóstico y el tratamiento de las anomalías del crecimiento y el desarrollo puberal.

Endocrinología de la pubertad normal

El hipotálamo, la adenohipófisis y las gónadas del feto, el recién nacido, el lactante y los niños prepuberales pueden secretar hormonas en

concentraciones similares a las de los adultos. La clave para entender la endocrinología de la pubertad se encuentra en la comprensión inicial de los mecanismos que dirigen el eje hipotálamo-hipófiso-gonadal.

Ontogenia del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal

El «generador del impulso hipotalámico», una expresión elegida por Ernst Knobil para describir la naturaleza rítmica y pulsátil de la secreción de la gonadoliberalina (GnRH)², consta de aproximadamente 1 500 a 2 000 células neurosecretoras especializadas en el núcleo arqueado, que se localiza en la parte basal medial del hipotálamo. Las neuronas GnRH residentes muestran «autorrítmicidad» espontánea y actúan como un oscilador en la secreción pulsátil de la GnRH^{3,4}. En respuesta a la señal pulsátil de la GnRH, las células gonadótropas hipofisarias, que contienen receptores de GnRH que se encuentran en la membrana plasmática, secretan folitropina (FSH) y lutropina (LH), también de forma pulsátil. A su vez, la señal episódica de la gonadotropina estimula la maduración de los componentes germinativos de las gónadas, y se transmite en la secreción pulsátil de los esteroides sexuales. Finalmente, los patrones de secreción de gonadotropinas y esteroides gonadales durante la vida fetal, la lactancia, la infancia, la adolescencia y la edad adulta reflejan principalmente los cambios en la actividad del generador de pulsos hipotalámicos.

Vida fetal y lactancia

El eje hipotálamo-hipófiso-gonadal empieza a actuar antes del nacimiento. Las neuronas que sintetizan GnRH se originan en la placoda olfativa y migran al hipotálamo entre la 6.^a y la 9.^a semanas de la gestación⁵. A las 10 semanas, el hipotálamo contiene cantidades significativas de GnRH⁶. El desarrollo del sistema venoso portal hipotálamo-hipofisario se inicia entre la 9.^a y la 10.^a semanas de gestación, y concluye alrededor de las semanas 19 o 20⁷. Como consecuencia, las concentraciones de FSH y LH en las glándulas hipofisarias fetales aumentan espectacularmente a partir de ese momento. La hipófisis empieza a secretar FSH y LH en la circulación fetal hacia la semana 12⁸. Las concentraciones séricas fetales de gonadotropinas aumentan progresivamente, y alcanzan un máximo entre las semanas 20 y 24⁹, para disminuir luego a ritmo constante durante las 10 semanas siguientes del embarazo, probablemente a causa del desarrollo de sensibilidad hacia los efectos de retroalimentación negativos de las elevadas concentraciones de estrógenos y progesterona circulantes derivadas de la placenta^{10,11}.

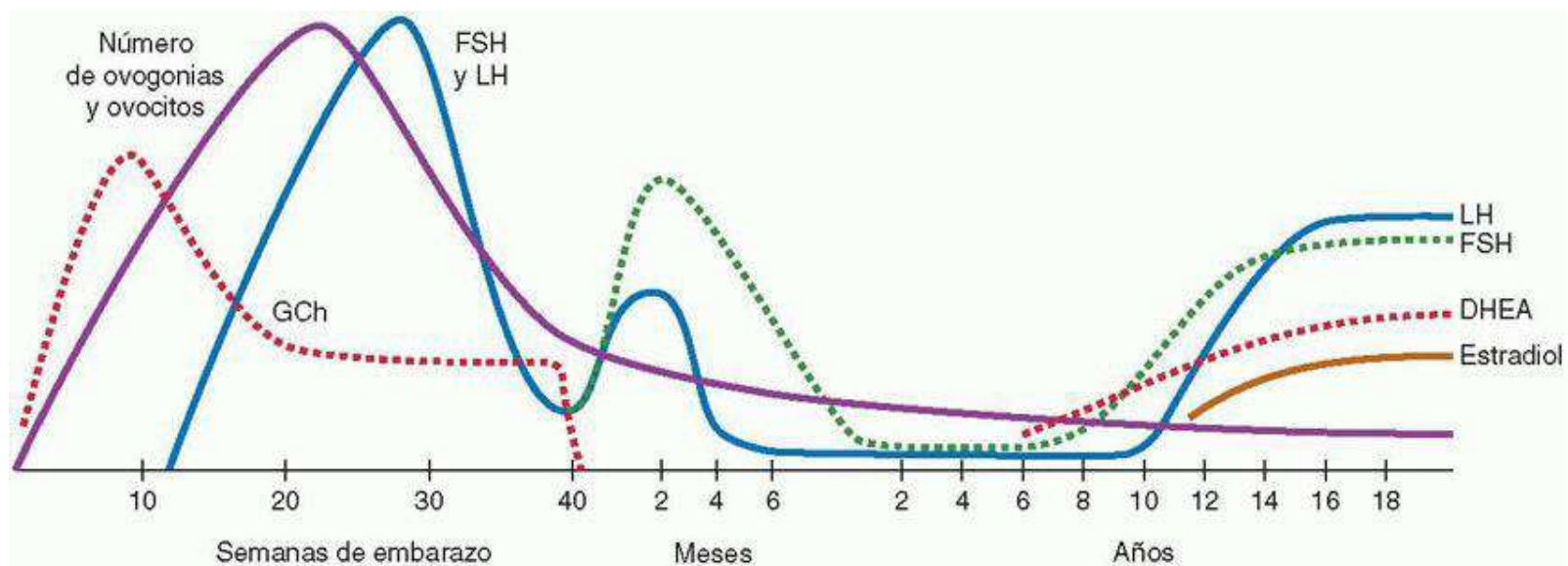
Después del nacimiento, las concentraciones de esteroides descienden precipitadamente debido a la pérdida de hormonas maternas y placentarias, lo que permite que el eje hipotálamo-hipófiso-gonadal escape a sus efectos inhibidores. Aparece entonces el patrón pulsátil característico de la secreción de GnRH hipotalámica^{12,13}, y las concentraciones séricas de gonadotropinas vuelven a aumentar de inmediato, con una diferencia notable según el sexo: el aumento de la FSH es más pronunciado en las mujeres, mientras que el de la LH lo es en los hombres¹¹. En las lactantes, las concentraciones de FSH alcanzan en ocasiones niveles incluso mayores que los observados durante el ciclo menstrual adulto normal^{14,15}. Por lo tanto, comienzan las ondas de desarrollo folicular ovárico, y los valores de estradiol durante los primeros meses de vida son comparables a los observados durante la fase folicular media del ciclo menstrual¹⁶. Las concentraciones elevadas de LH que se observan en los niños lactantes estimulan la hipersecreción de testosterona desde los testículos. Las concentraciones de gonadotropinas y esteroides gonadales alcanzan su máximo entre los 3 y los 6 meses de vida, aproximadamente, en los niños, y entre los 12 y 18 meses en las niñas, y disminuyen de forma constante a partir de ese momento, presumiblemente porque los mecanismos de retroalimentación negativa normal se tornan completamente funcionales. Aproximadamente entre los 9 y los 12 meses de edad en los niños, y entre los 24 y los 36 meses en las niñas, las concentraciones de gonadotropinas descienden a los valores típicos prepuberales, y se mantienen muy bajas hasta la aparición de la pubertad¹¹. La inhibición de la actividad generadora de pulsos hipotalámicos es menos intensa y más breve en las mujeres que en los varones, lo que probablemente refleja la influencia de la testosterona en la programación hipotalámica¹⁷.

Infancia e inicio de la adolescencia

Durante el intervalo entre la lactancia y la pubertad, conocido como «pausa juvenil» en los primates no humanos, el eje hipotálamo-hipófiso-gonadal permanece en estado latente. Los ciclos menstruales ovulatorios normales pueden inducirse en los monos hembras prepuberales, administrándoles una infusión pulsátil de mayor amplitud de GnRH exógena, lo que indica que el factor limitante no es ni la adenohipófisis ni las gónadas¹⁸. Aunque el generador de pulsos de GnRH está activo, la frecuencia y amplitud de la secreción pulsátil de la hormona son generalmente irregulares y muy bajas¹⁹⁻²². Los pulsos de baja amplitud en la secreción de gonadotropinas pueden detectarse en los niños prepúberes de apenas 5 años de edad, principalmente mientras están durmiendo²²⁻²⁴. Las concentraciones de FSH ascienden más que las de LH, pero no se observa un incremento detectable en las concentraciones de hormonas esteroideas.

Durante mucho tiempo, para explicar la pausa juvenil que precede a la pubertad, predominó la teoría del «gonadostato» hipotalámico que controlaba el nivel de sensibilidad a las acciones centrales de retroalimentación negativa de los esteroides gonadales. En ese contexto, los

patrones cambiantes de la secreción de gonadotropinas se atribuyeron a cambios en el ajuste del «gonadostato». Las concentraciones decrecientes de gonadotropinas al final de la lactancia y las bajas concentraciones que se mantienen durante la infancia reflejaban una sensibilidad en aumento y finalmente elevada a niveles incluso muy bajos de retroalimentación de los esteroides sexuales, y las concentraciones en aumento de las gonadotropinas al inicio de la pubertad reflejaban una disminución de la sensibilidad a la retroalimentación^{25,26}. La teoría del «gonadostato» prevaleció hasta que se realizaron estudios longitudinales y transversales en niños con disgenesia gonadal, que revelaron un patrón «difásico» similar, aunque exagerado, de secreción de gonadotropinas. Las concentraciones séricas de gonadotropinas en las niñas con síndrome de Turner están notablemente elevadas en la lactancia, disminuyen a valores muy bajos durante la infancia y vuelven a aumentar hasta alcanzar concentraciones extremadamente elevadas en la edad de la pubertad, todo ello en ausencia de cualquier cambio posible en el nivel de retroalimentación negativa de los esteroides gonadales²⁷. Estas y otras observaciones similares en primates no humanos castrados demostraron que la retroalimentación de las hormonas esteroideas afecta a la cantidad de secreción de gonadotropinas, pero no al patrón, lo que contradice la teoría tradicional del gonadostato y crea un nuevo paradigma. ***El típico «patrón difásico» de la secreción de gonadotropina desde la lactancia hasta la pubertad se debe principalmente a los niveles cambiantes de inhibición central de la secreción pulsátil de GnRH y, en menor grado, a una gran sensibilidad a las concentraciones bajas de retroalimentación esteroidea gonadal.***



Herramientas de imágenes

Pubertad

Aproximadamente 1 año antes de la aparición de los brotes mamarios, el carácter de la secreción pulsátil nocturna de gonadotropinas en las niñas prepuberales cambia con concentraciones de LH que exceden a las de FSH. Los brotes mamarios aparecen cuando la secreción pulsátil nocturna de gonadotropinas aumenta lo suficiente como para generar aumentos coincidentes detectables en las concentraciones séricas de estradiol. En ese momento, la amplitud del pico de LH aumenta unas 10 veces, mientras que la amplitud del pulso de FSH sólo se duplica, lo que causa una importante reducción en el cociente FSH/LH sérico^{22,24}. El cambio refleja un aumento en la respuesta hipofisaria a la GnRH, que tiene un efecto cebador en la secreción hipofisaria de LH y aumenta la cantidad de receptores de la GnRH en las células gonadótropas (elevación). Las células gonadótropas aumentan primero su capacidad de responder a la GnRH por medio de síntesis, y luego mediante la secreción de gonadotropinas. La frecuencia pulsátil también aumenta, pero en menor medida. Los pulsos de gonadotropinas pasan a ser diurnos y los incrementos en las concentraciones de estradiol son cada vez más prolongados. A medida que avanza la pubertad, la amplitud de la secreción pulsátil de LH sigue aumentando, y llega a ser de hasta 20 a 40 veces más alta que los valores detectados durante los años previos a la pubertad, lo que probablemente refleja la influencia de las concentraciones crecientes de estradiol, tanto hipotalámicas como hipofisarias. Aunque las amplitudes de los pulsos nocturnos siguen siendo las mayores, durante el día se producen pulsos significativos y empiezan a detectarse concentraciones basales de LH²². La bioactividad de la LH también aumenta debido a cambios en la glucosilación²⁸.

En respuesta al aumento en la secreción de gonadotropinas, las concentraciones basales de estradiol aumentan progresivamente²⁰. Los valores de inhibina B, bajos o indetectables en las niñas prepuberales, aumentan drásticamente hacia la mitad de la pubertad y disminuyen en sus últimos estadios, lo que refleja primero una mayor estimulación ovárica y luego el inicio del ciclo menstrual y la aparición de la fase lútea, cuando los niveles son bajos²⁹. Las concentraciones de inhibina A, indetectables o muy bajas al inicio de la pubertad,

aumentan gradualmente a partir de ese momento, pero alcanzan niveles adultos sólo después de la menarquia, compatibles con el hecho de que el cuerpo lúteo es la fuente primaria²⁹. La menarquia se produce al final de la pubertad, después de un aumento diario en la producción estrogénica durante casi 1 año³⁰, probablemente cuando las concentraciones de estradiol e inhibina B son suficientes para ejercer una retroalimentación negativa significativa en la secreción de gonadotropinas, lo que causa una producción cíclica de estrógenos. La duración del ciclo y las características menstruales varían hasta que la relación de retroalimentación positiva entre la secreción de estradiol y de gonadotropinas madura, y se establece la ovulación, por lo general 1 año o más después de la menarquia.

Mecanismos de control centrales

Se han identificado actualmente algunos de los factores que rigen el «interruptor neuroendocrino» del generador de pulsos de GnRH, que se «enciende» al principio de la lactancia, se «apaga» durante la infancia y vuelve a «encenderse» en la pubertad. La mayoría de los estudios importantes sobre la neuroendocrinología de la pubertad se han realizado en modelos de primates no humanos. La lista de factores que modulan la actividad del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal incluye neurotransmisores y péptidos inhibidores y excitadores.

Ácido γ -aminobutírico

El ácido γ -aminobutírico (GABA) es un neurotransmisor de acción inhibitoria producido por neuronas específicas del hipotálamo y que tiene un papel importante en la regulación de la actividad del generador de pulsos de GnRH. Algunos estudios ingeniosos sobre la perfusión hipotalámica han revelado que la liberación de GABA en la eminencia media disminuye a medida que aumenta la secreción pulsátil de GnRH, con la aparición de la pubertad³¹. Por el contrario, la perfusión central con un antagonista del receptor GABA_A (bicuculina) o el oligodeoxinucleótido no codificante para el ARNm que codifica la enzima sintetizadora de GABA (glutamato descarboxilado), estimula la liberación de GnRH^{31,32}. La administración crónica de bicuculina en el tercer ventrículo induce la pubertad y la menarquia precoces en los monos hembra prepúberes³³. Las pruebas existentes sugieren que los cambios en la composición de las subunidades de los receptores GABA_A pueden contribuir a desinhibir la secreción pulsátil de GnRH cuando aparece la pubertad³⁴. Estas observaciones sugieren que la señalización central del GABA es uno de los factores limitantes de la actividad neuronal de la GnRH durante la infancia.

Neuropéptido Y

El neuropéptido NPY (NPY) es un péptido hipotalámico que participa en el control conductual de la ingesta de alimentos y la función reproductora en los adultos. En los monos hembra adultos castrados, la administración intracerebroventricular de NPY inhibe la liberación pulsátil de GnRH³⁵. En los machos, el patrón posnatal de la actividad generadora de pulsos de GnRH está inversamente relacionado con la expresión proteínica y génica del NPY en la parte basal medial del hipotálamo, y la administración central de un antagonista del receptor del NPY estimula la liberación de GnRH a la edad juvenil³⁶. Estas observaciones sugieren que el NPY, al igual que el GABA, es un componente importante del «freno neurobiológico» que limita al generador de pulsos de GnRH en los primates prepúberes. Sin embargo, otros investigadores han observado que los niveles de NPY aumentan en la eminencia media con la aparición de la pubertad³⁷, que la infusión de NPY en la eminencia media incrementa la liberación de GnRH³⁸ y que la infusión de antisuero NPY en la eminencia media no estimula la secreción de GnRH en los monos prepúberes³⁷. Los distintos efectos del NPY están aparentemente relacionados con el sitio de la infusión dentro del encéfalo, y no con el medio esteroideo³⁵. Es necesario realizar estudios adicionales para clarificar el papel del NPY en la regulación del generador de pulsos hipotalámicos y el inicio de la pubertad.

Glutamato

El glutamato es un neurotransmisor excitador del hipotálamo que estimula la liberación de GnRH por medio de los receptores NMDA (N-metil-D-aspartato), tanto *in vivo* como *in vitro*³⁹. Una inyección intravenosa rápida de NMDA estimula la liberación hipotalámica de GnRH⁴⁰, y el tratamiento con un antagonista específico del receptor de glutamato bloquea el efecto en los primates no humanos. Además, la estimulación intermitente prolongada (16 a 30 semanas) con NMDA (1 min cada 3 h) activa el eje hipotálamo-hipófiso-gonadal y estimula la pubertad precoz y el inicio de la espermatogénesis en los machos juveniles⁴¹. Estas observaciones sugieren que la señalización del glutamato puede desempeñar un papel en la reaparición de la secreción pulsátil de GnRH cuando aparece la pubertad.

Kisspeptinas

En los últimos años, las kisspeptinas han surgido como un componente esencial del sistema que controla el nivel de actividad neuronal de la GnRH entre la lactancia y la pubertad. Las kisspeptinas son neuropéptidos (codificados por el gen *KISS1*) que emiten señales a través del receptor acoplado a la proteína G, la GPR54 (codificado por el gen *KISS1R*)⁴². Es interesante destacar que las primeras pruebas importantes de la regulación del hipotálamo-hipófiso-gonadal se obtuvieron a partir de observaciones en seres humanos. En varios

miembros de una gran familia consanguínea con hipogonadismo hipogonadotrópico y retraso de la pubertad, se detectó que albergaban mutaciones homocigotas inactivantes de GPR54^{43,44}. Un paciente heterocigoto compuesto afectado presentó una respuesta hipofisaria exagerada a la administración exógena de GnRH pulsátil, lo que sugiere la presencia de un locus hipotalámico para el trastorno⁴⁴. Más importante aún, la observación también sugiere que la señalización de la kisspeptina a través de GPR54 podría desempeñar un papel importante en el resurgimiento de la secreción de GnRH pulsátil en los primates cuando se inicia la pubertad. Los resultados de estudios posteriores realizados en primates no humanos y seres humanos respaldan sólidamente esa interpretación.

Las neuronas que expresan el gen *KISS1* están localizadas exclusivamente en el núcleo arqueado^{45,46}, donde las neuronas GnRH también expresan GPR54⁴². En monos machos castrados y hembras intactas, el resurgimiento puberal de la secreción de GnRH pulsátil se asocia a un aumento casi quintuplo en la expresión de *KISS1* y, en las hembras, también a un aumento de la expresión de *KISS1R*⁴⁷. La secreción de kisspeptina hipotalámica es característicamente pulsátil y está estrechamente relacionada con la secreción de la GnRH⁴⁸. Una infusión intermitente de kisspeptinas puede mantener la secreción pulsátil de LH en animales jóvenes castrados después de interrumpir la infusión pulsátil cebadora de GnRH exógena, pero no puede hacerlo en presencia de un antagonista del receptor de GnRH, lo que indica que el efecto de la kisspeptina está mediado por la secreción de GnRH pulsátil⁴⁷. La observación de que los pacientes con mutaciones inactivantes de GPR54 presentan secreción de LH pulsátil con amplitud baja y frecuencia normal permite suponer que las kisspeptinas sólo pueden amplificar la actividad generadora de pulsos de GnRH, pero no estimularla directamente^{44,49}. No obstante, la infusión continua de kisspeptinas, que reduce la expresión del GPR54, inhibe la frecuencia y la amplitud del pulso de LH, lo que implica que las kisspeptinas tienen efectos similares sobre la secreción pulsátil de GnRH^{50,51}. Finalmente, se ha informado el caso de una niña pequeña con pubertad precoz (central) dependiente de GnRH que presentó una mutación activadora de *KISS1R* que provoca la activación prolongada de la vía de transducción de la señal de *KISS1R*⁵². **En conjunto, estas observaciones indican que la señalización kisspeptina-GPR54 hipotalámica es un componente clave del mecanismo neurobiológico que dispara la aparición de la pubertad. Sugieren también que las neuronas reguladas por kisspeptinas pueden proporcionar el combustible del generador de pulsos de GnRH en el hipotálamo.** El informe de la presencia de gonadotropinas séricas indetectables en un lactante, portador de una mutación de pérdida de función en el gen *KISS1R*, sugiere que el aporte de la kisspeptina a la red neuronal GnRH es también necesario para la secreción de GnRH pulsátil, normalmente más alta durante al principio de la lactancia⁵³.

Los estudios recientes realizados en primates no humanos suministran cada vez más pruebas de que las neuronas reguladas por kisspeptinas también participan en la mediación de las acciones de retroalimentación de las hormonas testiculares y ováricas. En los hombres, la retroalimentación negativa de la testosterona, que regula la secreción de LH lentificando la secreción pulsátil de GnRH⁵⁴, se asocia a una reducción de los valores de la expresión hipotalámica de ARNm *KISS1*⁵⁵. La observación sugiere que dichas neuronas desempeñan un papel importante en el circuito de retroalimentación negativa que regula la secreción de LH en los hombres, en la que también interviene una entrada neuronal de opioides y GABA⁵⁶. Los esteroides gonadales también suprimen la expresión hipotalámica de *KISS1* en las mujeres. En las posmenopáusicas y monos hembra sometidos a una ovariectomía, la densidad de las neuronas con expresión de ARNm *KISS1* es notablemente mayor que en las premenopáusicas o las monas intactas, y el tratamiento con estrógenos y progesterona reduce marcadamente la expresión *KISS1*⁴⁶, lo que sugiere que las neuronas que expresan kisspeptinas también participan en la mediación de las acciones de retroalimentación negativa de las hormonas esteroideas ováricas en el hipotálamo. **Todas estas pruebas en su conjunto indican que las neuronas que expresan kisspeptinas son un componente esencial del mecanismo neurobiológico que regula la actividad general de pulsos hipotalámicos.**

De cierta forma, el sistema que controla la ontogenia de la secreción pulsátil de GnRH integra la señalización de la kisspeptina con la de otros neurotransmisores (glutamato, GABA) y neuropéptidos (NPY). No se sabe con certeza si las neuronas kisspeptinas del núcleo arqueado actúan como un «reloj puberal» o como un «somatómetro» del crecimiento, o si simplemente retransmiten información de esos centros a la red neuronal de GnRH⁵⁷. Independientemente de ello, las neuronas que expresan kisspeptinas han revelado ser uno de los traductores primarios de los estímulos ambientales internos y externos que regulan el eje reproductor neuroendocrino.

Señalización periférica

La edad de aparición de la pubertad ha ido disminuyendo de forma constante a medida que ha ido aumentando la prevalencia de la obesidad, lo que sugiere que una complejión corporal⁵⁹ o peso corporal⁵⁸ críticos pueden ser un factor importante para determinar el momento cronológico y la progresión de la pubertad⁶⁰. Por el contrario, se conocen los efectos supresores de los ayunos^{61,62} y la malnutrición crónica⁶³ en el control neuroendocrino de la reproducción, y son compatibles con la hipótesis planteada. Se desconoce el modo en que dichas señales metabólicas se comunican e integran en el eje reproductor de los primates, pero algunos estudios realizados en ungulados sugieren un efecto sobre la secreción pulsátil de la GnRH en el hipotálamo⁶⁴.

Leptina

La leptina está producida por los adipocitos, y las concentraciones séricas están firmemente asociadas a los lípidos corporales y los cambios en el contenido graso del cuerpo. No es sorprendente que esté implicada como una de las formas en que las señales metabólicas se comunican con los centros superiores que controlan la actividad del generador de pulsos hipotalámico al inicio de la pubertad.

Los ratones y las ratas que carecen de leptina no entran en la pubertad, cuya aparición se induce con un tratamiento con leptina⁶⁵. En los seres humanos, las concentraciones séricas de leptina de los niños y las niñas comienzan a divergir en la pubertad. En los hombres, las concentraciones primero aumentan y luego descienden nuevamente a los valores prepuberales, mientras que en las mujeres aumentan durante toda la pubertad^{66,67}. Un estudio reciente permitió detectar que las concentraciones séricas de leptina están directamente relacionadas con la cantidad de lípidos subcutáneos, aunque inversamente relacionadas con las concentraciones de andrógenos⁶⁸. Otro estudio realizado en niñas observó que un aumento de la concentración sérica media de leptina hasta 12,2 ng/ml, que corresponde a un 29,7 % de grasa corporal y un índice de masa corporal (IMC) de 22,3, se asociaba a una menor edad al producirse la menarquia, y que cada aumento de 1 ng/ml en la leptina sérica representaba 1 mes menos en esa edad⁶⁹.

Los resultados de estudios realizados en niños con deficiencia congénita de leptina han permitido vislumbrar la posible importancia de la leptina como estímulo somático para la aparición de la pubertad. En los niños de edad puberal afectados, el tratamiento con leptina recombinante se ha asociado a cambios endocrinos congruentes con el inicio de la pubertad, mientras que todos los adultos con deficiencia congénita de leptina o de su receptor presentaron hipogonadismo hipogonadótropo grave⁷⁰. Sin embargo, el tratamiento similar en niños más pequeños no ha inducido pubertad prematura⁷¹. Estas observaciones clínicas sugieren que la leptina desempeña un papel importante, aunque sólo permisivo, en la aparición de la pubertad. Sin embargo, concuerdan con la idea de que una hormona somática circulante puede tener la capacidad de influenciar o modular la actividad del generador de pulsos de GnRH en el hipotálamo¹⁷.

Otras señales metabólicas posibles

Se han identificado otras muchas señales metabólicas que podrían tener un papel en la regulación nutricional de la reproducción, como la insulina, la ghrelina (ligando endógeno del secretagogo de la somatotropina que actúa como sustituto en el equilibrio energético)⁷², el péptido galaninoide (un posible objetivo neuronal de la leptina)⁷³ y los ácidos grasos libres⁷⁴. No obstante, aún no se ha establecido la forma en que estas señales podrían interactuar con los neurotransmisores inhibidores y excitadores del hipotálamo y los péptidos, así como el papel que puedan tener en la aparición de la pubertad.

Volver al principio

Fisiología de la pubertad normal

Aunque el momento cronológico, la secuencia y el ritmo de la maduración puberal varían individualmente, los acontecimientos que la marcan generalmente siguen un patrón predecible. La **adrenarquia** describe la activación de la secreción androgénica suprarrenal que se inicia antes de la pubertad y finalmente estimula la **pubarquia**, que es la aparición del vello púbico. **Gonadarquia** es el término que describe la activación del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal, la cual facilita el estirón puberal, estimula la **telarquia**, es decir, la aparición del tejido mamario y, finalmente, provoca la **menarquia**, que es la aparición de la menstruación.

Adrenarquia

El término adrenarquia describe el aumento de la producción suprarrenal de andrógenos que comienza aproximadamente a los 6 años de edad, tanto en los hombres como en las mujeres^{75,76}. **Aunque la adrenarquia es independiente de la maduración del eje hipotálamohipófiso-gonadal, ambos procesos a menudo se relacionan temporalmente**⁷⁷. El aumento en la producción de andrógenos suprarrenales se debe a un cambio en la respuesta suprarrenal a la estimulación de la corticotropina (ACTH), que se caracteriza por un cambio hacia el aumento de producción de los intermediarios δ^5 -3 β -hidroxiesteroides (17 α -hidroxipregnenolona; deshidroepiandrostenodiona, DHEA) y la disminución de la producción de δ^4 -cetoesteroides (17 α -hidroxiprogesterona, 17-OHP; androstenodiona), sin ningún cambio en la secreción de cortisol⁷⁸. En consecuencia, el aumento en las concentraciones séricas de sulfato de DHEA (DHEAS) anuncia la aparición de la adrenarquia. **Por lo general, el mejor indicador de la adrenarquia es la concentración sérica de DHEAS mayor de 40 mg/dl, un valor más elevado que el que se observa normalmente en los niños de 1 a 5 años de edad (5-35 μ g/dl).**

Los andrógenos suprarrenales derivan de la zona reticular, la capa más profunda de la corteza suprarrenal⁷⁹, que empieza a formarse

aproximadamente a los 3 años de edad y termina de definirse durante la adrenarquia, cuando se produce el aumento de producción del DHEAS. Los mecanismos moleculares que rigen la diferenciación corticosuprarrenal implican varios genes diferentes, pero es poco lo que se sabe sobre su regulación transcripcional⁸⁰. La zona reticular presenta un perfil enzimático único. La actividad de la 3 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa/ δ^5 - δ^4 isomerasa (3 β -HSD), que cataliza la oxidación e isomerización de los precursores de δ^5 -3 β -hidroxiesteroides en δ^4 -cetoesteroides, es baja⁸¹. Por el contrario, las actividades de las P450c17, entre ellas la 17 α -hidroxilasa (que cataliza la conversión de pregnenolona en 17 α -hidroxipregnenolona) y la 17,20-liasa (que cataliza la conversión de la 17 α -hidroxipregnenolona en DHEA) son altas, al igual que la actividad de la sulfotransferasa esteroide⁸². El citocromo b5, que facilita la actividad de la 17,20-liasa, también se expresa de forma preferencial⁸³. Tomado en conjunto, el perfil enzimático de la zona reticular favorece la formación de DHEA y DHEAS.

El estímulo primario de la adrenarquia se desconoce. Aunque uno de los candidatos obvios es la corticotropina, las concentraciones circulantes de andrógenos suprarrenales cambian sin que se observen cambios coincidentes en la ACTH o el cortisol durante la vida fetal, la pubertad y con el aumento de la edad en general. En otras condiciones, como ante enfermedades crónicas, estrés quirúrgico, recuperación de una insuficiencia suprarrenal secundaria y anorexia nerviosa, los cambios en la secreción de cortisol inducidos por la ACTH no van acompañados por ningún cambio en las concentraciones séricas de los andrógenos suprarrenales⁸⁴. Aunque se ha supuesto la participación de los derivados de la proopiomelanocortina (POMC, producida por células corticotropas hipofisarias)⁸⁵ y otros factores dependientes de la hipófisis⁸⁶, se carece de pruebas concluyentes sobre una hormona específica que estimule los andrógenos suprarrenales^{87,88}. Cualquiera que sea el estímulo, puede actuar para incentivar el crecimiento y la diferenciación de la zona reticular, que puede derivar de células originalmente contenidas dentro de la «zona fetal» de la corteza suprarrenal que contienen un perfil enzimático único (descrito anteriormente en este capítulo). Otra alternativa es que actúe suprimiendo la 3 β -HSD⁸¹ o estimulando la actividad 17,20-liasa de P450c17⁸². La interleucina 6 se ha mencionado como mediador porque se encuentra muy expresada en la zona reticular y puede estimular la secreción de DHEA⁸⁹. Lo mismo sucede con la leptina, dado que la adrenarquia coincide con el aumento de grasa corporal⁹⁰ y de las concentraciones de leptina⁹¹ durante la preadolescencia, y porque la leptina estimula la actividad 17,20-liasa⁹². Sin embargo, la vinculación temporal entre la adrenarquia y el aumento de grasa corporal también puede deberse a una hiperinsulinemia compensadora, o a la activación del eje formado por la somatotropina (GH) y el factor de crecimiento insulinoide I (IGF-I)⁹³.

El aumento constante en la secreción androgénica suprarrenal a partir de la adrenarquia estimula finalmente la ***pubarquia***, la aparición de vello púbico, y el desarrollo y la actividad de la unidad pilosebácea, formada por un folículo piloso y una glándula sebácea⁹⁴. Las concentraciones de andrógenos suprarrenales se correlacionan con cambios en la densidad ósea, lo que sugiere que también pueden contribuir al crecimiento de tejido óseo cortical⁹⁵. Si la adrenarquia tiene algún otro papel fundamental en la aparición de la pubertad, el mecanismo se desconoce. ***La adrenarquia suele preceder a la activación del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal, o gonadarquia, en unos 2 a 3 años.*** Esta relación temporal sugiere que la secreción de andrógenos suprarrenales podría estimular la transición puberal, pero varias líneas de investigación indican lo contrario. Primero, la adrenarquia prematura no se asocia generalmente a la aparición temprana de la telarquia o la menarquia. Segundo, aparece adrenarquia en las personas con hipogonadismo hipergonadótropo congénito (p. ej., disgenesia gonadal) o con hipogonadismo hipogonadótropo (p. ej., síndrome de Kallmann). Tercero, aparece gonadarquia en niños con enfermedad de Addison (insuficiencia suprarrenal) tratados con glucocorticoides. Finalmente, en los niños menores de 6 años con pubertad precoz verdadera, la gonadarquia precede a la adrenarquia.

Crecimiento

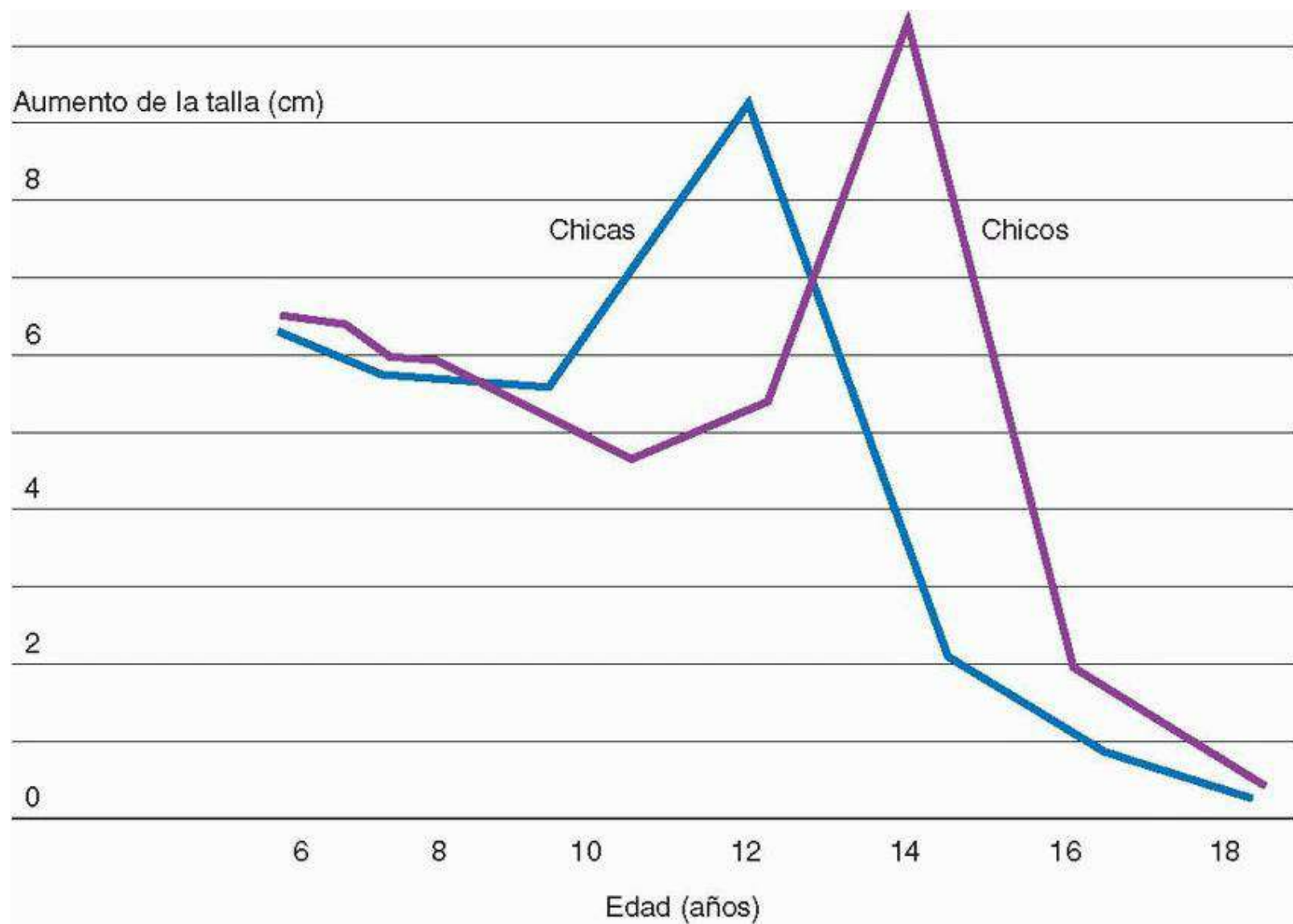
Durante la pubertad se alcanza una sustancial proporción de la talla adulta, entre el 17 % y el 18 %⁹⁶. El crecimiento de las extremidades precede al del tronco, comienza en las porciones distales y luego afecta a la parte proximal de los brazos y piernas; el crecimiento del tronco se produce principalmente hacia el final de la pubertad⁹⁷. ***El estirón del crecimiento puberal se produce aproximadamente 2 años antes en las niñas que en los niños y, en general, la talla máxima se alcanza unos 6 meses antes de la menarquia***⁹⁸.

La diferencia en la talla adulta de los hombres y las mujeres se relaciona con el inicio y la duración del estirón en cada uno de ellos. Los niños son aproximadamente 2 cm más altos que las niñas cuando éstas alcanzan su velocidad de talla máxima, crecen 3-4 cm/año durante 1 o 2 años más antes de entrar en la pubertad, y alcanzan una velocidad de talla máxima más alta (10,3 cm/año) que las niñas (9 cm/año)⁹⁹.

La acumulación de masa ósea durante la pubertad es esencial para el desarrollo de la masa ósea máxima, un determinante

importante del riesgo de osteoporosis en el futuro. Aunque los factores genéticos pueden ser el determinante más importante de la masa ósea máxima, también contribuyen otros factores como la nutrición y la exposición a hormonas durante la pubertad. Aproximadamente la mitad del calcio corporal total de las mujeres, y entre la mitad y dos tercios del de los hombres, se deposita durante la pubertad^{100,101}. **En las niñas, la velocidad máxima de acumulación mineral ósea se produce durante la menarquia, unos 9 a 12 meses después del máximo de talla máxima**^{102,103}. El aumento de la densidad ósea durante la pubertad es mayor en las jóvenes de raza negra que en las caucásicas¹⁰⁴. En conjunto, estos datos sugieren que el intervalo óptimo para maximizar la masa ósea máxima es relativamente corto¹⁰¹.

Los cambios de peso durante la maduración puberal reflejan cambios en la composición corporal y las proporciones relativas de masa corporal magra y grasa. El grosor de los pliegues cutáneos disminuye al principio de la pubertad y aumenta después del pico de velocidad de talla máxima, especialmente en las niñas. Las niñas adolescentes tienen más grasa corporal que los niños, principalmente en la parte superior de los brazos, los muslos y la espalda; la diferencia entre los sexos aumenta durante la pubertad. El aumento del IMC antes de los 16 años de edad se relaciona principalmente con los cambios en la masa libre de grasa y, por lo tanto, con un aumento de la grasa corporal¹⁰⁵. El IMC puede rastrearse desde la adolescencia hasta la edad adulta utilizando las tablas publicadas para la comparación por edad y origen étnico¹⁰⁶.



Datos de Tanner y Davies⁹⁹
Herramientas de imágenes

Somatotropina

La hormona del crecimiento o somatotropina, producida por células somatótropas, es la hormona hipofisaria que se produce con mayor abundancia. La familia del gen de la GH comprende 5 genes distintos, todos ellos localizados en el cromosoma 17 (17q22)¹⁰⁷. El gen de la GH hipofisaria (*GHI*) codifica dos ARNm empalmados alternativamente, que producen una molécula de GH de 22 kDa predominante y otra de 20 kDa responsable de aproximadamente el 10% de la GH circulante. Los sincitiotrofoblastos placentarios expresan una

variante de la GH además de otros 3 genes que codifican la somatotropina coriónica humana, también conocida como lactógeno placentario humano (que se comenta en el capítulo 8). La regulación de la secreción hipofisaria de GH es muy compleja. La secreción de GH está controlada principalmente por la somatoliberina (GHRH) hipotalámica y por factores periféricos que actúan sobre las células somatotropas que estimulan (p. ej., la ghrelina)¹⁰⁸ o inhiben (p. ej., la somatostatina)¹⁰⁹ la liberación de GH¹¹⁰⁻¹¹². La mayoría de las acciones periféricas de la GH están mediadas por el IGF-I, que inhibe la liberación de la GH. Los factores de nutrición también desempeñan un papel en la regulación de la secreción de la GH; mientras que el ayuno¹¹³ y los alimentos con alto contenido proteico¹¹⁴ estimulan la liberación de GH, la hiperglucemia y la leptina inhiben su secreción¹¹⁵. Los estrógenos estimulan y el exceso de glucocorticoides inhibe la liberación de la GH. **La secreción de GH es máxima durante la pubertad y disminuye con la edad, aproximadamente el 50% cada 7 años**¹¹³.

Como sucede con las gonadotropinas, la GH es secretada de forma pulsátil y, al inicio de la pubertad, la amplitud de los pulsos aumenta, especialmente durante el sueño¹¹⁶. En consecuencia, las concentraciones de GH aumentan de forma progresiva. **La velocidad del incremento de las concentraciones de GH circulante es el determinante más importante de la tasa de crecimiento puberal; los niños de crecimiento más lento presentan menos pulsos de GH que además tienen menor amplitud, y un aumento más gradual de las concentraciones séricas de GH**¹¹⁷.

La GH actúa mediante la unión a un receptor específico que estimula la síntesis hepática y la secreción de IGF-I, la cual promueve el crecimiento y la diferenciación¹⁰⁷. Las mutaciones del receptor de GH causan insensibilidad a la GH y fallos del crecimiento (enanismo de Laron)¹¹⁸; las personas afectadas presentan concentraciones séricas de GH elevadas, pero bajas de IGF-I. La GH estimula el crecimiento mediante acciones directas o indirectas (a través del IGF-I) sobre las placas epifisarias de los huesos largos. La GH también tiene diversas funciones metabólicas, como el aumento de la lipólisis, la estimulación de la síntesis proteica, el antagonismo a la insulina, y la retención de agua y sodio.

Factor de crecimiento insulinoide I

El IGF-I es sintetizado y secretado por el hígado en respuesta a la estimulación de la GH y circula en el suero transportado por las proteínas de fijación de alta afinidad para el IGF (IGFBP). Los genes que codifican el IGF-I, el IGF-II y la insulina también pertenecen a la misma familia. El gen *IGFI* tiene varios componentes y produce distintos ARNm, entre ellos la forma de 6 kb regulada por la GH. El IGF-I actúa a través de su propio receptor, distribuido en una amplia variedad de tejidos y órganos¹¹⁹. Las concentraciones del receptor del IGF-I están controladas por la GH, la tiroxina y otros factores de crecimiento como el factor de crecimiento fibroblástico y el factor de crecimiento derivado de las plaquetas. El IGF-I actúa a través de una compleja cascada de señales para estimular el crecimiento celular e inhibir la apoptosis.

La familia IGFBP comprende 6 proteínas que tienen mayor afinidad por el IGF-I que su propio receptor. Las IGFBP se encuentran en todos los líquidos extracelulares y sirven para transportar el IGF-I y para controlar la cantidad de IGF-I disponible para unirse al receptor IGF-I. La IGFBP-3 es la proteína que más abunda en el suero y tiene la mayor afinidad para el IGF-I, pero generalmente está saturada. Aunque se encuentra en concentraciones más bajas, la IGFBP-1 no está saturada y, por lo tanto, tiene mayor impacto en las concentraciones de IGF-I libre. La concentración sérica de IGFBP-1 está regulada por la insulina, aumentando durante los períodos de ayuno cuando sus niveles son bajos y descendiendo después de ingerir alimentos o de la administración de insulina¹²⁰. Las concentraciones de IGF-I están disminuidas cuando existen enfermedades asociadas a desnutrición, como la enteropatía inflamatoria y el hipotiroidismo. El IGF-I aumenta los efectos de la FSH y la LH en los ovarios, el efecto de la ACTH en la esteroidogénesis suprarrenal y la respuesta tiroidea a la tirotrópina (TSH). **Las concentraciones de IGF-I aumentan siete veces desde valores muy bajos al nacer a valores máximos en la pubertad, descienden rápidamente casi el 50% alrededor de los 20 años de edad, y luego disminuyen lentamente con el envejecimiento**¹²¹.

Esteroides gonadales

El estirón de la pubertad es estimulado principalmente por las concentraciones crecientes de GH e IGF-I, pero existen numerosas pruebas de que los esteroides sexuales también desempeñan un papel importante. En los niños con pubertad precoz central (dependiente de la gonadotropina) que reciben tratamiento con un agonista de la GnRH de efecto prolongado, la velocidad de talla media y las concentraciones séricas nocturnas de GH e IGF-I, que inicialmente son superiores a la media de su edad cronológica, disminuyen significativamente después de transcurridos 6 a 12 meses y permanece inhibida durante el tratamiento^{122,123}. Un estudio realizado en niños con pubertad precoz central y deficiencia de GH (a causa de una lesión intracraneal) permitió observar una edad ósea avanzada en los pacientes con deficiencia de GH, pero no tanto en los controles con pubertad similar pero secreción normal de GH; las concentraciones de IGF-I fueron más bajas en los sujetos con deficiencia de GH, pero mayores que en los niños prepuberles con deficiencia de GH comparados por edad¹²⁴. En un subconjunto de pacientes con deficiencia de GH, el tratamiento con un análogo de la

GnRH inhibió las concentraciones de esteroides sexuales en las gónadas y redujo la velocidad de crecimiento de la talla, sin cambios apreciables en las concentraciones de GH o IGF-I. En niñas con síndrome de Turner, el tratamiento con estrógenos exógenos aumenta la velocidad de crecimiento y la edad ósea, en comparación con los valores observados en los controles tratados con placebo^{125,126}. **En conjunto, estas observaciones indican que el estirón de la pubertad está mediado, al menos en parte, por un aumento de la secreción de GH inducido por esteroides sexuales. Además, demuestran que la pubertad precoz puede inducir un estirón importante, incluso en ausencia de un aumento puberal normal de los valores de GH o IGF-I circulantes. No obstante, el crecimiento puberal normal necesita las acciones combinadas de los esteroides sexuales y la GH. Finalmente, los esteroides sexuales limitan la talla adulta al estimular la fusión epifisaria.**

Desarrollo cronológico de la pubertad

¿Cuál es el mecanismo que provoca la aparición de la pubertad? Esta pregunta sigue siendo la más trascendental de la endocrinología reproductora que permanece sin respuesta. La edad de inicio de la pubertad y la menarquia está influida por factores genéticos, la salud en general, el entorno social y las exposiciones ambientales.

Un análisis de dos estudios de asociación del genoma completo en el que participaron más de 17 000 mujeres del Nurses' Health Study y del Women's Genome Health Study identificaron 10 variantes comunes o polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) agrupados en las regiones de los cromosomas 6q21 y 9q31.2 asociados a la edad de la menarquia^{127,128}. La variación genética en o cerca del locus (6q21) del gen *LIN28B* (codificador de una proteína fijadora de ARN regulada por el desarrollo)¹²⁹ se ha asociado a la edad de la menarquia en diversas poblaciones humanas^{128,130,131}. Algunas variantes genéticas asociadas a la talla adulta también se han asociado a la edad de la menarquia, lo que sugiere que la relación entre la talla y dicha edad tiene alguna base genética^{128,130}. Otros genes asociados a la edad de la menarquia incluyen el *FTO* (gen asociado a la masa grasa y la obesidad) y el *NEGR1* (regulador de crecimiento neuronal de tipo 1), ambos asociados también a la obesidad infantil¹³⁰. Los niños con antecedentes familiares de pubertad precoz tienen más probabilidades de presentar esa afección; existe una relación relativamente clara entre la edad de la menarquia de madres e hijas y entre hermanas¹³².

Las niñas que viven más cerca del ecuador, a menores altitudes, en zonas urbanas y las que son ligeramente obesas suelen iniciar la pubertad antes que las que viven en latitudes nórdicas, a mayor altitud con respecto al nivel del mar, en zonas rurales o presentan un peso normal. Cada vez hay más pruebas que sugieren que ciertos tóxicos ambientales que actúan como «perturbadores endocrinos» puede también influir en el momento cronológico del desarrollo sexual¹³³.

La edad de aparición de la pubertad ha ido disminuyendo gradualmente durante el siglo pasado en la población general estadounidense. Aunque la tasa de disminución se ha lentificado mucho más recientemente, la tendencia continúa. En general, la edad media de la menarquia de las niñas estadounidenses ha descendido aproximadamente de 12,75 años en la década de 1960 hasta aproximadamente 12,5 años a comienzos de la década de 1990^{134,135}. Un estudio realizado en 1997 por la red PROS (Pediatric Research in Office Settings) examinó el momento cronológico del desarrollo puberal en más de 17 000 niñas americanas (90 % blancas, 10 % negras) y detectó los primeros indicios de la pubertad a edades notablemente más jóvenes que en el pasado, con importantes diferencias raciales, según la siguiente tabla¹³⁶:

Hito puberal *Niñas estadounidenses negras* *Niñas estadounidenses blancas*

Telarquia

Media de edad	8,9 años	10,0 años
6 años	6,4 %	2,9 %
7 años	15,4 %	5,0 %
8 años	37,8 %	10,5 %

9 años	62,6 %	32,1 %
10 años	80,2 %	61,5 %
11 años	96,0 %	85,4 %
12 años	98,9 %	96,0 %

Pubarquia

Media de edad	8,8 años	10,5 años
6 años	9,5 %	1,4 %
7 años	17,7 %	2,8 %
8 años	34,3 %	7,7 %
9 años	62,6 %	20,0 %
10 años	85,6 %	46,4 %
11 años	95,2 %	74,3 %
12 años	98,9 %	92,2 %

Telarquia o pubarquia

6 años	14,3 %	3,7 %
7 años	27,2 %	6,7 %
8 años	48,3 %	14,7 %
9 años	77,4 %	38,2 %
10 años	94,6 %	67,9 %
11 años	98,4 %	88,0 %

12 años	100,0 %	96,6 %
---------	---------	--------

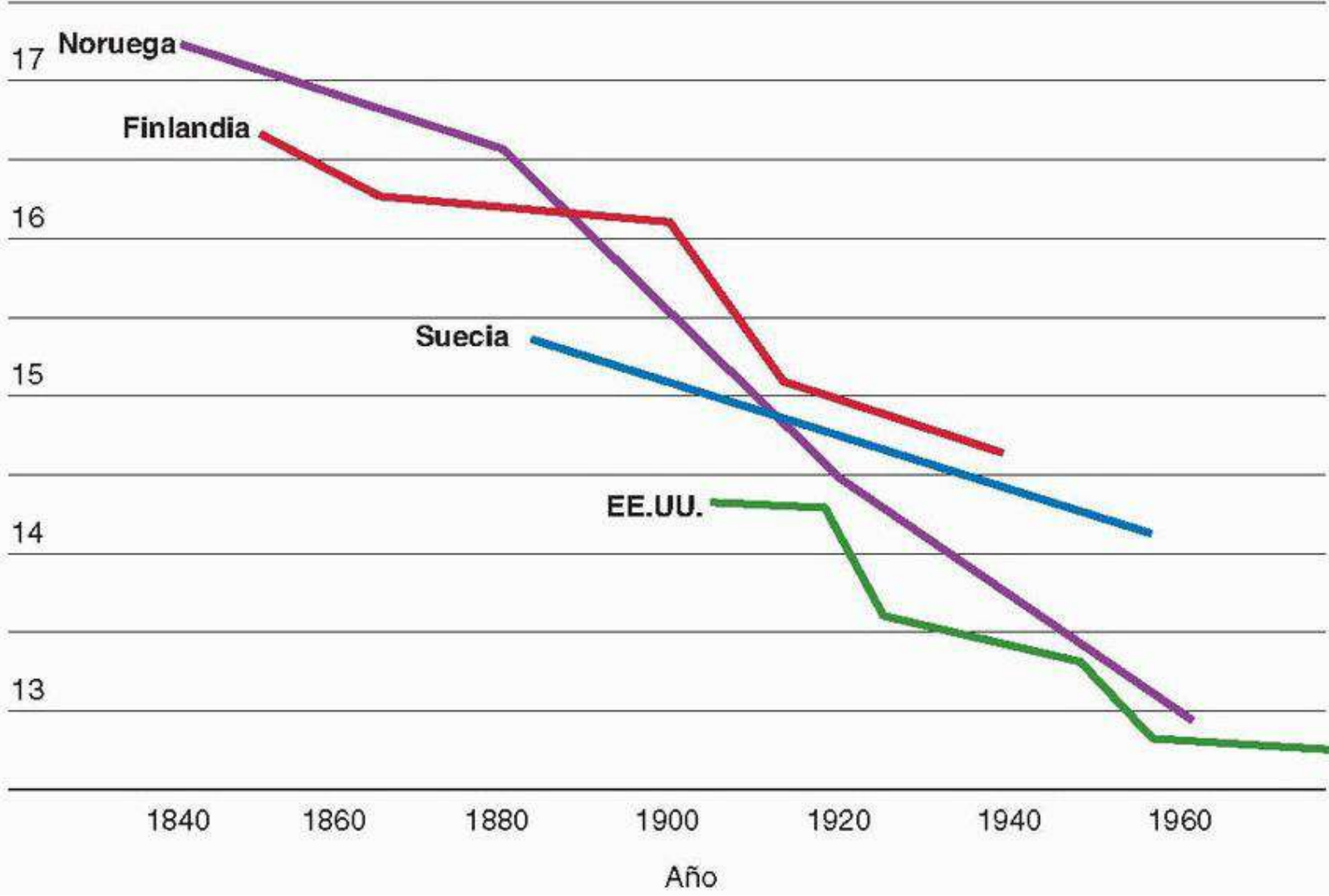
Menarquia

Media de edad	12,2 años	12,9 años
9 años	2,7 %	0,2 %
10 años	6,3 %	1,8 %
11 años	27,9 %	13,4 %
12 años	62,1 %	35,2 %

Estos datos indican que una importante proporción de niñas estadounidenses empiezan el desarrollo puberal 6 a 12 meses antes que lo observado anteriormente. ***En promedio, las niñas estadounidenses de raza negra inician la pubertad entre los 8 y los 9 años, mientras que las caucásicas empiezan a los 10 años. Sin embargo, la telarquia y la pubarquia pueden aparecer normalmente en niñas de raza negra de tan sólo 6 años y en niñas blancas de sólo 7 años.***

Algunos estudios posteriores que analizaron los datos de la encuesta NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) han observado una disminución de 2,3 meses en la edad media de la menarquia en las encuestas realizadas entre 1988 y 1994 (12,53 años) y entre 1999 y 2002 (12,34 años), con una reducción total de 4,9 meses desde 1960^{134,137-139}. Esa disminución se observó en todos los grupos étnicos, disminuyendo desde 12,57 a 12,52 años, entre las niñas blancas, y desde 12,09 a 12,06 años, entre las niñas de raza negra, sin ascendencia hispana en ambos casos, y de 12,24 a 12,09 en las niñas estadounidenses hispanas¹³⁹. Los cambios en la distribución de las razas y grupos étnicos en la población con el paso del tiempo explican el cambio mayor en la edad promedio general comparada con los grupos individuales.

Edad en la menarquia (años)



Datos de Tanner¹³² y de Anderson y Must¹³⁹.
Herramientas de imágenes

Históricamente, la tendencia hacia la aparición más temprana del desarrollo sexual se ha atribuido a las mejoras en la nutrición y las condiciones de vida más saludables¹⁴⁰. La edad de aparición de la menarquia ha disminuido y la prevalencia de la obesidad ha aumentado, lo que sugiere que un peso⁵⁸ o una composición⁵⁹ críticos pueden ser un factor importante para determinar la aparición y la progresión de la pubertad⁶⁰. **De hecho, tanto el mayor peso como la masa de grasa corporal se asocian a una probabilidad más alta de menarquia temprana**^{60,134,141-143}. Los datos de la encuesta NHANES realizada en Estados Unidos indicaron que una niña con un IMC en el percentil 85 tiene dos veces más probabilidades de llegar a la menarquia que una niña de la misma edad y grupo étnico cuyo IMC está en el percentil 50¹³⁹. Sin embargo, las niñas llegan a la menarquia en un amplio intervalo de IMC y pesos, y la edad a la que llegan no puede predecirse de manera fiable sobre esa base¹⁴⁴. **Es importante señalar que el desarrollo temprano de la pubertad se asocia a una ligera reducción de la talla adulta y un mayor riesgo de obesidad, en comparación con la menarquia tardía**^{145,146}.

País	Año(s)	Personas	Edades Telarquia	Pubarquia	Menarquia	
Chile	2000	758	6-16	8,9	10,4	12,7
China	1993	3 749	7-19	9,8	11,6	12,4

Dinamarca	1991-1993	1 100	6-20	10,9	11,3	13,4
Egipto	2000	1 550	6-18	10,7	10,5	12,4
Inglaterra	1960-1970	192	3-19	11,2	11,7	13,5
India	1988-1991	9 951	5-18	10,2	—	12,6
Irán	2003-2004	1 420	6-17	9,7	10,5	12,7
Italia	1998-2001	1 642	6-15	10,5	10,6	11,9
Japón	1990-2000	832	6-14	9,7	—	12,2
Corea	1993-1995	4 237	14-20	—	—	12,5
Lituania	1999-2000	1 231	7-12	—	10,2	11,7
Países Bajos	1996-1997	3 028	8-20	10,7	11,0	12,9
España	2000	266	8-10	10,7	—	12,4
Tailandia	1997-1999	300	9-19	9,4	11,1	11,2
Turquía	2005	1 562	6-16	10,2	10,6	12,4
Estados Unidos	1992-1993	15 439 blancas	3-12	9,9	10,5	12,9
		1 638 negras		8,9	8,8	12,2

Estadios del desarrollo puberal

La pubertad incluye una serie de acontecimientos previsible que varían en cuanto a la cronología, secuencia y ritmo. ***En general, el primer signo de la pubertad en la mayoría de las adolescentes es una aceleración del crecimiento, seguido por el desarrollo incipiente de las mamas (telarquía), la aparición de vello púbico (adrenarquía) y, finalmente, la aparición de la menstruación (menarquía).***

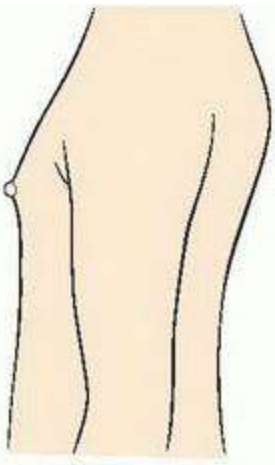
Los sistemas de estadificación utilizados con mayor frecuencia para describir los cambios físicos de la pubertad fueron descritos por primera vez por Marshall y Tanner en 1969 (para las mujeres)¹⁴⁸ y 1970 (para los hombres)¹⁴⁹.

Los estadios de Tanner describen las características sexuales secundarias, entre ellas el desarrollo mamario en las niñas, el genital en los niños, y el crecimiento del vello púbico en ambos sexos. Como se observa en los esquemas, Tanner dividió el desarrollo mamario y el crecimiento del vello púbico de las niñas en cinco estadios, desde la prepubertad (estadio 1) hasta la edad adulta (estadio 5).

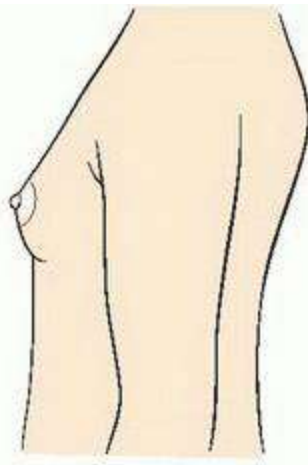
El desarrollo mamario sigue una secuencia de acontecimientos conocida. El esbozo o botón mamario (estadio 2 de Tanner) se caracteriza por el aumento de tamaño y el ensanchamiento de las aréolas. A partir de ahí, las mamas aumentan de tamaño y se elevan sobre las aréolas (estadio 3). Las mamas continúan creciendo, y la aréola y el pezón forman un montículo secundario (estadio 4), justo antes de que el contorno mamario alcance su forma adulta (estadio 5).

En la mayoría de las adolescentes, la pubarquia sigue inmediatamente a la telarquia, pero en una minoría importante la secuencia es inversa y la pubarquia precede a la telarquia. En ambos casos, los dos estadios están estrechamente relacionados y avanzan en paralelo. La pubarquia (estadio 2 de Tanner) se caracteriza por la aparición de una pequeña cantidad de vello largo y relativamente liso en los labios mayores. El vello se torna rizado y más grueso, y se extiende hacia afuera (estadio 3). Finalmente, se extiende hasta cubrir los labios (estadio 4) antes de adquirir el patrón adulto que se extiende hasta la cara interna de los muslos (estadio 5).

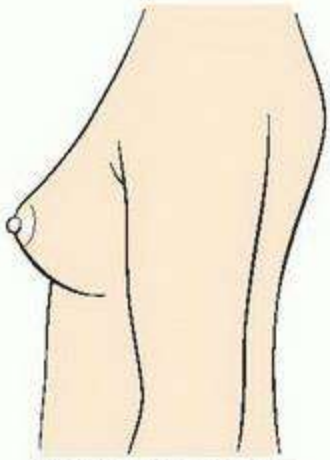
La menarquia se produce, en promedio, 2,6 años después de la aparición de la pubertad y una vez que ya ha pasado el pico de crecimiento^{98,102,148}. Como promedio, la secuencia puberal de crecimiento acelerado, telarquia, pubarquia y menarquia abarca un período de 4,5 años (con un intervalo de 1 a 6 años). La relación entre la menarquia y el estirón de crecimiento es relativamente fija. Después de la menarquia, el crecimiento es más lento y generalmente no excede de 6 cm. Las menstruaciones inmediatas a la menarquia suelen ser anovulatorias, irregulares y a veces intensas. Los ciclos anovulatorios a menudo persisten hasta 12 y 18 meses, y son comunes incluso hasta 4 años después de la menarquia^{150,151}. No obstante, la frecuencia de la menstruación suele aumentar rápidamente durante el año siguiente a la menarquia; el 65 % de las adolescentes han indicado 10 o más períodos por año al final de ese primer año posmenárquico, y el 90 % de ellas después de 3 años³⁰. El sello característico de la maduración del eje hipotálamo-hipófiso-ovárico y de la conclusión de la pubertad es el desarrollo de la retroalimentación positiva a los estrógenos, que estimula la elevación súbita de la LH en la mitad del ciclo y la ovulación.



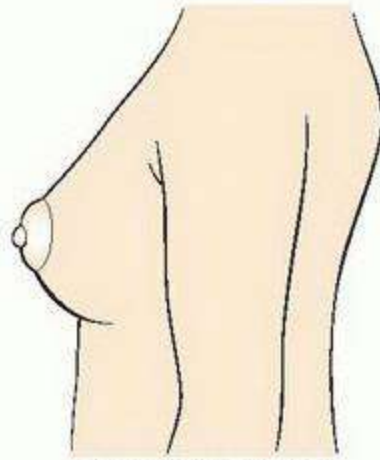
1 Prepuberal



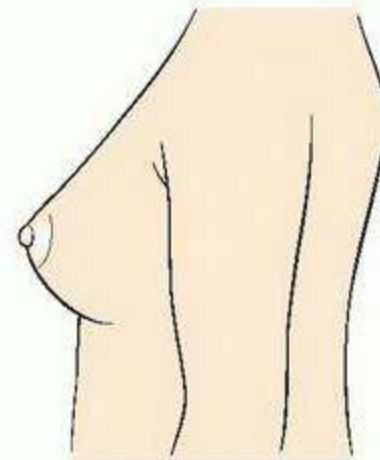
2 Brote mamario



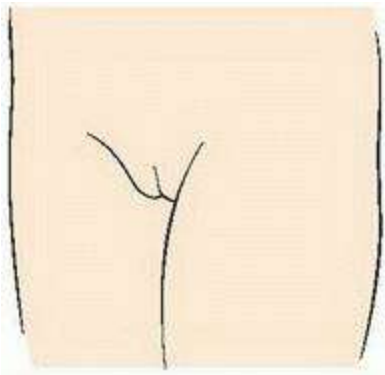
3 Elevación mamaria



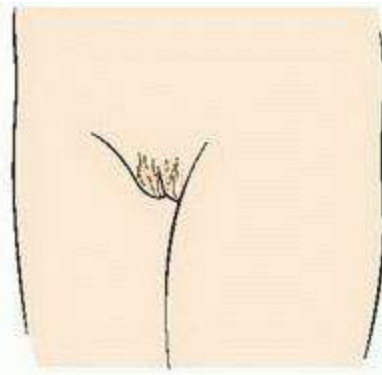
4 Montículo areolar



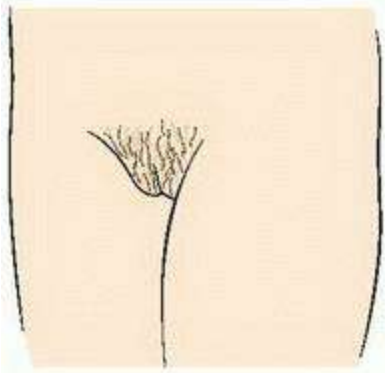
5 Contorno adulto



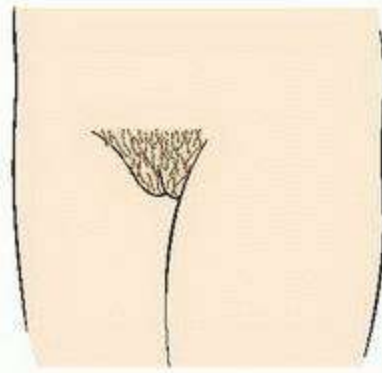
1 Prepuberal



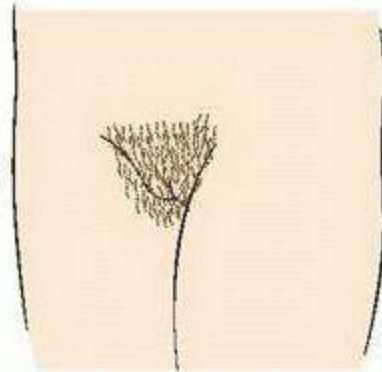
2 Vello presexual



3 Vello sexual



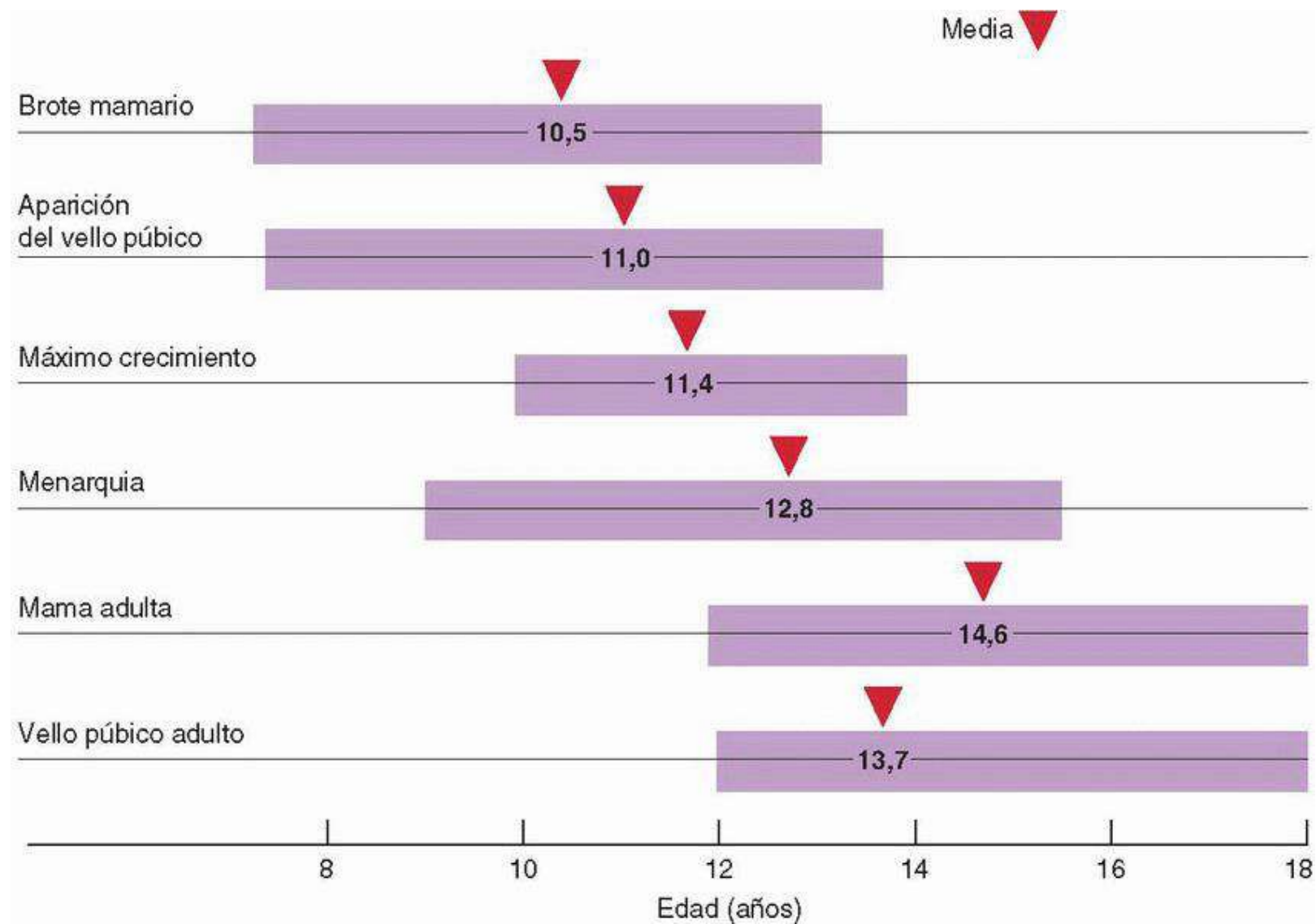
4 Semidistribución del vello púbico



5 Distribución femenina del vello púbico (triangular)

Herramientas de imágenes

En general, los ciclos ovulatorios aumentan progresivamente su frecuencia. El tiempo necesario para que se establezcan los ciclos ovulatorios está relacionado con la edad de la menarquia; cuando ésta se produce después de los 13 años, sólo la mitad tendrá ciclos ovulatorios en los siguientes 4,5 años¹⁵².



Secuencia de acontecimientos puberales
Herramientas de imágenes

RESUMEN — Acontecimientos puberales

El inicio de la pubertad es una secuencia progresiva de etapas de maduración. El eje hipotálamo-hipófiso-gonadal se diferencia y desarrolla durante la vida fetal, y comienza a funcionar antes del nacimiento. Hacia el final de la lactancia y durante la infancia, el eje permanece inactivo porque la secreción pulsátil de la GnRH en el hipotálamo disminuye a niveles muy bajos de actividad por los mecanismos inhibidores centrales y, en menor medida, por la gran sensibilidad a los bajos niveles de retroalimentación esteroidea gonadal.

Al final de la infancia, la producción de andrógenos suprarrenales aumenta (adrenarquia) en respuesta a un estímulo desconocido, se eleva en forma constante a partir de ese momento y, finalmente, estimula el crecimiento del vello púbico y axilar (pubarquia). Después de una década de quiescencia, la secreción pulsátil de GnRH aumenta y el eje hipotálamo-hipófiso-gonadal se reactiva (gonadarquia), probablemente en respuesta a las señales metabólicas que llegan desde la periferia. Las concentraciones de FSH y LH se elevan moderadamente antes de los 10 años de edad, seguidas por un incremento gradual en las concentraciones de estradiol, que estimulan el desarrollo de las mamas (telarquia). El aumento de la secreción pulsátil de gonadotropinas se produce al principio en la noche, durante el sueño, pero gradualmente se extiende a todo el día.

El crecimiento súbito del esqueleto (el estirón de la pubertad) que precede a la telarquia y la pubarquia está mediado principalmente por la hipersecreción de GH inducida por los esteroides sexuales, que a su vez estimula una mayor producción de IGF-I, y en menor medida por los efectos directos de la elevación de las concentraciones de esteroides sexuales. Finalmente, los esteroides sexuales en aumento limitan la talla adulta al estimular la fusión epifisaria.

En la mitad de la pubertad, la producción de estrógenos gonadales aumenta lo suficiente como para estimular la proliferación endometrial, que finalmente provoca la aparición de la menstruación (menarquia). Los primeros ciclos posmenárquicos son anovulatorios. Gradualmente, a medida que madura el mecanismo de retroalimentación estrogénica positiva, los ciclos ovulatorios aparecen con más frecuencia y, hacia el final de la pubertad, se establecen completamente.

<i>Tanner</i>	<i>FSH</i>	<i>LH</i>	<i>Estradiol</i>	<i>DHEAS</i>
<i>Estadio</i>	<i>UI/l</i>	<i>UI/l</i>	<i>pg/ml</i>	<i>ng/dl</i>
Estadio 1	0,9-5,1	1,8-9,2	< 10	19-302
Estadio 2	1,4-7,0	2,0-16,6	7-37	45-1 904
Estadio 3	2,4-7,7	5,6-13,6	9-59	125-1 730
Estadio 4	1,5-11,2	7,0-14,4	10-156	153-1 321
Folicular adulto	3,0-20,0	5,0-25,0	30-100	162-1 620

Volver al principio

Problemas comunes asociados a la pubertad

Algunas de las manifestaciones físicas comunes de la maduración sexual pueden percibirse como anormales, ya sea por los pacientes o por los padres; entre ellas se encuentra la anemia, el acné, los problemas psicosociales, la miopía y las hemorragias uterinas disfuncionales. Los adolescentes también tienen un riesgo elevado de infecciones de transmisión sexual.

Las niñas tienden a comer menos alimentos con alto contenido de hierro, como carne, y el escaso aporte de hierro aumenta el riesgo de reducir las reservas férricas¹⁶⁰. La National Health and Nutrition Examination Survey (1988-1994) observó una prevalencia del 9 % en los casos de anemia entre las niñas estadounidenses de 12-15 años de edad¹⁶¹.

El acné es un trastorno de la unidad pilosebácea causado por la estimulación de andrógenos, caracterizado por la inflamación y la oclusión folicular. La cantidad de lesiones acneiformes aumenta durante todos los estadios de la pubertad¹⁶². En las niñas, tiende a ser más pronunciado en los últimos estadios, asociados a concentraciones séricas más altas de DHEAS¹⁶³.

Los cambios psicosociales que se producen durante la pubertad predisponen a una mayor incidencia de depresiones, que son dos veces más frecuentes, tanto las niñas como en los varones¹⁶⁴. Muchas jóvenes no están conformes con su aspecto físico, lo que disminuye su autoestima, una característica más común entre las niñas caucásicas que entre las de raza negra¹⁶⁵. El problema es más frecuente cuando el desarrollo puberal no es sincrónico al de los pares¹⁶⁶. Las niñas con maduración precoz tienen una mayor tendencia a las psicopatologías¹⁶⁷, a tener amigos de más edad¹⁶⁸ y a demostrar vulnerabilidad ante las presiones de los pares¹⁶⁹.

La prevalencia de la miopía, causada por el crecimiento del diámetro axial del ojo, es mayor durante la pubertad. Las hemorragias uterinas disfuncionales son consecuencia de los ciclos anovulatorios, y más comunes en las adolescentes durante los primeros 2 años a partir de la menarquía.

Los adolescentes constituyen el grupo etario con mayor riesgo de infecciones de transmisión sexual (ITS)¹⁷⁰. Este riesgo se asocia a la edad del primer coito, la cantidad de parejas, la percepción de riesgo y las actitudes acerca de contraer una ITS¹⁷¹. La persistencia del epitelio cilíndrico en el exocérnix (ectropión) también puede predisponer a la infección por *Chlamydia*¹⁷² y el papilomavirus humano^{173,174}.

Volver al principio

Pubertad precoz

La pubertad precoz es el desarrollo puberal que empieza antes de la edad prevista según los patrones normales establecidos. Su origen se atribuye a distintas causas, desde las variantes del desarrollo normal como la adrenarquia prematura, hasta las patologías graves como las neoplasias intracraneales malignas. Los niños que presentan esta afección requieren estudios exhaustivos para definir la causa y, si está indicado, el tratamiento inmediato para evitar las consecuencias psicosociales y de crecimiento derivadas del desarrollo sexual precoz.

Indicaciones para la evaluación

La pubertad precoz o anormalmente temprana se define generalmente como el desarrollo puberal a una edad de más de 2,5 desviaciones estándar con respecto a la edad promedio. Tradicionalmente, y utilizando los 10 años como edad promedio de la aparición de la pubertad en las niñas, esta precocidad se define como el desarrollo sexual secundario que comienza antes de los 8 años de edad. Sin embargo, como se menciona en una sección anterior de este capítulo^{134,135}, la edad del inicio de la pubertad ha declinado durante las últimas décadas, lo que ha llevado a cuestionar cuándo este desarrollo debe considerarse precoz y cuándo justifica una evaluación clínica.

El estudio realizado por la red PROS (Pediatric Research in Office Settings) en 1997 indicó que, entre las niñas estadounidenses, el 6,7% de las caucásicas y el 27,2% de las de raza negra presentan desarrollo de las mamas o del vello púbico antes de los 8 años de edad¹³⁶. Estas observaciones sugerían que la aplicación continua de la tradicional definición de pubertad precoz podía llevar a una gran cantidad de niñas potencialmente normales a someterse a pruebas extensas, costosas e innecesarias. Por lo tanto, se propusieron nuevas pautas que bajan la edad de la evaluación a los 7 años en las niñas caucásicas y a los 6 años en las niñas de raza negra¹⁷⁵, lo que suscitó un intenso debate.

Algunos expertos cuestionaron las nuevas recomendaciones porque la población de estudio de PROS no era una muestra aleatoria tomada en la población general, ya que la investigación se centró en la aparición prematura de la telarquia y la menarquia, y no en la pubertad precoz «verdadera» (que se caracteriza generalmente por el crecimiento temprano de las mamas y el vello púbico), y también porque no se determinó una causa en los casos de precocidad puberal observados. Las críticas se centraron en la posibilidad de que las nuevas edades recomendadas, más bajas, puedan aumentar significativamente el riesgo de infradiagnóstico de patologías endocrinas importantes¹⁷⁶⁻¹⁷⁹. De hecho, un estudio europeo posterior en el que participaron 443 niñas con pubertad precoz central permitió identificar a 35 con una lesión intracraneal oculta (8 %) indicando que, si se hubieran aplicado las directrices estadounidenses revisadas, que reducían la edad de evaluación de la pubertad precoz, hubieran quedado 4 de 35 casos (11%) de patologías craneales sin identificar^{180,181}. Otra línea de pensamiento, que favorece las nuevas recomendaciones, destaca que menos del 2 % de los casos de pubertad precoz en niñas mayores de 6 años tenían lesiones intracraneales, y que los estudios de imagen, innecesarios, tenían un coste económico y emocional elevado¹⁸².

En otro estudio estadounidense en el que participaron 223 pacientes (niñas blancas de 7 a 8 años y negras de 6 a 8 años), que fueron derivadas a un solo centro terciario para la evaluación de la pubertad precoz durante un período de 5 años, se observó desarrollo de las mamas y el vello púbico en 105 casos (47%), del vello púbico únicamente en 83 casos (37 %), de desarrollo mamario únicamente en 24 casos (11%) y ningún indicio de desarrollo sexual precoz en 11 casos (5%)¹⁷⁹. Finalmente, 186 de 212 casos (88%) con signos de pubertad temprana recibieron un diagnóstico de pubertad precoz idiopática dependiente de las gonadotropinas, 26 (12 %) presentaron endocrinopatías que respondieron rápidamente a intervenciones tempranas, entre ellas acantosis pigmentaria/hiperinsulinemia, hipotiroidismo, neurofibromatosis, deficiencia de GH, adenoma hipofisario, síndrome de McCune-Albright e hiperplasia suprarrenal congénita. Pero lo más importante es que más de un tercio de las niñas con desarrollo de las mamas únicamente, o de las mamas y el vello púbico tenían edades óseas significativamente avanzadas y, por lo tanto, un mayor riesgo de un posible menor crecimiento¹⁷⁹.

Sin ninguna duda, es necesario realizar más estudios prospectivos y con un mayor número de participantes porque las cuestiones relacionadas con las pautas de evaluación de la pubertad precoz permanecen sin resolverse. Sin embargo, considerando la información en su conjunto, creemos que las siguientes directrices permiten un buen equilibrio entre la seguridad y la rentabilidad:

Todas las niñas menores de 6 años que presentan desarrollo mamario o del vello púbico y todas las menores de 8 años que presentan ambas características a la vez, justifican una exploración exhaustiva para determinar su causa.

Las niñas menores de 8 años que sólo tienen desarrollo precoz de las mamas (telarquia prematura) o crecimiento de vello púbico (adrenarquia o pubarquia prematura) necesitan una anamnesis y una exploración física detalladas y, como mínimo, la determinación de la edad ósea y un seguimiento exhaustivo para determinar la tasa de crecimiento lineal en cada caso y poder así identificar los casos con riesgo de un crecimiento potencialmente bajo.

*Los médicos deben tomar decisiones individuales con respecto al alcance de la evaluación de las niñas de 6 a 8 años de edad, según los resultados de las exploraciones iniciales y también, inevitablemente, según el nivel de ansiedad de la paciente y de los padres*⁹.

Los factores asociados a riesgos más altos de patologías intracraneales que justifican claramente una exploración completa y estudios mediante la imagen incluyen la aparición de la pubertad antes de los 6 años de edad, la progresión puberal rápida y síntomas asociados de migrañas, convulsiones o déficits neurológicos focales^{175,182}.

Clasificación de la pubertad precoz

Tradicionalmente, la pubertad precoz se clasifica de acuerdo con la fisiopatología subyacente. Sin embargo, esta clasificación tiene poca utilidad en la práctica clínica, porque refleja el diagnóstico final, una vez finalizada la evaluación.

La pubertad precoz dependiente de las gonadotropinas, conocida también como «pubertad precoz central» o «pubertad precoz verdadera», describe la maduración y la activación del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal a una edad temprana, y se caracteriza por el desarrollo de las mamas y el vello púbico en las niñas, y el desarrollo de los testículos y el vello púbico en los varones (en el caso de los testículos, un crecimiento de > 4 ml en volumen o 2,5 cm en diámetro). Las características sexuales del desarrollo precoz son «isosexuales», es decir, acorde con el sexo del niño.

La pubertad precoz independiente de las gonadotropinas, conocida también como «pubertad precoz periférica» o «seudopubertad precoz», describe el desarrollo sexual que se produce a una edad temprana independientemente de la GnRH y las gonadotropinas, y generalmente se debe a la exposición a hormonas esteroides sexuales de origen gonadal, suprarrenal o ambiental. La pubertad precoz independiente de las gonadotropinas se subclasifica en isosexual, cuando las características sexuales coinciden con el sexo del niño, y «contrasexual», cuando no lo hacen (virilización en las niñas y feminización en los varones).

La pubertad precoz incompleta describe los casos aislados de telarquia o adrenarquia prematuras. Ambas suelen representar otras variantes del desarrollo puberal normal, pero algunos casos llegarán a convertirse en pubertad precoz completa, dependiente o independiente de las gonadotropinas.

Pubertad precoz dependiente de las gonadotropinas

La pubertad precoz dependiente de las gonadotropinas se debe a la maduración temprana del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal, y es mucho más frecuente entre las niñas que entre los niños¹⁸³. Aunque comienza antes de lo normal, la secuencia de acontecimientos puberales generalmente es normal y procede al ritmo acostumbrado.

Hasta el 90 % de los niños con pubertad precoz dependiente de las gonadotropinas no presenta una causa identificable (la afección es idiopática), y el diagnóstico se establece por exclusión^{184,185}. Sin embargo, el trastorno puede estar asociado a diversas lesiones del sistema nervioso central, entre ellas tumores, radiaciones, hidrocefalia, quistes, traumatismos, enfermedades inflamatorias y alteraciones del desarrollo en las estructuras de la línea media, como la displasia septoóptica. **Por lo tanto, cuando no se observan signos ni síntomas neurológicos, lo indicado es la resonancia magnética (RM) craneal**^{180,185,186}.

Los tumores asociados a la pubertad precoz dependiente de las gonadotropinas incluyen hamartomas, astrocitomas, ependimomas, tumores pineales, y gliomas ópticos e hipotalámicos. Los hamartomas son masas neuronales heterotópicas que contienen neuronas GnRH que generalmente se acoplan al *tuber cinereum* o suelo del tercer ventrículo, donde pueden actuar como generador ectópico de pulsos de GnRH en el hipotálamo, separado de los mecanismos inhibidores centrales que habitualmente limitan su actividad durante la infancia; es el tumor que se asocia con mayor frecuencia a la pubertad precoz y, a veces, también a convulsiones gelásticas (risas, sonrisas nerviosas)^{187,188}; algunos producen el factor de crecimiento transformador α , que media la liberación de GnRH¹⁸⁹. Cuando este trastorno se observa en niños con neurofibromatosis, generalmente está relacionado con un glioma óptico¹⁹⁰.

Como se describe en una sección anterior de este capítulo, las mutaciones activadoras en el gen codificador del receptor de GPR54 (*KISS1R*), que media las acciones de la kisspeptina (un neuroregulador excitador de la secreción de GnRH), pueden provocar pubertad precoz dependiente de las gonadotropinas⁵².

Los niños expuestos a altas concentraciones de andrógenos o estrógenos circulantes, como en casos de hiperplasia suprarrenal congénita, tumores virilizantes y síndrome de McCune-Albright, a menudo presentan una maduración temprana del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal, que a su vez causa pubertad precoz dependiente de las gonadotropinas¹⁹¹⁻¹⁹³.

Aunque no es muy frecuente, las niñas con hipotiroidismo primario agudo pueden presentar pubertad precoz, con desarrollo de las mamas, galactorrea y sangrados menstruales episódicos. En la mayoría de los casos, las concentraciones séricas muy altas de TSH, estructuralmente similar a la FSH, parecen activar el receptor de FSH¹⁹⁴.

No es algo común, pero el desarrollo puberal precoz dependiente de las gonadotropinas a veces proviene de un tumor secretor de gonadotropina hipofisaria autónomo y no de la maduración precoz del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal^{195,196}.

Pubertad precoz independiente de las gonadotropinas

La pubertad precoz independiente de las gonadotropinas puede deberse a la secreción excesiva de esteroides sexuales de origen gonadal o suprarrenal, o a la exposición a estrógenos exógenos.

Los quistes ováricos funcionales autónomos son la causa más común de pubertad precoz independiente de las gonadotropinas en las niñas. El desarrollo mamario y el sangrado vaginal pasajeros son la causa que se observa más a menudo, y pueden ser aislados o recurrentes a intervalos impredecibles¹⁹⁷⁻¹⁹⁹. Las concentraciones séricas de estrógenos son típicamente altas, aunque no en todos los casos (debido a la regresión del quiste), y las concentraciones de gonadotropinas, tanto basales como estimuladas por la GnRH, son bajas. En la mayoría de los casos, la edad ósea no está avanzada. La ecografía ovárica generalmente muestra uno o más quistes ováricos unilaterales o bilaterales, con un diámetro > 15 mm²⁰⁰. El trastorno suele resolverse espontáneamente y no necesita tratamiento. Sin embargo, los quistes recurrentes que provocan la exposición prolongada o repetida a estrógenos pueden precipitar la maduración temprana del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal, y causar así pubertad precoz dependiente de las gonadotropinas¹⁹⁸. Los quistes ováricos autónomos también pueden ser una manifestación temprana del síndrome de McCune-Albright, y surgen antes que las características lesiones óseas o cutáneas (manchas «café con leche»), de ahí que los pacientes que lo sufren requieran un seguimiento intensivo a largo plazo^{197,199}.

Los tumores ováricos son causas poco comunes de pubertad precoz independiente de las gonadotropinas en las niñas, e incluyen tumores en las células de la granulosa y de las células de Leydig, y gonadoblastomas²⁰¹⁻²⁰³.

El síndrome de McCune-Albright es un trastorno poco frecuente cuyas características clásicas son la pubertad precoz, la pigmentación café con leche de la piel y la displasia fibrosa poliostótica del tejido óseo, todas ellas causadas por una mutación somática de la subunidad α de la proteína G (codificada por el gen *GNAS1*), que producen una distribución en mosaico de células portadoras de adenilato ciclasa constitutivamente activa²⁰⁴⁻²⁰⁶. La mutación genera una estimulación continua de la función endocrina y, además de la pubertad precoz, también puede causar gigantismo, síndrome de Cushing, hiperplasia suprarrenal y tirotoxicosis, en distintas combinaciones. Aunque la manifestación clínica más común es la pubertad precoz²⁰⁷, el fenotipo varía según los tejidos afectados por la mutación, y puede también observarse hepatitis, pólipos intestinales y arritmias cardíacas. Como sucede en las otras formas de pubertad precoz independiente de las gonadotropinas, la secuencia del desarrollo puberal puede ser anormal; por ejemplo, el sangrado vaginal muchas veces precede al crecimiento de las mamas²⁰⁸. Las lesiones cutáneas y óseas pueden aumentar con el tiempo, y a veces faltan en el cuadro inicial. La exposición repetida a concentraciones elevadas de esteroides sexuales puede provocar el crecimiento acelerado, edad ósea avanzada y talla adulta reducida; también puede inducir la maduración temprana del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal, y causar así pubertad precoz secundaria dependiente de las gonadotropinas. El síndrome de McCune-Albright es más frecuente en las niñas que en los niños. El diagnóstico debe considerarse cuando una niña presenta quistes foliculares ováricos funcionales recurrentes y menstruación episódica²⁰⁹. Se han documentado también casos de formas parciales del síndrome²⁰⁶.

Las patologías suprarrenales, como los tumores secretores de andrógenos y la hiperplasia suprarrenal congénita, constituyen otra causa de desarrollo puberal precoz independiente de las gonadotropinas.

La exposición a estrógenos exógenos o contaminantes ambientales que poseen actividad estrogénica (xenoestrógenos) puede causar desarrollo sexual prematuro en lactantes y niños de hasta 4 años de edad²¹⁰⁻²¹². Algunos ejemplos son la exposición accidental a estrógenos, xenoestrógenos o extractos placentarios contenidos en cosméticos o productos para el cuidado del cabello y la piel, así como contaminantes ambientales que pueden actuar como perturbadores endocrinos al imitar al estradiol, como los bifenilos policlorados, los herbicidas, los pesticidas y los plastificantes, que se encuentran en el agua contaminada con productos industriales²¹³. Las concentraciones séricas hormonales de los niños afectados suelen estar en los límites normales, pero pueden variar ampliamente según la naturaleza, el momento cronológico y la frecuencia del uso o la exposición. **Los niños son extremadamente sensibles a los efectos de los estrógenos, y pueden responder con un incremento del crecimiento o del desarrollo mamario, incluso aunque las concentraciones séricas sean indetectables²¹⁴.**

Pubertad precoz incompleta

La pubertad precoz incompleta incluye la adrenarquia o la telarquia prematuras, y suele ser una variante de la pubertad normal. Estos casos presentan un dilema clínico ante la imposibilidad de saber si la afección es totalmente benigna, como casi siempre, o quizás la primera indicación de una pubertad precoz verdadera.

Adrenarquia prematura

La adrenarquia prematura es la causa más común de pubarquia prematura, y comprende el crecimiento precoz del vello genital sin causa aparente, asociado al aumento en las concentraciones de andrógenos suprarrenales²¹⁵. **Por lo general, el mejor indicador de la adrenarquia es una concentración sérica de DHEAS mayor de 40 µg/dl, un valor más alto que el que se observa normalmente en los niños de 1 a 5 años de edad (5-35 µg/dl).** La tasa de crecimiento y la edad ósea de los niños con adrenarquia prematura suelen ser más altas que la media, pero dentro de los límites normales. La expresión **adrenarquia exagerada** se utiliza para describir el extremo clínico de la adrenarquia prematura, en la que las concentraciones séricas de DHEAS superan a las típicas de la adrenarquia o según la edad y, habitualmente, aunque no siempre, se asocia a un inicio algo precoz de la pubertad real²¹⁶.

La causa de la adrenarquia prematura no se conoce con certeza. Tradicionalmente, esta afección se ha considerado como una variante temprana del desarrollo normal y, como tal, habitualmente no tiene consecuencias graves. Sin embargo, hasta el 20% de las niñas con adrenarquia prematura puede presentar posteriormente pubertad precoz dependiente de las gonadotropinas, por lo que se recomienda un estrecho seguimiento en estos casos^{77,217}. Otras pruebas indican que las niñas con adrenarquia prematura también tienen mayor riesgo de poliquistosis ovárica, lo que sugiere que el trastorno podría ser una manifestación temprana de este síndrome²¹⁸⁻²²³. En muchos casos, la pubarquia prematura va precedida por bajo peso al nacer, y seguida por hiperandrogenismo, hirsutismo y oligomenorrea en la adolescencia, a menudo acompañado por hiperinsulinemia y dislipidemia. Estas observaciones sugieren que la resistencia insulínica puede ser el trastorno metabólico subyacente, que causa una disminución del crecimiento durante la vida fetal, pubarquia prematura e hiperandrogenismo que empeora al final de la pubertad o en los primeros años después de la menarquia²²⁴. El tratamiento con metformina puede reducir la resistencia insulínica y el hiperandrogenismo, mejorar el perfil lipídico, restablecer a menudo el ciclo menstrual y ayudar a impedir el desarrollo tardío de diabetes y enfermedad cardiovascular²²⁵.

La pubarquia prematura deriva generalmente de la adrenarquia prematura, pero puede tener otras causas. La pubarquia prematura idiopática, no asociada a ningún aumento demostrable en la producción de andrógenos suprarrenales, probablemente refleja la hipersensibilidad de los folículos pilosos hacia las concentraciones normales de andrógenos. La pubarquia prematura es a veces la única manifestación clínica de una forma leve de hiperplasia suprarrenal congénita (HSC)^{226,227}. Hay otras causas poco comunes de la virilización infantil dependiente de la ACTH, entre ellas el síndrome de Cushing, la resistencia glucocorticoidea, la deficiencia de cortisona reductasa, y los tumores productores de andrógenos de las glándulas suprarrenales o los ovarios.

La evaluación de la pubarquia prematura debe concentrarse primero en determinar si el crecimiento de vello púbico es un hecho aislado o puede estar asociado a otros signos y síntomas que sugieren alguno de los diagnósticos mencionados anteriormente. **La prueba más importante y útil es la radiografía de la mano y la muñeca izquierdas, para determinar la edad ósea. Si el vello genital es escaso y crece lentamente, y la edad ósea es normal, es casi improbable que se trate de pubertad precoz y lo adecuado es poner el caso en observación, realizar una nueva prueba a los 6 meses y, a partir de ese momento, evaluaciones periódicas.** Las pruebas endocrinas limitadas deben incluir los valores séricos de testosterona y DHEAS, para compararlos con los valores normales ajustados por edad. El presunto diagnóstico de adrenarquia prematura puede hacerse cuando ambos son adecuados para la pubarquia, la edad ósea es normal y la talla adulta prevista está dentro de los límites esperados para la familia²²⁸. La exploración endocrina más profunda puede reservarse para los niños que presentan otros indicios de pubertad precoz verdadera o algún trastorno virilizante.

La prueba de estimulación con ACTH para descartar el diagnóstico de HSC está indicada cuando la edad ósea es anormalmente avanzada, la talla adulta prevista es anormalmente baja, o las concentraciones séricas de testosterona y DHEAS superan los límites típicos de la adrenarquia prematura. La prueba se realiza obteniendo muestras de sangre antes y 60 min después de la administración de tetracosactida (ACTH sintética 1-24; 1 µg/m² o 0,25 mg). Una concentración sérica estimulada de 17-OHP mayor de 1 000 ng/dl suele indicar una deficiencia de 21-hidroxilasa²²⁹. En los niños con pubarquia prematura, el diagnóstico de la deficiencia de 3β-HSD, muy poco frecuente, requiere una concentración estimulada de 17α-hidroxipregnenolona mayor de 9 790 ng/dl²²⁷.

La adrenarquia prematura es una afección benigna que no necesita tratamiento específico. Se puede tranquilizar a los padres en cuanto a que se trata de una variante normal relacionada con una hipersensibilidad de los folículos pilosos hacia las concentraciones bajas de andrógenos, o bien una forma incompleta de pubertad que ocurre a edad más temprana. No obstante, los niños con diagnóstico de adrenarquia prematura necesitan reevaluaciones periódicas para detectar cualquier indicio de virilización progresiva.

Telarquia prematura

La telarquia prematura se define como el desarrollo de las mamas que ocurre de forma aislada en niñas menores de 8 años. Suele ser una afección benigna considerada como una variante de la pubertad normal. El desarrollo temprano de las mamas es particularmente común durante el primer año de vida, cuando el eje hipotálamo-hipófiso-gonadal todavía está activo^{230,231}. Algunos estudios que utilizan bioanálisis ultrasensibles para los estrógenos han detectado concentraciones estrogénicas más altas en muchas de las niñas (no en todas) con telarquia prematura que en los controles normales²³². Las mamas pueden también ser más sensibles al estradiol que en las niñas normales²³³. Aunque la mayoría de las niñas afectadas presenta luego pubertad y crecimiento normales²³⁴⁻²³⁶, una proporción significativa de ellas tiene la menarquia antes que la media normal²³⁷.

La exploración física habitualmente revela una aréola rosada de aspecto infantil, y desarrollo mamario en estadio 2 o 3 de Tanner; frecuentemente, el cambio puede ser unilateral o asimétrico. No se observan signos de exposición a andrógenos.

La expresión *telarquia exagerada* describe los casos de telarquia prematura que también presentan mayor velocidad de crecimiento y/o edad ósea avanzada, y puede representar una etapa intermedia entre la telarquia prematura y la pubertad precoz^{232,238}. Incluso las niñas con telarquia exagerada muestran un patrón prepuberal de respuesta a la estimulación aguda con la GnRH o con un agonista de la GnRH; las concentraciones de FSH son más altas que las de LH, que se mantiene inferior a 5 UI/l²³⁹. Algunos casos se han asociado a la presencia de quistes ováricos funcionales¹⁹⁷. Algunos estudios genéticos realizados en niñas con telarquia exagerada han revelado una mutación en el gen *GNAS1* en algunas de ellas, lo que sugiere que el trastorno puede ser un signo temprano (o quizás el único) del síndrome de McCune-Albright^{232,240}.

La telarquia prematura también se ha asociado a la exposición a los estrógenos exógenos, incluidos los químicos ambientales que se degradan lentamente en el medioambiente y pueden acumularse en las cadenas alimenticias, pero no se ha establecido una relación clara.

La evaluación de la telarquia prematura, como la de la adrenarquia prematura, debe centrarse en determinar si el desarrollo mamario es un hecho aislado o está asociado a otros signos de pubertad precoz; de nuevo, la prueba inicial más importante es la determinación de la edad ósea. ***En las niñas con desarrollo mamario en el estadio 2 de Tanner y edad ósea normal, es casi improbable que se trate de pubertad precoz y lo adecuado es poner el caso en observación, realizar una nueva prueba a los 6 meses y, a partir de ese momento, evaluaciones periódicas.***

Aproximadamente el 15% al 20% de las niñas con telarquia prematura presenta posteriormente pubertad precoz dependiente de las gonadotropinas, a una edad media de $7,1 \pm 0,7$ años y una edad ósea media de $9 \pm 1,1$ años^{241,242}. Un estudio longitudinal en el que participaron más de 150 niñas con telarquia prematura detectó que el 69 % presentaba regresión total del desarrollo mamario (el 13% de ellas presentó luego pubertad precoz verdadera), el 21 % tenía episodios recurrentes de desarrollo mamario (el 32 % de ellas presentó luego pubertad precoz verdadera) y el 10% tenía desarrollo mamario persistente (el 57 % de ellas presentó luego pubertad precoz verdadera)²⁴².

Evaluación del desarrollo puberal precoz

La evaluación del desarrollo sexual precoz comienza con una detallada anamnesis y exploración física, y la medición de la edad ósea para detectar cualquier incremento correlativo en el crecimiento lineal. La evaluación subsiguiente se limita a los casos de pubertad precoz, y está dirigida a determinar la causa y orientar el tratamiento.

La ***anamnesis*** debe determinar cuándo se observaron los cambios físicos por primera vez, en la paciente y en los padres y hermanos, buscar pruebas de cualquier aceleración del crecimiento, excluir antecedentes previos de trastornos neurológicos o traumatismos o exposición a esteroides sexuales, y también identificar cualquier síntoma asociado de jaquecas, convulsiones o dolor abdominal.

La ***exploración física*** debe incluir la talla, el peso y el cálculo de la velocidad de crecimiento (cm/año), que a menudo es una indicación temprana de la evolución de la pubertad precoz²⁴³. Debe también realizarse una oftalmoscopia para detectar papiledema, un signo de hipertensión intracraneal. La exploración de los campos visuales puede revelar indicios de una lesión tumoral sellar. También debe realizarse una cuidadosa exploración de la piel, para detectar cualquier mancha café con leche que sugiera el síndrome de McCune-Albright.

Debe también determinarse el ***estadio de Tanner*** para el vello púbico y el desarrollo de las mamas. Se medirá el diámetro del tejido mamario glandular, prestando atención para distinguirlo del tejido adiposo. Es importante que las evaluaciones sean precisas para determinar si es necesario hacer otras adicionales.

La medición de la *edad ósea* está indicada cuando el examen muestra signos de desarrollo sexual temprano.

	<i>Mamas</i>	<i>Vello púbico</i>
Estadio 1 (prepuberal)	Sólo elevación papilar	Ausencia de vello púbico
Estadio 2	Elevación mamaria y papilar en forma de un pequeño montículo, diámetro de la aréola aumentado	Vello ralo, largo y pigmentado, sobre todo a lo largo de los labios mayores
Estadio 3	Agrandamiento adicional sin separación de mama y aréola	Vello oscuro, grueso y rizado que se extiende por el monte de Venus
Estadio 4	Montículo secundario de la aréola y la papila por encima de la mama	Vello de tipo adulto, abundante, pero limitado al monte de Venus
Estadio 5	Retracción de la aréola al contorno de la mama	Vello de tipo adulto, extendido sobre la cara interna de los muslos

Evaluación endocrina y diagnóstico por la imagen

En los niños que presentan edad ósea avanzada o edad ósea normal acompañada de desarrollo mamario y aparición de vello púbico, o edad ósea normal con crecimiento acelerado demostrado y desarrollo de las mamas o el vello púbico, está justificada la realización de pruebas endocrinas y estudios por la imagen adicionales.

Las concentraciones séricas basales y estimuladas por GnRH de gonadotropinas permiten diferenciar la pubertad dependiente e independiente de las gonadotropinas, que luego orientan la evaluación adicional. Las concentraciones séricas de gonadotropinas deben medirse mediante análisis ultrasensibles que permitan límites de detección bajos para los pacientes infantiles (aproximadamente 0,1 UI/l)²⁴⁴⁻²⁴⁶.

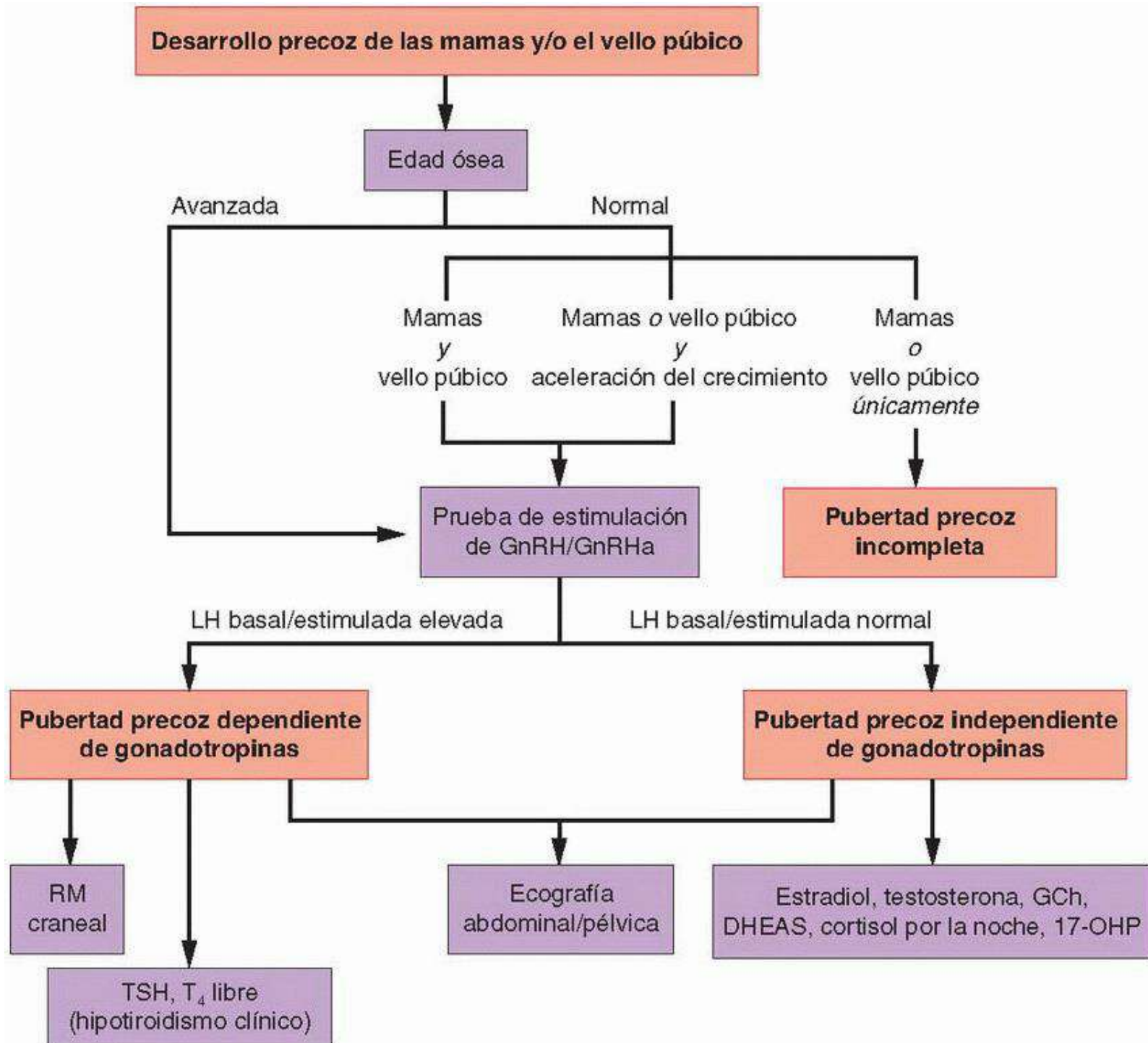
La ***prueba de estimulación con GnRH*** se realiza obteniendo muestras de sangre antes y 30-40 min después de la administración intravenosa de una sola dosis de GnRH (100 µg). Dado que la GnRH sintética no está disponible actualmente en Estados Unidos, puede sustituirse por un antagonista de la GnRH²⁴⁷⁻²⁴⁹, obteniendo muestras de sangre antes y 60 min después de la administración subcutánea de una sola dosis de acetato de leuprolida (20 µg/kg)²⁴⁹. ***La concentración sérica estimulada de la LH es el parámetro diagnóstico más útil; aunque no se ha establecido firmemente un valor umbral normal, dadas las diferencias en los métodos de análisis y la limitada cantidad de datos normativos, se considera que un valor de LH estimulada de 3,3-5 UI/l es el límite superior normal en los niños prepúberes (estadio 1 de Tanner, T1) en la mayoría de los análisis***²⁴⁹. Las concentraciones séricas de LH, tanto basales como estimuladas, tienen una gran especificidad y valor predictivo positivo para el diagnóstico de la pubertad precoz dependiente de las gonadotropinas. En un estudio que comparó los resultados de las pruebas de estimulación con GnRH realizadas en niños normales (T1) con los obtenidos en niños con pubertad precoz dependiente e independiente de las gonadotropinas, la concentración sérica basal media de LH fue de 1,6 UI/l en el grupo con pubertad precoz independiente a la hormona, pero de menos de 0,6 IU/l en los otros dos grupos. La media del valor estimulado de LH en el grupo de niños con pubertad precoz dependiente de las gonadotropinas fue de 21,6 UI/l, frente a 3,2 UI/l en los niños normales (T1) y 1,4 UI/l en el grupo con pubertad precoz independiente de las gonadotropinas²⁵⁰.

En los niños con pubertad precoz dependiente de las gonadotropinas (identificados por sus concentraciones séricas elevadas de LH, basales o estimuladas) se debe realizar una RM craneal para excluir una lesión tumoral intracraneal^{249,251}. ***Las pruebas de la función tiroidea (TSH y T₄ libre) deben realizarse si se observa cualquier indicio clínico de hipotiroidismo.***

En los niños con pubertad precoz independiente de las gonadotropinas (identificada por sus concentraciones normales de LH,

basales y estimuladas), deben obtenerse las concentraciones séricas de estradiol, testosterona y GCh (tumores y quistes ováricos funcionales, tumores suprarrenales funcionales), y los valores de cortisol al final de la tarde (síndrome de Cushing), DHEAS (adrenarquia prematura) y 17-OHP (hiperplasia suprarrenal congénita) para determinar la fuente periférica de la producción de esteroides sexuales y la causa del desarrollo sexual precoz.

La ecografía pélvica y abdominal está indicada en todas las niñas con pubertad precoz para identificar la presencia de tumores o quistes ováricos funcionales. La ecografía está indicada incluso en los casos de pubertad precoz dependiente de las gonadotropinas, porque la exposición temprana y repetida o sostenida a los esteroides sexuales provenientes de fuentes periféricas autónomas pueden inducir a la maduración prematura del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal.



Herramientas de imágenes

Tratamiento de la pubertad precoz

El tratamiento de la pubertad precoz difiere según sea dependiente o independiente de las gonadotropinas y de la causa subyacente,

cuando ésta puede determinarse. **Los objetivos principales del tratamiento son detener o lentificar el desarrollo hasta la edad normal de la pubertad, con el fin de maximizar la talla adulta y reducir el riesgo de problemas psicosociales asociados a la maduración sexual temprana.**

Tratamiento de la pubertad precoz dependiente de las gonadotropinas

La decisión de tratar la pubertad precoz dependiente de las gonadotropinas depende de la patología subyacente y la velocidad del desarrollo sexual. En los casos de lesiones intracraneales identificadas, el tratamiento debe dirigirse hacia la lesión, siempre que sea posible. Cuando no existen lesiones intracraneales, la decisión debe basarse en primer lugar en el ritmo de progresión y en la talla adulta estimada.

El tratamiento de la pubertad precoz dependiente de la gonadotropina está generalmente indicado cuando la maduración sexual avanza al estadio siguiente en un período de 3 a 6 meses, cuando la velocidad de crecimiento se acelera a más de 6 cm/año (salvo que la velocidad de talla máxima ya haya pasado), cuando la edad ósea está avanzada 1 año o más, o cuando la talla adulta anticipada es inferior al valor objetivo o está disminuyendo en determinaciones seriadas²⁵¹. Por el contrario, los casos con signos puberales estables o en regresión, velocidad de crecimiento normal (para la edad), edad ósea con una diferencia no mayor a 1 año de la edad cronológica y talla adulta prevista dentro de los límites establecidos como normales, no necesitan tratamiento. En la mayoría de los casos, la velocidad de crecimiento debe vigilarse durante 3 a 6 meses antes de tomar la decisión²⁵¹. El tratamiento dirigido exclusivamente a evitar las posibles consecuencias psicosociales de la pubertad precoz debe considerarse con cautela, ya que existen muy pocos datos con respecto a su eficacia y sus resultados.

Tratamiento con agonistas de la GnRH

Los agonistas de acción prolongada de la GnRH han demostrado ser seguros y eficaces para el tratamiento de la pubertad precoz dependiente de las gonadotropinas idiopática²⁵²⁻²⁵⁹. Los agonistas de la GnRH provocan una «descarga» inicial breve de liberación de gonadotropinas, seguida por una desensibilización (agotamiento de los depósitos disponibles de gonadotropinas liberables) y descenso (reducción en los receptores de la GnRH) hipofisarios. Al inhibir el eje hipófiso-gonadal, el tratamiento con un agonista de la GnRH puede impedir el desarrollo puberal progresivo y aumentar la talla adulta final, en comparación con las predicciones previas al tratamiento. **Los niños pequeños y los que muestran un desarrollo progresivo rápido pueden presentar fusión epifisaria precoz, y tienen un riesgo mucho mayor de que la talla adulta esté comprometida, por lo que son los que más pueden beneficiarse del tratamiento**²⁴⁹.

En las niñas menores de 6 años con pubertad precoz dependiente de las gonadotropinas idiopática, es de esperar que el tratamiento con un agonista de la GnRH añada entre 9 cm y 10 cm a la talla adulta. En los niños mayores que ya han pasado el pico, y cuya velocidad de crecimiento es más lenta, puede esperarse que el tratamiento la lentifique incluso más, que retrase la fusión epifisaria y que produzca aumentos pequeños pero constantes en la talla adulta prevista. En las niñas de 6 a 8 años de edad, el tratamiento con un agonista de la GnRH típicamente produce un aumento de 4 cm a 7 cm en la talla, algo menos si la edad ósea está significativamente avanzada²⁴⁹. Las niñas próximas a alcanzar la edad normal de la pubertad, las que presentan una maduración progresiva lenta y las que tienen una talla prevista de 1,50 m tienen menos que ganar y es posible que no se beneficien demasiado del tratamiento²⁶⁰⁻²⁶².

La opción entre las distintas formulaciones de agonistas de la GnRH disponibles depende principalmente de la preferencia del médico y la disponibilidad. Los preparados de liberación prolongada son los preferidos porque conllevan un mayor cumplimiento terapéutico. No se han hecho comparaciones directas en las pruebas aleatorias existentes, pero en general es de esperar que cualquiera de los siguientes tratamientos pueda inhibir el eje hipófiso-gonadal²⁶³⁻²⁶⁵:

- Buserelina: 6,3 mg cada 2 meses.
- Gosereлина: 3,6 mg cada mes o 10,8 mg cada 3 meses.
- Histrelina: un implante de 50 mg cada año.
- Leuprolida: 3,75-7,5 mg al mes, u 11,25 mg cada 3 meses.
- Triptorelina: 3-3,75 mg al mes, u 11,25 mg cada 3 meses.

De todos modos, la dosis terapéutica del agonista de la GnRH necesaria puede variar significativamente²⁶⁶. El tratamiento inadecuado puede permitir el desarrollo y la maduración ósea progresivos. Por el contrario, el tratamiento excesivo puede reprimir la GH endógena y

reducir la velocidad de crecimiento y la acumulación de minerales óseos a niveles inferiores a los normales establecidos para los años prepuberales²⁶⁷. La idoneidad del tratamiento con el agonista de la GnRH puede supervisarse con sólo medir la concentración sérica de LH 30-60 min después de cada inyección repetida del agonista; la concentración de LH debe ser inferior a 3 UI/l, concordante con las normas prepuberales después de la estimulación aguda con un agonista de la GnRH²⁶⁸.

El tratamiento con un agonista de la GnRH debe monitorizarse cada 3 a 6 meses con exploraciones físicas seriadas, a fin de detectar cualquier desarrollo puberal progresivo; la edad ósea también debe evaluarse periódicamente²⁴⁹. El desarrollo de las mamas debe cesar, y la velocidad de crecimiento y el ritmo de avance de la edad ósea deben reducirse. El desarrollo de vello púbico puede continuar debido a que la adrenarquia es normal²⁶⁹. Aunque la densidad ósea puede declinar durante tratamientos más prolongados, la masa ósea se recupera cuando éstos finalizan y la masa ósea máxima es normal; por lo tanto, no hay motivo ni necesidad de monitorizar la densidad ósea²⁴⁹.

El tratamiento con agonistas de la GnRH no tiene aparentemente efectos adversos prolongados significativos en el funcionamiento del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal²⁷⁰. ***Puede continuarse hasta que se complete la fusión epifisaria o hasta que la edad de la pubertad y la edad cronológica coincidan apropiadamente. La rápida reactivación del eje hipófiso-gonadal y el desarrollo puberal, en un patrón similar al de los adolescentes normales, sigue generalmente a la interrupción del tratamiento***²⁷¹.

El tratamiento con un agonista de la GnRH también se recomienda para los hamartomas hipotalámicos con secreción de GnRH^{187,272}; el tumor puede monitorizarse por medio de imágenes seriadas y puede evitarse la cirugía de riesgo. El tratamiento de otros tumores hipotalámicos, hipofisarios, cerebrales o epifisarios debe individualizarse. Los pequeños y los que no se diseminan alrededor o dentro de estructuras vitales, pueden extraerse con todo éxito.

Tratamiento de la pubertad precoz independiente de las gonadotropinas

El tratamiento de la pubertad precoz independiente de las gonadotropinas va dirigido a la patología subyacente. Las niñas con tumores funcionales en los ovarios o las suprarrenales pueden tratarse quirúrgicamente; los tumores que secretan GCh pueden necesitar también radiación o quimioterapia complementarias, según el tipo y la localización del tumor. Los quistes ováricos funcionales unilaterales solitarios también pueden extirparse quirúrgicamente. Los niños con hiperplasia suprarrenal congénita deben recibir tratamiento con glucocorticoides, y la mejor opción para los afectados por el síndrome de McCune-Albright es el tratamiento con inhibidores de la esteroidogénesis o la acción hormonal, en lugar de la cirugía, para conservar la fecundidad.

Síndrome de McCune-Albright en las niñas

En las niñas con síndrome de McCune-Albright, el tratamiento puede ir dirigido al bloqueo de la aromatización y la producción de estrógenos, pero las pruebas disponibles indican que los inhibidores de la aromataza, como el fadrozol, el letrozol y el anastrozol, tienden a perder su eficacia con el tiempo²⁷³⁻²⁷⁶. La alternativa es bloquear los efectos de los estrógenos utilizando un tratamiento con un antiestrógeno como el tamoxifeno, que se ha utilizado con éxito en el tratamiento de las hemorragias vaginales asociadas²⁷⁷. El tratamiento con bisfosfonatos puede ser útil para la displasia fibrosa ósea que causa dolor y fracturas²⁷⁸. Los casos de desarrollo precoz que, a causa de una exposición prematura crónica a los esteroides sexuales, incluyen un componente dependiente de las gonadotropinas pueden beneficiarse de un tratamiento auxiliar con un agonista de la GnRH, como sucede con los niños que presentan pubertad precoz idiopática dependiente de las gonadotropinas²⁰⁸.

Tratamiento de la pubertad precoz incompleta

Aunque las niñas con telarquia prematura aislada o adrenarquia prematura no necesitan tratamiento, sí deben realizarse exploraciones regulares para detectar otras pruebas emergentes de desarrollo sexual precoz que pueda indicar la necesidad de más evaluaciones y posibles tratamientos.

Volver al principio

Pubertad tardía

La pubertad tardía se define por la maduración sexual incompleta o ausente a la edad en que el 95 % de los niños del mismo sexo han comenzado su desarrollo puberal. ***En Estados Unidos, el desarrollo mamario, que es habitualmente el primer signo, comienza a***

los 12 años en más del 95 % de las niñas¹³⁶. La pubertad tardía se debe a hipogonadismo, que a su vez puede estar causado por un eje hipotálamo-hipófiso inactivo (hipogonadismo hipogonadótropo) o por una insuficiencia gonadal primaria (hipogonadismo hipergonadótropo).

La causa más habitual de hipogonadismo hipogonadótropo es la deficiencia de GnRH funcional, que refleja un retraso constitucional en la reactivación del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal, o los efectos supresores del estrés crónico a causa de enfermedades, desnutrición o excesivo ejercicio físico. La deficiencia de GnRH también puede tener origen en defectos genéticos (p. ej., síndrome de Kallmann) o anomalías anatómicas (p. ej., tumores hipotalámicos e hipofisarios). Hay otras causas de hipogonadismo hipogonadótropo, entre ellas la insuficiencia hipofisaria, el hipotiroidismo y la hiperprolactinemia. El hipogonadismo hipergonadótropo puede ser el resultado de una insuficiencia gonadal primaria idiopática de un tratamiento previo de un tumor maligno (gonadectomía, quimioterapia, radiación gonadal), o de diversos síndromes o anomalías genéticas y congénitas.

La distribución de la frecuencia de los diagnósticos entre las niñas con pubertad tardía se indican en la tabla siguiente, que representa los hallazgos detectados en 326 pacientes²⁷⁹. La serie incluye a todas las niñas derivadas para la evaluación de los hitos puberales tardíos, entre ellas algunas que presentaron sólo amenorrea primaria asociada a anomalías del desarrollo müllerianas o de otro tipo, o síndrome de insensibilidad androgénica, que no tenían una pubertad tardía verdadera. En un estudio posterior en el que participaron 74 mujeres de 18 años de edad o menores (edad media $14 \pm 1,4$ años) derivadas a un centro terciario para la evaluación de la pubertad tardía únicamente, el diagnóstico final fue de retraso constitucional en 22 casos (30%), hipogonadismo hipogonadótropo funcional (enfermedad crónica, trastornos alimenticios, exceso de ejercicio) en 14 casos (19%), hipogonadismo hipogonadótropo irreversible (por causas genéticas, tumores en el SNC) en 15 casos (20%), hipogonadismo hipergonadótropo (quimioterapia previa, radiación gonadal, anomalías genéticas y congénitas) en 19 casos (26%), y 4 casos (5%) sin clasificar²⁸⁰.

Hipogonadismo hipergonadótropo	43 %
---------------------------------------	-------------

Insuficiencia ovárica, cariotipo anormal	26 %
--	------

Insuficiencia ovárica, cariotipo normal	17 %
---	------

46,XX	15 %
-------	------

46,XY	2 %
-------	-----

Hipogonadismo hipergonadótropo	31 %
---------------------------------------	-------------

Reversible	18 %
------------	------

Retraso fisiológico	10 %
---------------------	------

Pérdida de peso/anorexia	3 %
--------------------------	-----

Hipotiroidismo primario	1 %
-------------------------	-----

Hiperplasia suprarrenal congénita	1 %
-----------------------------------	-----

Síndrome de Cushing	0,5 %
---------------------	-------

Prolactinoma	1,5 %
Irreversible	13 %
Deficiencia de GnRH	7 %
Hipopituitarismo	2 %
Defectos congénitos del SNC	0,5 %
Otros adenomas hipofisarios	0,5 %
Craneofaringioma	1 %
Tumor hipofisario maligno	0,5 %
Eugonadismo	26 %
Agenesia mülleriana	14 %
Tabique vaginal	3 %
Himen imperforado	0,5 %
Síndrome de insensibilidad a los andrógenos	1 %
Retroalimentación positiva inapropiada	7 %

Evaluación del desarrollo puberal tardío

La evaluación inicial de la pubertad tardía comienza de forma similar a la de la pubertad precoz: anamnesis detallada, exploración física y determinación de la edad ósea.

La *anamnesis* debe determinar si el desarrollo puberal no ha empezado aún o se ha detenido después de comenzar. La evaluación minuciosa del patrón de crecimiento previo puede dar pistas importantes²⁸¹. **Los casos de retraso constitucional generalmente presentan retraso del crecimiento, adrenarquía y desarrollo sexual, junto a una velocidad de crecimiento en descenso y maduración tardía del esqueleto.** Otros factores importantes son los antecedentes alimentarios y los hábitos de actividades físicas, las enfermedades graves previas y los medicamentos que pueden demorar la aparición o lentificar la progresión de la pubertad²⁸².

La pubertad tardía puede ser una de las primeras indicaciones clínicas de un trastorno metabólico subyacente, como la enteropatía inflamatoria o el hipotiroidismo. Los síntomas neurológicos, como cefaleas, síntomas visuales, anosmia, discinesia, convulsiones y retraso mental sugieren un trastorno del sistema nervioso central. La anosmia apunta firmemente a una causa genética, como una mutación en los genes *KALI*, *FGF8*, *FGFR1*, *PROK2* o *PROKR2* (todas asociadas a distintas formas del síndrome de

Kallmann). *Los antecedentes familiares completos, haciendo hincapié en la edad de los hitos puberales de los padres y los hermanos mayores, también ofrecen información útil; en la mayoría de los casos de retraso constitucional, otros familiares tienen antecedentes similares*²⁸⁰.

La **exploración física** debe incluir la talla, el peso, la amplitud de la extensión de los brazos, y el estadio de Tanner para el desarrollo de las mamas y el vello púbico. La talla ha de compararse con las medidas estándar por edad cronológica y edad ósea, y luego controlarse atentamente durante al menos 6 meses. Una complexión corporal eunocoide (extensión de los brazos que supera a la talla ≥ 5 cm) sugiere el retraso del cierre epifisario a causa de hipogonadismo. Cuando existen botones mamarios (estadio 2 de Tanner), generalmente puede esperarse una pubertad espontánea normal, de modo que el paciente y su familia pueden quedarse tranquilos al respecto. Las malformaciones congénitas, como alteraciones del desarrollo en las estructuras de la línea media y anomalías esqueléticas (labio leporino/fisura palatina, escoliosis) sugieren una deficiencia congénita de GnRH debida a mutaciones génicas que afectan a elementos de la vía de señalización del factor de crecimiento fibroblástico. Tal como en los casos de pubertad precoz, debe realizarse una evaluación de los campos visuales y una oftalmoscopia para detectar la presencia de papiledema.

La medición de la **edad ósea** debe obtenerse por comparación con la edad cronológica y para evaluar el potencial de crecimiento futuro. *La edad ósea típica de los pacientes con retraso constitucional de la pubertad es de 12 a 13,5 años, y por lo general no progresa sin la exposición a esteroides gonadales que se necesita para el cierre epifisario.*

Pruebas analíticas y de diagnóstico por la imagen

Las pruebas analíticas de las niñas que presentan un retraso en la pubertad apuntan primero a diferenciar el hipogonadismo primario (hipergonadótropo) del secundario (hipogonadótropo), lo que típicamente logran con la medición de las concentraciones séricas de FSH, LH y estradiol.

Al llegar a la mitad de la adolescencia, las niñas con insuficiencia gonadal primaria presentan concentraciones de gonadotropina considerablemente elevadas, particularmente la FSH²⁷. En los casos de hipogonadismo, las concentraciones basales bajas de gonadotropinas son compatibles con el diagnóstico de retraso constitucional de la pubertad, pero también con la deficiencia congénita de GnRH o de gonadotropinas hipofisarias. Los análisis inmunofluorométricos ultrasensibles para FSH y LH pueden ayudar a distinguir las concentraciones, bajas pero detectables, típicas del retraso constitucional, de las concentraciones indetectables de la deficiencia congénita de GnRH; sin embargo, estos estudios no han sido aún ampliamente validados para su uso en pacientes con verdadera deficiencia de GnRH²³. *La estimulación con un agonista de la GnRH por lo general no es útil ni necesaria.* Aunque hay quien considera que la estimulación con un agonista de la GnRH (buserelina, nafarelina, triptorelina) puede distinguir con éxito el retraso constitucional de la pubertad de la deficiencia congénita de GnRH en los niños²⁸³⁻²⁸⁵, no se han realizado estudios similares en niñas con retraso puberal. En consecuencia, después de excluir otras causas, pueden necesitarse tiempo y observaciones seriadas para establecer el diagnóstico correcto.

Cuando las concentraciones de estradiol son claramente bajas, una concentración sérica de FSH en el intervalo normal bajo (5-10 UI/l) tiene la misma interpretación e implicación clínica que una concentración obviamente baja de FSH. Si el eje hipotálamo-hipófiso-ovárico está intacto y funciona normalmente, la concentración de FSH debe ser alta cuando la producción de estrógenos es notoriamente baja; por lo tanto, un valor «normal» es anormalmente bajo en dicho contexto clínico e indica una inhibición o disfunción hipotálamo-hipofisaria. Además, aunque la medición de la concentración de FSH inmunorreactiva sea normal, la concentración de FSH biológicamente activa puede no serlo, porque los pacientes con hipogonadismo hipogonadótropo pueden secretar gonadotropinas con patrones alterados de glucosilación y actividad biológica reducida²⁸⁶.

Una vez establecida la presencia de hipogonadismo hipergonadótropo o hipogonadótropo, se realizarán pruebas analíticas adicionales para determinar su causa.

Hipogonadismo hipogonadótropo

En niñas con hipogonadismo hipogonadótropo, la medición de la concentración sérica de **prolactina** es la indicada para identificar los casos de hiperprolactinemia, que puede causar el retraso o la interrupción del desarrollo puberal, según el momento en que se presente. La hiperprolactinemia puede deberse a la secreción excesiva de un adomona lactótropo hipofisario, a otro tumor hipofisario o hipotalámico o trastorno que interrumpa la liberación normal de dopamina hipotalámica a través de la vía tuberoinfundibular, o a medicamentos que interfieran con la actividad de la dopamina. *Por lo tanto, la hiperprolactinemia es una condición que justifica la realización de una RM, salvo que se determine con seguridad su origen farmacológico.*

La medición de las concentraciones séricas de **TSH y tiroxina libre (T_4)** también está indicada para identificar los casos de

hipotiroidismo primario o secundario, especialmente si la velocidad de crecimiento es menor y se observa un marcado retraso en la edad ósea.

Las concentraciones séricas de **DHEAS** pueden ser útiles para distinguir entre el retraso constitucional de la pubertad y la deficiencia congénita de GnRH. Los pacientes con esta última tienen más probabilidades de presentar una adrenarquia normal que los que tienen retraso constitucional, aunque los valores en los dos grupos a menudo se superponen²⁸⁷.

Hay otras pruebas analíticas que se usan para identificar casos de enfermedades crónicas ocultas, como enteropatías inflamatorias, hepatopatías o anorexia nerviosa, y deben incluir un **hemograma completo, velocidad de eritrosedimentación y pruebas funcionales hepáticas**.

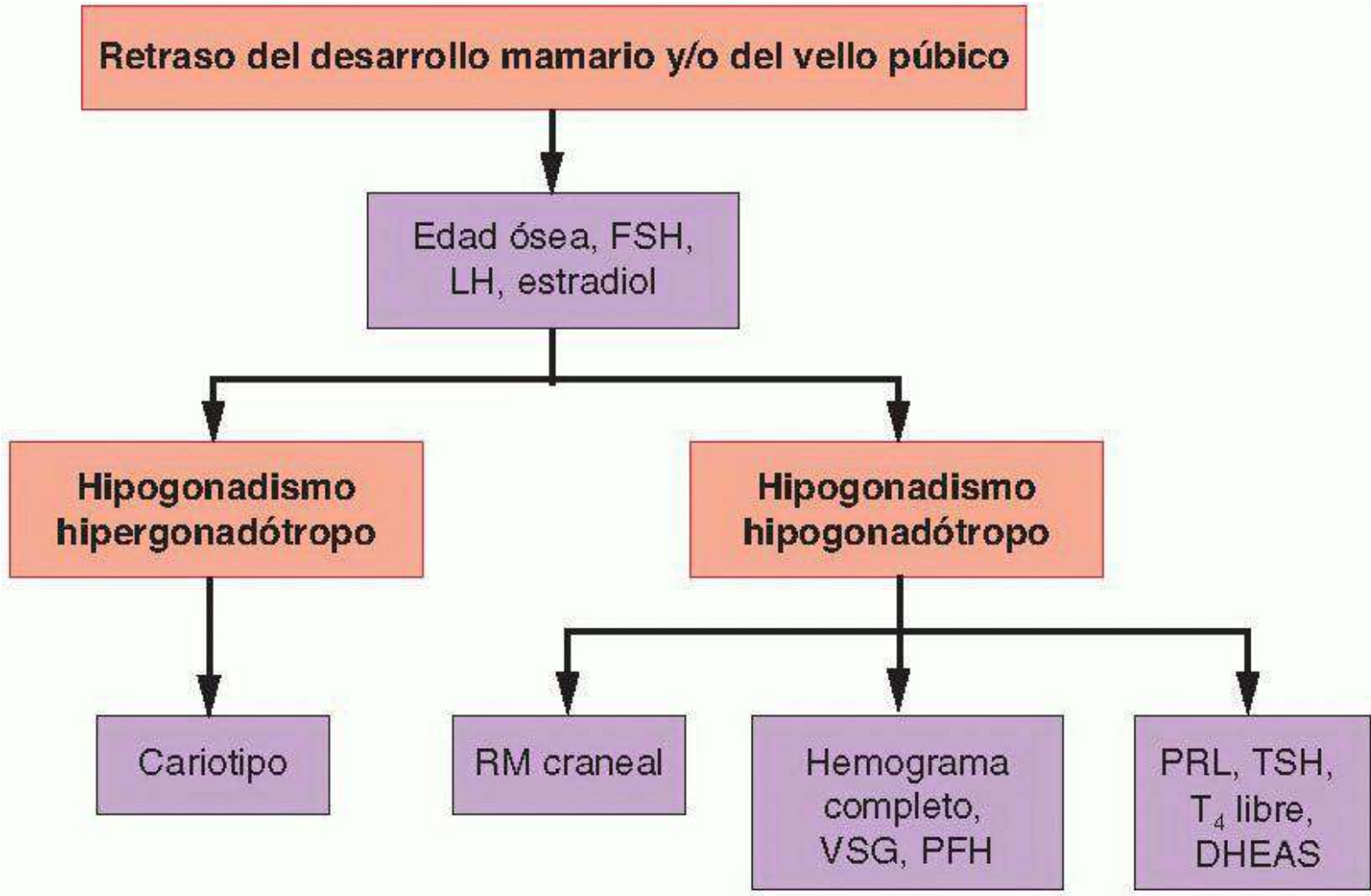
Aunque la **ecografía pélvica** puede usarse para determinar la presencia o ausencia de útero en niñas vírgenes, las imágenes deben interpretarse con cautela porque los resultados pueden ser engañosos cuando los órganos reproductores son inmaduros o muy pequeños, y por lo general es innecesaria. Mientras que las anomalías müllerianas con una causa común de amenorrea primaria, no están específicamente asociadas al retraso de la pubertad.

Los pacientes que presentan hipogonadismo hipogonadótropo o bien signos o síntomas neurológicos deben someterse a un estudio por RM. Además de detectar lesiones tumorales, las imágenes pueden revelar la presencia o ausencia de bulbos y tractos olfativos (ausentes en los síndromes de Kallmann).

Hipogonadismo hipergonadótropo

El cariotipo de las niñas con hipogonadismo hipergonadótropo es necesario para detectar anomalías cromosómicas, salvo cuando existen antecedentes de quimioterapia o radiación gonadal previa que explica su presencia. El trastorno más frecuente de este tipo es la disgenesia gonadal, y el prototipo es el síndrome de Turner (45,X). Además de identificar otras anomalías estructurales del cromosoma X (p. ej., deleciones, anillos e isocromosomas), el cariotipo también identifica los casos que presentan un cromosoma Y (p. ej., 46,XY, síndrome de Swyer), en cuyo caso lo indicado es la gonadectomía debido al riesgo significativo de evolución maligna en los elementos testiculares ocultos (20-30%).

En los pacientes con hipogonadismo hipergonadótropo y cariotipo normal (46,XX), las posibilidades diagnósticas incluyen la deficiencia de 17 α -hidroxilasa, un defecto enzimático esteroideogénico poco frecuente que se asocia a hipertensión e infantilismo sexual, y otras causas poco comunes de insuficiencia ovárica primaria, todas las cuales se analizan con más detalle en el capítulo 11.



Herramientas de imágenes

Tratamiento de la pubertad tardía

La máxima prioridad del tratamiento de la pubertad tardía es corregir la causa específica, siempre que sea posible, como la hormonoterapia para el hipotiroidismo, los agonistas de la dopamina para la hiperprolactinemia, y la escisión de un craneofaringioma o cualquier otra lesión central operable. Cuando no existe una causa identificable, debe distinguir entre la deficiencia congénita de GnRH y el retraso constitucional de la pubertad; en la mayoría de los casos, sólo puede establecerse un diagnóstico final tras observaciones seriadas; sin embargo, las opciones terapéuticas son las mismas en cada caso.

Los pacientes con deficiencia congénita de GnRH o retraso constitucional de la pubertad pueden mantenerse en observación y controlarse periódicamente, brindándoles apoyo psicológico y tranquilizándoles, o tratarse con hormonoterapia, que puede ser adecuada para los casos de importante retraso puberal o problemas psicosociales intensos que no pueden resolverse con información o datos tranquilizadores. **En general, el tratamiento con hormonas sexuales debe limitarse a las niñas mayores de 12 años cuyos signos de maduración sexual son escasos o inexistentes y producen gran ansiedad o angustia.**

Los objetivos de la hormonoterapia breve son promover el desarrollo sexual secundario adecuado para la edad, e inducir el estirón y el aumento de densidad ósea característicos de la adolescencia sin causar un cierre epifisario prematuro, para lo cual es necesario monitorizar la edad ósea cada 6 meses durante el tratamiento. Cuando se comprueba una deficiencia aislada de GnRH, los objetivos a largo plazo son mantener las concentraciones de hormonas sexuales en los límites fisiológicos normales, e inducir la ovulación con la administración de gonadotropinas exógenas cuando la fecundidad es una de las prioridades. Puede utilizarse el tratamiento estrogénico transdérmico, con dosis iniciales mucho más bajas que las de los adultos (p. ej., 0,25-0,5 mg de estradiol micronizado o su equivalente), que pueden aumentarse gradualmente en intervalos de 3 a 6 meses según la respuesta observada (estadio de Tanner, edad ósea), con el objetivo de completar la maduración sexual en un plazo de 2 a 3 años. **El régimen terapéutico no debe incluir progestágenos hasta que se observe un desarrollo mamario sustancial y se alcance la «meseta» de crecimiento y el contorno completo de las mamas, ya que el tratamiento progestágeno puede afectar de forma adversa a dicho crecimiento o contorno.** En general, el tratamiento progestágeno puede iniciarse de forma segura una vez que comienza la menstruación, o después de 12 a 24 meses de tratamiento estrogénico. Una vez concluido el desarrollo mamario y establecida la menstruación, la hormonoterapia

puede interrumpirse durante 1 a 3 meses, en intervalos, para observar si empieza la menstruación espontánea, como cabe esperar en las niñas con retraso constitucional de la pubertad. El hipogonadismo que persiste después de los 18 años de edad sugiere claramente una deficiencia congénita de GnRH.

En general, se recomienda limitar el tratamiento con GH a los casos de deficiencia de GH documentada. Las concentraciones séricas de GH y de IGF-I son típicamente bajas en las pacientes con retraso constitucional de la pubertad, pero aumentan después del tratamiento estrogénico y por lo general alcanzan valores normales en los casos de deficiencia congénita de GnRH.

Volver al principio

Problemas de crecimiento en los adolescentes normales

Lo más preocupante del crecimiento del adolescente es, quizás, que la persona se siente «diferente». También es probablemente cierto que a nadie molesta más ser diferente que a un adolescente. Por lo tanto, las inquietudes sobre una talla demasiado alta o baja merecen atención y no deben descartarse.

El crecimiento en altura es un proceso continuo, pero no lineal, que se desarrolla en tres fases distintas. La primera fase, durante la lactancia, se caracteriza por el crecimiento rápido de hasta un total de 30 cm a 35 cm durante los primeros 2 años de vida. La siguiente fase, durante la infancia, conlleva un crecimiento a ritmo relativamente constante de 5 cm a 7 cm/año, a menudo más lento hacia el final de ese período. La última fase, durante la pubertad, se caracteriza por un estirón de crecimiento de aproximadamente 8-14 cm/año, que refleja los efectos de las crecientes concentraciones de GH y de hormonas esteroideas sexuales^{288,289}.

Es difícil predecir la contribución de los factores hereditarios a la talla adulta final, pero el potencial de altura de un niño puede estimarse calculando la *talla media parental*, que en las niñas se calcula según la fórmula siguiente:

La *talla objetivo* representa un intervalo de valores entre los percentiles 3 y 97 para la talla adulta prevista, equivalente a la talla media parental $\pm 8,5 \text{ cm}^{290}$. En los niños con crecimiento retrasado o acelerado, la altura debe ajustarse al percentil adecuado tomando como base la edad ósea y no la cronológica, para decidir con más precisión si el crecimiento es compatible con el potencial genético.

La prueba analítica básica más importante para evaluar las anomalías de crecimiento percibidas es la radiografía de la mano y la muñeca izquierdas, que permite determinar la edad ósea. Las tablas de Bayley-Pinneau (incluidas al final de este capítulo) pueden utilizarse para determinar la *talla adulta prevista*, basándose en la talla y la edad óseas actuales, según las referencias del Atlas de Greulich-Pyle²⁹¹. La talla adulta prevista es el número que se encuentra en la intersección de la columna correspondiente a la talla actual del paciente y la fila correspondiente a su edad ósea. Si la diferencia entre las edades cronológica y ósea es de hasta 1 año, debe utilizarse la tabla para las niñas promedio. Si la edad ósea tiene 1 año o más de retraso o aceleración, debe utilizarse la tabla para niños con crecimiento acelerado o retrasado, sin excepción. Las predicciones de talla para las niñas que presentan pubertad precoz idiopática dependiente de GnRH son más precisas cuando se utiliza la tabla para niñas promedio²⁹².

Talla baja

La talla baja se define como la altura de 2 o más desviaciones estándar por debajo de la talla media para niños del mismo sexo y la misma edad cronológica, determinada por la representación de la altura sobre una gráfica de crecimiento adecuada. ***Las mediciones seriadas precisas de la talla y de la velocidad de crecimiento son tal vez el instrumento más útil para evaluar a los niños con insuficiente crecimiento²⁹³. El patrón de crecimiento es más importante que cualquier otra medición.*** El hallazgo clave es el crecimiento más lento que se desvía cada vez más del patrón (percentil) definido previamente. ***Los niños deben crecer a una velocidad de al menos 5 cm al año entre los 4 años de edad y el inicio de la pubertad.***

Las causas más frecuentes de la talla baja son los factores familiares (genéticos) y el retraso constitucional del crecimiento; ambas se caracterizan por la velocidad de crecimiento normal. Cuando esta velocidad es anormalmente baja (< 5.º percentil para la edad), es necesaria una evaluación exhaustiva de las numerosas causas posibles, según se describe a continuación.

La talla baja es una característica de distintos trastornos cromosómicos (síndromes de Down o de Turner) y de otros trastornos genéticos (síndromes de Noonan o de Russell-Silver), y se asocia frecuentemente a la limitación del crecimiento intrauterino o a infecciones y exposiciones maternas durante el embarazo, como el tabaco o el alcohol. Los niños con talla baja a causa de trastornos endocrinos como el síndrome de Cushing, la deficiencia de GH y el hipotiroidismo, también suelen tener sobrepeso para su talla. Por el contrario, los que

sufren desnutrición a causa de un trastorno alimentario, exceso de ejercicio físico, malabsorción u otras enfermedades sistémicas generalmente tienen peso insuficiente para su talla, y está justificada la realización de pruebas para detectar gastroenteropatías^{294,295}, cardiopatías, neumopatías²⁹⁶ y nefropatías²⁹⁷.

La **talla baja idiopática** describe a los niños cuyo peso está 2 o más desviaciones estándar por debajo de la media para su edad, sin una causa identificable, ya sea endocrina, metabólica o de cualquier otro tipo. Estos niños presentan generalmente velocidad de crecimiento baja, pero normal, y concentraciones séricas normales de IGF-I. Los que tienen antecedentes genéticos o familiares presentan típicamente una edad ósea normal y una talla adulta prevista dentro de los límites establecidos; sin embargo, los que presentan retraso constitucional del crecimiento tienen una edad ósea también retrasada. Pruebas recientes sugieren que entre el 2 % y el 15 % de los niños con talla baja idiopática pueden tener mutaciones en el gen *SHOX* (*Short Stature Homeobox*) localizado en el extremo distal del brazo corto del cromosoma X (Xp22.33)²⁹⁸⁻³⁰⁰. Los niños afectados tienden a tener antebrazos cortos y piernas más bajas, deformidad de Madelung en el antebrazo (una subluxación o luxación congénita de la parte distal del cúbito), codo valgo (ángulo de carga amplio), paladar muy arqueado e hipertrofia muscular, en comparación con los que no tienen dichas mutaciones³⁰¹.

Evaluación

Aunque es poco probable que un paciente con hipotiroidismo congénito no haya sido diagnosticado y tratado durante la adolescencia, siempre debe evaluarse la función tiroidea. Dado que el hipotiroidismo, tanto primario como secundario, puede causar un crecimiento insuficiente, deben medirse siempre las concentraciones séricas de TSH y T₄ libre. El síndrome de Cushing (hipercortisolismo) no es frecuente en los niños, salvo cuando está causado por un tratamiento con exceso de glucocorticoides. Los niños con deficiencia congénita de GH no suelen ser difíciles de reconocer, y suelen ser niños pequeños con un crecimiento muy insuficiente, retraso de la edad ósea, y bajas concentraciones de IGF-I y de su principal proteína de fijación, la IGFBP-3. Para establecer el diagnóstico se necesitan pruebas de estimulación de la secreción de GH.

La evaluación de los niños con talla baja debe incluir:

- Edad ósea.
- Hemograma completo y velocidad de eritrosedimentación.
- Electrolitos, creatinina, bicarbonato, calcio, fosfatos, fosfatasa alcalina, albúmina.
- TSH, T₄ libre, IGF-I (también IGFBP-3 en niños menores de 3 años).
- Anticuerpos antiendomiso (cribado serológico para detectar celiacía).
- Cariotipo (para descartar el síndrome de Turner u otras anomalías del cromosoma X).

Para establecer el diagnóstico de talla baja, no es necesaria la RM craneal, pero debe considerarse en los niños con deficiencia de GH comprobada y en los que presentan signos o síntomas de disfunción hipotálamo-hipofisaria.

Tratamiento

El uso de GH para el tratamiento de la talla baja idiopática fue autorizado por la FDA estadounidense en el año 2003, y se considera indicado para las niñas cuya talla está más de 2,25 desviaciones estándar por debajo de la media por edad, cuyas epífisis no están aún cerradas y cuya talla adulta prevista es inferior a 1,50 m. ***Sin embargo, es un tratamiento cuestionado, porque las respuestas a esta terapia son impredecibles y típicamente bastante escasas³⁰²⁻³⁰⁵ y también porque no existen pruebas de que la talla baja tenga importantes consecuencias psicosociales³⁰⁶⁻³⁰⁸.***

La mayoría de los niños con talla baja idiopática, en particular los que tienen retraso constitucional del crecimiento, crecen lo suficiente durante la pubertad sin necesidad de tratamiento^{302,309}. Además, el incremento promedio en la altura es sólo de 4 cm a 6 cm aproximadamente después de más de 5 años de tratamiento³⁰⁴. La edad óptima para comenzar es entre los 5 años y el inicio de la pubertad³¹⁰.

El tratamiento con GH tiene relativamente pocos efectos adversos^{302,304,311}. Aunque se ha documentado que el tratamiento con dosis elevadas ha producido un adelanto de la pubertad y el cierre epifisario³¹², esto no ha sucedido con dosis bajas³¹³. Los datos actuales sugieren que el impacto del tratamiento está relacionado directamente con las concentraciones séricas de IGF-I, y que el tratamiento

puede optimizarse si las dosis de GH se ajustan para mantener esa concentración de IGF-I normal³¹⁰. **No obstante, el tratamiento con GH debe limitarse, generalmente, a los niños cuya talla baja representa una discapacidad importante, y cuya autoestima y socialización podrían mejorar notablemente con un aumento de talla**^{314,315}. Los costes asociados y los posibles beneficios deben medirse cuidadosamente, porque el tratamiento con GH es extremadamente caro. En Estados Unidos, se ha calculado un coste de 50 000 dólares por cada 2,5 cm añadidos a la talla adulta³¹⁶.

Una alternativa es utilizar un agonista de la GnRH de acción prolongada para demorar el desarrollo de la pubertad y el cierre epifisario. Sin embargo, el modesto impacto de este tratamiento (que llega sólo a un aumento de 4 cm en la talla) se obtiene a cambio de una disminución sustancial en la acumulación de densidad mineral ósea³¹⁷. Aunque el tratamiento con un inhibidor de la aromatasa podría parecer también lógico, la realidad es que lentifica el crecimiento de las niñas porque inhibe profundamente la producción de estrógenos.

Talla alta

La talla alta se define como una altura de 2 o más desviaciones estándar por encima de la talla media para niños del mismo sexo y la misma edad cronológica. Aunque la talla alta es prácticamente tan frecuente como la talla baja, se percibe como más aceptable desde el punto de vista social y mucho menos como un problema. La mayoría de los niños con talla alta, como los que tienen talla baja, representan los extremos de un arco normal de distribución de tallas, y sólo algunos tienen alguna anomalía específica del crecimiento³¹⁸.

El crecimiento anormalmente rápido durante la infancia y la adolescencia puede tener su origen en el desarrollo precoz de la pubertad, el exceso de GH³¹⁹, el hipertiroidismo³²⁰, la deficiencia o insensibilidad hormonal^{321,322}, o los trastornos recesivos autosómicos poco frecuentes, como la deficiencia³²³ o resistencia³²⁴ glucocorticoidea familiar y la lipodistrofia congénita total³²⁵. Los pacientes con síndrome de Marfan³²⁶, homocistinuria³²⁷ y neurofibromatosis de tipo I también pueden ser inusualmente altos³²⁸.

El diagnóstico de la talla alta constitucional o familiar se establece generalmente según los antecedentes familiares y la ausencia de características dismórficas, siempre distinguiéndolo de otros trastornos por exceso de crecimiento. **En la mayoría de los niños demasiado altos pero por lo demás normales, todo lo que se necesita para establecer el diagnóstico y tranquilizar a los padres es una anamnesis familiar exhaustiva, una exploración física y la determinación de la edad ósea.** Las mediciones de crecimiento seriadas a intervalos de 6 a 12 meses pueden ayudar a confirmar que el crecimiento permanece en los límites normales altos pero no excesivos. Pueden utilizarse las tablas de Bayley-Pinneau (incluidas al final de este capítulo) para determinar la **talla adulta prevista** de las niñas altas, con más precisión a partir de los 12 años de edad; en los niños más pequeños, puede observarse una tendencia a sobrestimar la talla adulta²⁹¹.

Tratamiento

Como sucede con los niños y adolescentes bajos pero por lo demás sanos, el tratamiento de los demasiado altos es controvertido; en general se desaconseja y debe limitarse a los casos en los que la talla alta causa problemas psicosociales significativos³³⁰⁻³³².

Los esteroides sexuales se han utilizado durante décadas para el tratamiento de niñas y niños altos, con el objetivo de promover la fusión epifisaria temprana^{333,334}. **Cuanto antes se inicie el tratamiento, más probabilidades hay de reducir la talla adulta.** El estadio del desarrollo sexual secundario es importante porque el estirón de la adolescencia precede a la menarquia, y para ser óptimamente eficaz, el tratamiento debe comenzar antes de la misma³¹⁸. Aunque esto implica que el tratamiento debe comenzar entre los 8 o 9 años, la edad habitual para iniciarlo es de 10-12 años. No obstante, cuando se inicia después de la menarquia, se puede lograr la reducción de hasta 2,5 cm en el crecimiento^{335,336}. La dosis inicial típica es de 15-30 µg de etinilestradiol, que puede administrarse en un anticonceptivo oral en dosis baja. El tratamiento debe continuar hasta que las epífisis se cierran, lo que se determina mediante mediciones seriadas de la edad ósea a intervalos de 6 a 12 meses durante el tratamiento³³⁷. La reducción media ajustada de la talla llega hasta los 6 cm, pero el promedio es de 1 cm a 2,5 cm³²⁹, y el tratamiento no carece de posibles complicaciones y consecuencias en el futuro. Los efectos secundarios habituales son náuseas, retención de agua y aumento de peso, y menorragia. Mientras que un estudio previo no detectó efectos adversos en la fecundidad futura³³⁸, un estudio más reciente en el que participaron 1 243 mujeres adultas con talla alta hereditaria permitió observar que el riesgo de esterilidad a largo plazo fue mucho mayor y que el ciclo de fecundidad fue de aproximadamente el 40% más corto en las que habían sido tratadas con estrógenos durante la adolescencia, en comparación con las que no habían recibido ningún tratamiento³³⁹; se desconoce el mecanismo que causa este efecto.

Para predecir la talla, busque la columna vertical correspondiente a la edad esquelética y la fila horizontal que representa la talla actual. El que aparece en la intersección es la talla prevista, expresada en pulgadas. Si los números no caen en la pulgada entera o en intervalos de

talla prevista debe extrapolarse.

<i>Edad esquelética</i>	6/0	6/6	7/0	7/6	8/0	8/6	9/0	9/6	10/0	10/6	11/0	11/6	12/0	12/6	13/0	13/6	14/0	14/6	15/0	15/6	16/0	16/6	17/0	
Altura en pulgadas	37	51,4																						
	38	52,8	51,5																					
	39	54,2	52,8	51,5																				
	40	55,6	54,2	52,8	51,8																			
	41	56,9	55,6	54,2	53,1	51,9																		
	42	58,3	56,9	55,5	54,4	53,2	51,9																	
	43	59,7	58,3	56,8	55,7	54,4	53,1	52,0																
	44	61,1	59,6	58,1	57,0	55,7	54,3	53,2	52,1	51,0														
	45	62,5	61,0	59,4	58,3	57,0	55,6	54,4	53,3	52,2														
	46	63,9	62,3	60,8	59,6	58,2	56,8	55,6	54,5	53,4	52,0													
	47	65,8	63,7	62,1	60,9	59,5	58,0	56,8	55,7	54,5	53,2	51,9	51,4	51,0										
	48	66,7	65,0	63,4	62,2	60,8	59,3	58,0	56,9	55,7	54,3	53,0	52,5	52,1	51,0									
	49	68,1	66,4	64,7	63,5	62,0	60,5	59,3	58,1	56,8	55,4	54,1	53,6	53,1	52,1	51,1								
	50	69,4	67,8	66,1	64,8	63,3	61,7	60,5	59,2	58,0	56,6	55,2	54,7	54,2	53,1	52,2	51,3	51,0						
	51	70,8	69,1	67,4	66,1	64,6	63,0	61,7	60,4	59,2	57,7	56,3	55,8	55,3	54,2	53,2	52,4	52,0	51,7	51,5	51,4	51,2	51,2	51,1
	52	72,2	70,5	68,7	67,4	65,8	64,2	62,9	61,6	60,3	58,8	57,4	56,9	56,4	55,3	54,3	53,4	53,1	52,7	52,5	52,4	52,2	52,2	52,1
	53	73,6	71,8	70,0	68,7	67,1	65,4	64,1	62,8	61,5	60,0	58,5	58,0	57,5	56,3	55,3	54,4	54,1	53,8	53,5	53,4	53,2	53,2	53,1

Para predecir la talla, busque la columna vertical correspondiente a la edad esquelética y la fila horizontal que representa la talla actual. El número que aparece en la intersección es la talla prevista, expresada en pulgadas. Si los números no caen en la pulgada entera o en inter de 6 meses, la talla prevista debe extrapolarse.

<i>Edad esquelética</i>	6/0	6/6	7/0	7/6	8/0	8/6	9/0	9/6	10/0	10/6	11/0	11/6	12/0	12/6	13/0	13/6	14/0	14/6	15/0	15/6	16/0	16/6	17/0	
Altura en pulgadas	37	51,4																						
	38	52,8	51,5																					
	39	54,2	52,8	51,5																				
	40	55,6	54,2	52,8	51,8																			
	41	56,9	55,6	54,2	53,1	51,9																		
	42	58,3	56,9	55,5	54,4	53,2	51,9																	
	43	59,7	58,3	56,8	55,7	54,4	53,1	52,0																
	44	61,1	59,6	58,1	57,0	55,7	54,3	53,2	52,1	51,0														
	45	62,5	61,0	59,4	58,3	57,0	55,6	54,4	53,3	52,2														
	46	63,9	62,3	60,8	59,6	58,2	56,8	55,6	54,5	53,4	52,0													
	47	65,8	63,7	62,1	60,9	59,5	58,0	56,8	55,7	54,5	53,2	51,9	51,4	51,0										
	48	66,7	65,0	63,4	62,2	60,8	59,3	58,0	56,9	55,7	54,3	53,0	52,5	52,1	51,9									
	49	68,1	66,4	64,7	63,5	62,0	60,5	59,3	58,1	56,8	55,4	54,1	53,6	53,1	53,0	51,9	50,9							
	50	69,4	67,8	66,1	64,8	63,3	61,7	60,5	59,2	58,0	56,6	55,2	54,7	54,2	54,1	52,9	51,9	51,4	51,0					
	51	70,8	69,1	67,4	66,1	64,6	63,0	61,7	60,4	59,2	57,7	56,3	55,8	55,3	55,2	54,0	53,0	52,5	52,0	51,7	51,5	51,4	51,3	51,1

72

74,8 74,1 73,5 73,0 72,7 72,5 72,4 72,1

73

74,5 74,0 73,7 73,5 73,4 73,1

74

74,4 74,5 74,4 74,1

Para predecir la talla, busque la columna vertical correspondiente a la edad esquelética y la fila horizontal que representa la talla actual. El número que aparece en la intersección es la talla prevista, expresada en pulgadas. Si los números no caen en la pulgada entera o en intervalos de 6 meses, la talla prevista debe extrapolarse.

<i>Edad esquelética</i>	6/0	6/6	7/0	7/6	8/0	8/6	9/0	9/6	10/0	10/6	11/0	11/6	12/0	12/6	13/0	13/6	14/0	14/6	15/0	15/6	16/0	16/6	17/0
-------------------------	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------

Altura en pulgadas	38	51,8																						
--------------------	----	------	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

39 53,2 51,9

40 54,6 53,3 51,9

41 55,9 54,6 53,2 52,0

42 57,3 55,9 54,5 53,3 52,2 51,0

43 58,7 57,3 55,8 54,6 53,5 52,2 51,1

44 60,0 58,6 57,1 55,8 54,7 53,5 52,3 51,3

45 61,4 59,9 58,4 57,1 56,0 54,7 53,5 52,4 51,5

46 62,8 61,3 59,7 58,4 57,2 55,9 54,7 53,6 52,6 51,3

47 64,1 62,6 61,0 59,6 58,5 57,1 55,9 54,8 53,8 52,5 51,2

48 65,5 63,9 62,3 60,9 59,7 58,3 57,1 55,9 54,9 63,6 52,3 51,8 51,5

49 66,9 65,2 63,6 62,2 60,9 59,5 58,3 57,1 56,1 54,7 53,4 52,9 52,6 51,6

50 68,2 66,6 64,9 63,5 62,2 60,8 59,5 58,3 57,2 55,8 54,5 54,0 53,6 52,7 51,9 51,2

51 69,6 67,9 66,2 64,7 63,4 62,0 60,6 59,4 58,4 56,9 55,6 55,1 54,7 53,7 52,9 52,2 51,9 51,6 51,3 51,2 51,1 51,1 51,0

52 70,9 69,2 67,5 66,0 64,7 63,2 61,8 60,6 59,5 58,0 56,6 56,2 55,8 54,8 53,9 53,2 52,9 52,6 52,3 52,2 52,1 52,1 52,0

53 72,3 70,6 68,8 67,3 65,9 64,4 63,0 61,8 60,6 59,2 57,7 57,2 56,9 55,8 55,0 54,2 53,9 53,6 53,3 53,2 53,1 53,1 53,0

54 73,7 71,9 70,1 68,5 67,2 65,6 64,2 62,9 61,8 60,3 58,8 58,3 57,9 56,9 56,0 55,3 54,9 54,6 54,3 54,2 54,1 54,1 54,0

55 73,2 71,4 69,8 68,4 66,8 65,4 64,1 62,9 61,4 59,9 59,4 59,0 58,0 57,1 56,3 56,0 55,6 55,3 55,2 55,1 55,1 55,0

56 74,6 72,7 71,1 69,7 68,0 66,6 65,3 64,1 62,5 61,0 60,5 60,1 59,0 58,1 57,3 57,0 56,6 56,3 56,2 56,1 56,1 56,0

57 74,0 72,3 70,9 69,3 67,8 66,4 65,2 63,6 62,1 61,6 61,2 60,1 59,1 58,3 58,0 57,6 57,3 57,2 57,1 57,1 57,0

58 73,6 72,1 70,5 69,0 67,6 66,4 64,7 63,2 62,6 62,2 61,1 60,2 59,4 59,0 58,6 58,3 58,2 58,1 58,1 58,0

59 74,9 73,4 71,7 70,2 68,8 67,5 65,8 64,3 63,7 63,3 62,2 61,2 60,4 60,0 59,7 59,4 59,2 59,1 59,1 59,0

60 74,6 72,9 71,3 69,9 68,7 67,0 65,4 64,8 64,4 63,2 62,2 61,4 61,0 60,7 60,4 60,2 60,1 60,1 60,0

61 74,1 72,5 71,1 69,8 68,1 66,4 65,9 65,5 64,3 63,3 62,4 62,1 61,7 61,4 61,2 61,1 61,1 61,0

62 73,7 72,3 70,9 69,2 67,5 67,0 66,5 65,3 64,3 63,5 63,1 62,7 62,4 62,2 62,1 62,1 62,0

63 74,7 73,4 72,1 70,3 68,6 68,0 67,6 66,4 65,3 64,5 64,1 63,7 63,4 63,3 63,1 63,1 63,0

64 74,6 73,2 71,4 69,7 69,1 68,7 67,4 66,4 65,5 65,1 64,7 64,4 64,3 64,1 64,1 64,0

65 74,4 72,5 70,8 70,2 69,7 68,5 67,4 66,5 66,1 65,7 65,4 65,3 65,1 65,1 65,0

66 73,7 71,9 71,3 70,8 69,5 68,5 67,6 67,1 66,7 66,4 66,3 66,1 66,1 66,0

67 74,8 73,0 72,4 71,9 70,6 69,5 68,6 68,2 67,7 67,4 67,3 67,1 67,1 67,0

68 74,1 73,4 73,0 71,7 70,5 69,6 69,2 68,8 68,4 68,3 68,1 68,1 68,0

69 74,5 74,0 72,7 71,6 70,6 70,2 69,8 69,4 69,3 69,1 69,1 69,0

70 73,8 72,6 71,6 71,2 70,8 70,4 70,3 70,1 70,1 70,0

71	74,8	73,6	72,7	72,2	71,8	71,4	71,3	71,1	71,1	71,0
----	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------

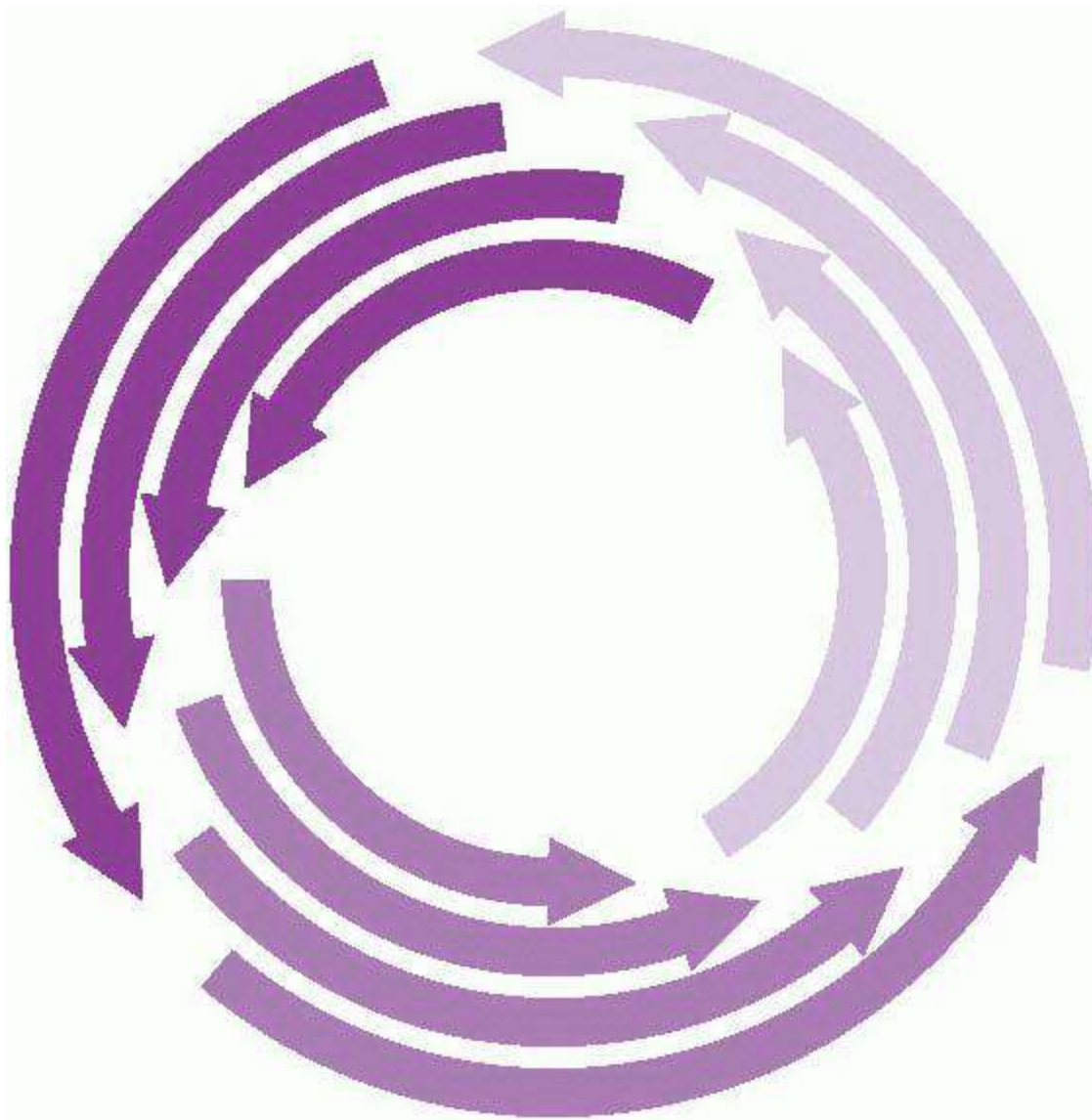
72	74,7	73,7	73,3	72,8	72,4	72,3	72,1	72,1	72,0
----	------	------	------	------	------	------	------	------	------

73	74,7	74,3	73,8	73,4	73,3	73,1	73,1	73,0
----	------	------	------	------	------	------	------	------

74	74,8	74,4	74,3	74,1	74,1	74,0
----	------	------	------	------	------	------

Todas las referencias están disponibles en: <http://www.lwwes.com/fritzandsperoff>

Volver al principio



Herramientas de imágenes

Pocos problemas en la endocrinología ginecológica representan un desafío diagnóstico para los médicos como el de la amenorrea. La cantidad, variedad y complejidad de las enfermedades y los trastornos que deben considerarse pueden parecer desalentadoras, y en muchos casos, incluyen otros sistemas orgánicos aparte. Además, algunas de las posibilidades diagnósticas pueden tener serias consecuencias si no se reconocen y tratan eficazmente. En consecuencia, médicos por lo demás seguros y con experiencia, pueden ver el problema como uno que requiere mucho tiempo y es muy complicado, o pueden cuestionarse su propia capacidad para llevar a cabo o interpretar la evaluación. Sin embargo, cuando se aborda de un modo lógico y sistemático, la evaluación diagnóstica de la amenorrea es verdaderamente sencilla, y conlleva la realización de pruebas analíticas y procedimientos que ya son familiares para la mayoría de los médicos. Con pocas excepciones, la evaluación puede realizarse con rapidez y sin grandes costes.

El objetivo de este capítulo es proporcionar una estrategia sistemática para una evaluación de la amenorrea que conduzca a un diagnóstico preciso, independientemente de lo frecuente o infrecuente que sea la causa. Una vez establecido el diagnóstico, si es necesario pueden obtenerse datos adicionales que lo corroboren y además la ayuda de especialistas apropiados (p. ej., neurocirujanos, internistas, endocrinólogos o psiquiatras). Sin embargo, la gran mayoría de las mujeres con amenorrea presentan problemas relativamente simples, como poliquistosis ovárica, amenorrea hipotalámica, hiperprolactinemia e insuficiencia ovárica, todos ellos fácilmente tratables por el médico de cabecera.

La evaluación diagnóstica que aquí se describe no es nueva. Con pequeñas modificaciones, se ha usado con éxito durante varias décadas. Antes de describir la evaluación con detalle, debe definirse primero la amenorrea para poder identificar a las pacientes que justifiquen la evaluación. Una breve revisión preliminar de los mecanismos fisiológicos que intervienen en la menstruación proporciona el

encuadre necesario para comprender y seguir el diseño lógico de la evaluación diagnóstica.

Definición de amenorrea

La edad prevista para la menarquia varía con diferencias individuales en cuanto a la edad de aparición de la pubertad. La evolución normal de la pubertad se analiza en detalle en el capítulo 10, y sólo se resume brevemente aquí. En general, la primera menstruación debe aparecer a los 2 o 3 años después del inicio del desarrollo puberal. En la mayoría de las niñas jóvenes (aproximadamente, el 80%), el primer signo de la pubertad es una aceleración del crecimiento, seguido por el desarrollo incipiente de las mamas (telarquia) y la aparición de vello púbico (adrenarquia). En las restantes (un 20%), la adrenarquia aparece poco antes de la telarquia, pero los dos acontecimientos están íntimamente ligados. En consecuencia, la menarquia puede aparecer a una edad tan temprana como los 10 años (cuando la pubertad comienza a los 8 años), y en muy pocas ocasiones aparece después de los 16 años (cuando la pubertad comienza a los 13 años). La edad media de aparición de la telarquia, la adrenarquia y la menarquia es de 6 a 12 meses antes en la población afroamericana que en la blanca. Una vez establecidos los ciclos menstruales normales, éstos deben producirse a intervalos regulares que oscilan entre 25 y 35 días. Por lo tanto, en las pacientes que satisfagan alguno de los siguientes criterios debe evaluarse la presencia de amenorrea:

- Ausencia de menstruación a los 14 años, y de crecimiento o desarrollo de características sexuales secundarias.
- Ausencia de menstruación a los 16 años, independientemente de la presencia de un crecimiento normal y del desarrollo de características sexuales secundarias.
- En las mujeres que ya han menstruado con anterioridad, la ausencia de menstruación durante un intervalo de tiempo equivalente a por lo menos tres de los ciclos anteriores, o 6 meses.

De acuerdo con la definición tradicional de amenorrea, es importante señalar que el estricto cumplimiento de estos criterios puede dar lugar al tratamiento inadecuado de determinadas pacientes. Por ejemplo, no hay razón para postergar la evaluación de una niña que presenta el fenotipo clásico del síndrome de Turner. Igualmente, no se debe aconsejar que regrese dentro de 2 años a una adolescente de 14 años que no tiene vagina. Todas las pacientes merecen una cuidadosa evaluación siempre que su ansiedad o la de sus padres llamen la atención del médico. Por último, siempre debe considerarse la posibilidad de embarazo.

Tradicionalmente, la amenorrea se ha clasificado como primaria o secundaria. La primaria describe a las pacientes que nunca han menstruado y la secundaria a las que han menstruado previamente pero que no lo hacen en un momento dado. El diagnóstico diferencial de la amenorrea primaria y secundaria varía sólo en cierto grado. Por ejemplo, el diagnóstico de agenesia mülleriana sólo es posible en pacientes con amenorrea primaria, mientras que la menopausia prematura sólo se presenta en mujeres con amenorrea secundaria. Sin embargo, a pesar de ayudar a estrechar el campo de las posibilidades diagnósticas, la distinción clásica entre primaria y secundaria de poco sirve a los fines prácticos. Dicha clasificación preliminar en ocasiones puede incluso conducir a un error en la evaluación o en su interpretación. En cualquier caso, el método diagnóstico recomendado aquí puede aplicarse eficazmente en todas las mujeres con amenorrea.

Volver al principio

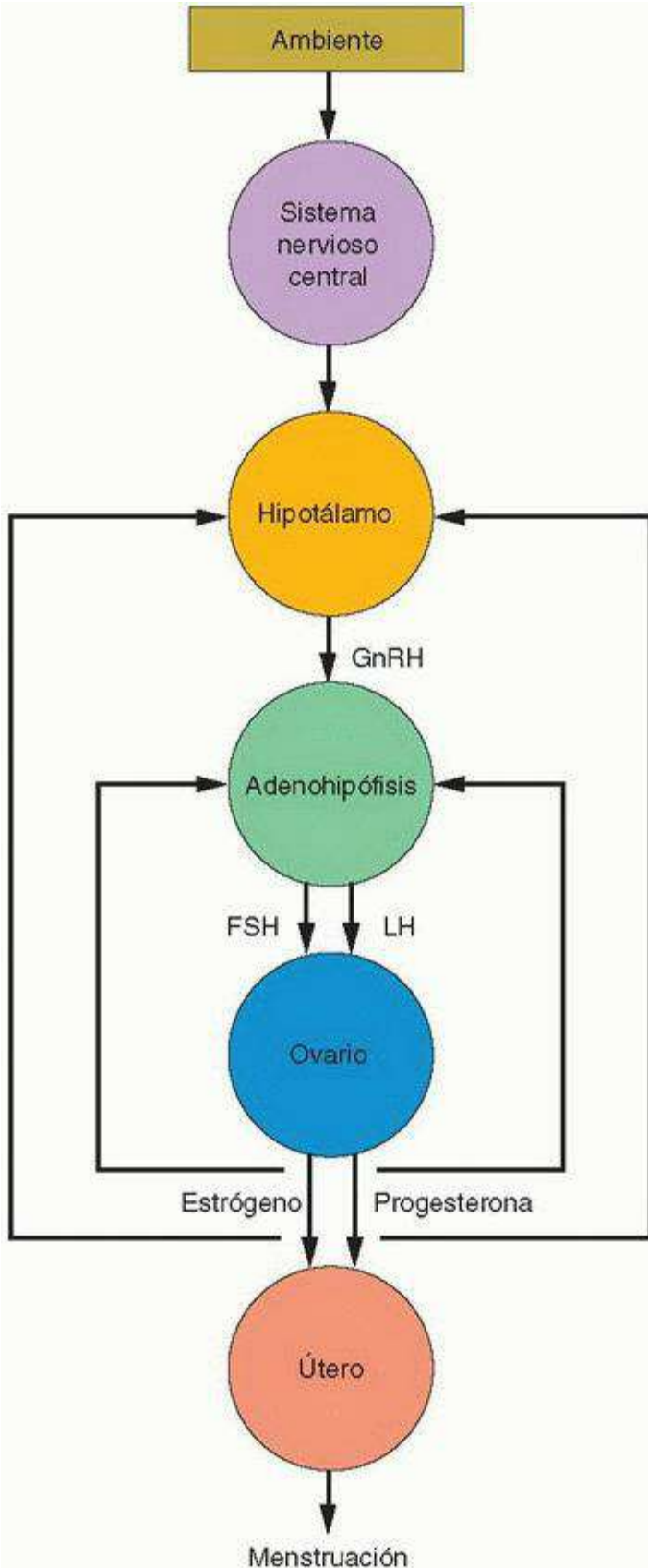
Principios básicos de la función menstrual

La demostración clínica de la función menstrual requiere pruebas externas visibles del flujo menstrual. Para que ello ocurra, el tracto de salida del aparato genital debe estar anatómicamente intacto con conexión continua entre el orificio vaginal, el canal vaginal, el endocérvix y la cavidad uterina. El útero también debe contener un endometrio funcional que pueda responder a las acciones de las hormonas esteroideas sexuales ováricas, los estrógenos y la progesterona durante el ciclo ovárico de desarrollo del folículo, ovulación y funcionamiento del cuerpo lúteo.

Los ovarios deben contener folículos viables que puedan responder a la estimulación de las gonadotropinas, la folitropina (FSH) y la lutropina (LH), liberadas por la adenohipófisis. A su vez, la secreción de las gonadotropinas hipofisarias depende de la acción de la gonadoliberina (GnRH) secretada por el hipotálamo medio basal en la red vascular portal que baña la adenohipófisis. Por último, el patrón pulsátil de la secreción de la GnRH hipotalámica está gobernado por la información procedente de centros superiores que interpretan y traducen los estímulos ambientales, y es regulado por el efecto retroalimentador de los esteroides sexuales ováricos. Todo el sistema está sumamente regulado por un mecanismo complejo que integra información biofísica y bioquímica en el que interactúan señales hormonales, factores autocrinos y paracrinos, y reacciones de las células diana.

Por lo tanto, los requisitos básicos para una función menstrual normal incluyen cuatro componentes estructurales diferentes desde el

punto de vista funcional y anatómico, el flujo de salida del aparato genital incluido el útero, el ovario, la hipófisis y el hipotálamo, que conforman una jerarquía útil y natural para la organización de la evaluación diagnóstica de la amenorrea. Por consiguiente, las numerosas causas de esta afección pueden clasificarse según el sitio o el nivel del trastorno o alteración:



Herramientas de imágenes

- Trastornos del flujo de salida del aparato genital incluido el útero.
- Trastornos ováricos.

- Trastornos de la adenohipófisis.
- Trastornos del hipotálamo o del sistema nervioso central.

La amenorrea puede deberse a enfermedades congénitas o adquiridas, o bien a una disfunción en cualquier nivel del sistema, puede también involucrar más de un mecanismo. Por ejemplo, en la poliquistosis ovárica intervienen diversos mecanismos fisiopatológicos interrelacionados que actúan en el entorno del ovario, la hipófisis y el hipotálamo.

Volver al principio

Evaluación de la amenorrea

La evaluación de la amenorrea, como la de cualquier otra afección, empieza con una anamnesis y una exploración física detalladas, que siempre proporcionan indicios diagnósticos valiosos. La información obtenida de los antecedentes médicos y de la exploración física puede descartar claramente ciertas posibilidades diagnósticas, pero las primeras impresiones también pueden ser engañosas y conducir a errores en el juicio, y a pruebas inadecuadas, costosas e innecesarias. Por lo tanto, para el diagnóstico, lo mejor es un enfoque metódico y sistemático.

Lógicamente, la evaluación recomendada para la amenorrea está concebida para separar el sistema reproductor en sus distintos componentes estructurales, el tracto de salida del aparato genital y el útero, el ovario, la hipófisis y el hipotálamo, y probar la integridad funcional de cada uno de ellos, a partir del menor nivel y progresando de un modo sistemático a los niveles más altos del sistema hasta determinar la causa.

Anamnesis

Los antecedentes menstruales son, evidentemente, esenciales. La amenorrea primaria habla por sí misma, pero el dolor cíclico en la zona pélvica o la parte inferior del abdomen, o los trastornos urinarios pueden deberse a anomalías del desarrollo que dan lugar a la obstrucción del flujo menstrual (criptomenorrea), como el himen imperforado, la presencia de un tabique vaginal transversal o la atresia cervical. En las mujeres con amenorrea secundaria, los antecedentes que rodean su aparición pueden proporcionar importantes indicios para el diagnóstico. Si se produce después de un legrado u otra cirugía uterina, es señal clara de una posible lesión en el aparato reproductor. Los antecedentes menstruales en las mujeres que presentan las causas más frecuentes de amenorrea son claramente diferentes y fácilmente reconocibles. Las mujeres con poliquistosis renal suelen presentar menstruaciones infrecuentes e irregulares desde la menarquia o el comienzo de la edad adulta e hirsutismo gradualmente progresivo. En la mayoría de los casos de amenorrea hipotalámica, su aparición se relaciona temporalmente con acontecimientos causantes de un intenso estrés nutricional, físico o emocional. Las mujeres con hiperprolactinemia o insuficiencia ovárica prematura a menudo notan una disminución gradual del intervalo intermenstrual seguida de oligomenorrea cada vez más frecuente y por último de amenorrea, a veces acompañada de galactorrea y otras veces por sofocos.

Las preguntas relacionadas con los antecedentes médicos, la salud en general y el estilo de vida pueden identificar una enfermedad grave o crónica como la diabetes, la insuficiencia renal, la enfermedad inflamatoria intestinal, traumatismos craneoencefálicos previos, o signos de estrés físico o psicológico. Los antecedentes específicos relacionados con la pérdida o el aumento de peso y con la frecuencia e intensidad del ejercicio físico tienen gran importancia, y a menudo son reveladores. Las cefaleas, convulsiones, vómitos, cambios de conducta o síntomas visuales pueden sugerir un trastorno del sistema nervioso central. La sequedad vaginal o los sofocos indican carencia de estrógenos y sugieren insuficiencia ovárica. El hirsutismo progresivo o la virilización son indicadores de hiperandrogenismo que puede relacionarse con poliquistosis ovárica, hiperplasia suprarrenal congénita no clásica (de inicio tardío) o con la presencia de un tumor ovárico o suprarrenal productor de andrógenos. La galactorrea obviamente sugiere hiperprolactinemia. Los antecedentes relacionados con el momento y la duración de cualquier tratamiento con píldoras anticonceptivas orales, progestágenos (p. ej., acetato de medroxiprogesterona de liberación prolongada), agonistas de la GnRH, u otros medicamentos o fármacos que puedan afectar a la secreción de neurotransmisores centrales (fenotiazinas, derivados de la reserpina, anfetaminas, benzodiazepinas, antidepresivos, antagonistas de la dopamina, opiáceos) también pueden proporcionar importantes pistas para el diagnóstico.

Exploración física

La constitución física general también brinda importante información. Se debe medir y registrar la estatura, el peso y el índice de masa corporal (IMC). La estatura escasa (menos de 1,52 m) y el infantilismo sexual son característicos de la disgenesia gonadal. El bajo peso corporal con frecuencia se vincula a amenorrea hipotalámica por mala nutrición (trastornos de la conducta alimentaria, síndromes de malabsorción) o con estrés físico, psicológico o emocional. La obesidad o un aumento del cociente cintura-cadera (> 0,85) son

características frecuentes en mujeres con poliquistosis ovárica.

El examen de la piel puede mostrar una textura suave y húmeda como la observada en el hipertiroidismo; el pulso rápido, el exoftalmos o la asinergia oculopalpebral, un temblor fino y la hiperreflexia sugieren el diagnóstico de enfermedad de Graves. Por el contrario, la piel seca y gruesa, el pulso lento, la disminución de los reflejos y el cabello fino sugieren hipotiroidismo. El bocio o un nódulo tiroideo es una señal adicional de un trastorno tiroideo; tanto el hipotiroidismo como el hipertiroidismo pueden estar vinculados a la presencia de amenorrea. La coloración anaranjada de la piel, sin ictericia de la esclerótica, puede ser el resultado de una hipercarotinemias derivada del consumo excesivo de frutas y verduras con carotenos entre las mujeres que mantienen dietas de bajas calorías. La acantosis *nigricans* (piel aterciopelada e hiperpigmentada que se observa principalmente en la nuca, las axilas, la ingle y bajo las mamas) sugieren claramente la presencia de una importante resistencia a la insulina y la posibilidad de diabetes. El acné y el hirsutismo son indicadores de hiperandrogenismo, a su vez vinculado a poliquistosis ovárica, hiperplasia suprarrenal congénita no clásica o exposición a esteroides androgénicos anabolizantes. Cuando están acompañados de cualquier signo de virilización manifiesta (voz más gruesa, calvicie frontotemporal, disminución del tamaño de las mamas, aumento de la masa muscular, clitoromegalia), debe tenerse en consideración la posibilidad de hipertecosis ovárica o de neoplasia ovárica o suprarrenal.

La exploración de las mamas merece una atención cuidadosa. ***El desarrollo de las mamas es un indicador fiable de la producción de estrógenos o de la exposición a estrógenos exógenos.*** Deben tenerse en cuenta los estadios de Tanner del desarrollo mamario (cap. 10). La detención secundaria del desarrollo mamario sugiere una alteración del eje hipotálamo-hipófiso-ovárico (HHO). Cuando la menarquía no ha seguido al desarrollo mamario en el tiempo previsto, también debe tenerse en cuenta un desarrollo anómalo del aparato reproductor. La exploración mamaria debe incluir una compresión suave que comience en la base y se mueva hacia el pezón. ***Las secreciones resultantes de la estimulación hormonal, habitualmente fluyen hacia el exterior por numerosos conductos del pezón, mientras que las secreciones relacionadas con enfermedades mamarias habitualmente fluyen por un único conducto.*** El examen microscópico de cualquier secreción a través del pezón, turbia o blanca, que muestre la presencia de gotas de lípidos confirma la presencia de galactorrea y sugiere hiperprolactinemia.

La exploración abdominal pocas veces puede revelar la presencia de una masa tumoral que puede corresponder a un hematometra o una neoplasia ovárica. El crecimiento de vello sexual en la región infraumbilical sugiere hiperandrogenismo. Las estrías abdominales plantean la posibilidad de presencia del síndrome de Cushing, pero más frecuentemente se deben a una obesidad progresiva o un embarazo previo.

La exploración detallada de los genitales externos y del aparato genital inferior es esencial. ***El crecimiento de vello púbico refleja de un modo fiable la producción o la exposición a andrógenos.*** Dado que el desarrollo mamario y el crecimiento de vello púbico progresan típicamente de forma simétrica, sus estadios en la escala de Tanner deben ser concordantes. Puede esperarse ausencia o escaso crecimiento de vello sexual en niñas que en otros aspectos sean sexualmente infantiles, pero también es un signo clásico del síndrome de insensibilidad a los andrógenos (SIA) cuando el desarrollo mamario ha avanzado asimétricamente. Los exámenes vaginales en jóvenes sexualmente infantiles o con anillo himeneal pequeño durante la consulta son por lo general infructuosos y con frecuencia contraproducentes, pero siempre que sea posible, debe realizarse un examen con espéculo. Si la vagina no está obstruida y el cuello es normal, puede excluirse la agenesia mülleriana/vaginal, el SIA y las causas obstructivas de amenorrea, como la falta de perforación del himen o la presencia de un tabique vaginal transverso. En las mujeres con amenorrea primaria con orificio vaginal infantil o inexistente, debe realizarse un tacto rectal para detectar cualquier hematocolpos distendido que se pueda haber formado por encima de la obstrucción en el caso de que el útero esté presente y sea funcional.

Evaluación del tracto de salida del aparato genital y el útero

La evaluación del tracto de salida del aparato genital y el útero puede organizarse fácilmente según los antecedentes menstruales y la exploración física de la anatomía genital. La amenorrea primaria cuando la vagina es ciega o está ausente apunta directamente a una anomalía del desarrollo del tracto de salida del aparato genital. La amenorrea primaria o secundaria cuando la vagina no está obstruida y el cuello uterino está visible excluye anomalías del tracto de salida del aparato genital, salvo en las mujeres con antecedentes de cirugía cervical o uterina o con infección previa, en cuyo caso hay que considerar la posibilidad de estenosis cervical y adherencias intrauterinas u otras lesiones endometriales.

En jóvenes premenárgicas en las que se ha detectado ausencia de orificio vaginal casualmente, el diagnóstico puede ser más difícil, pero casi nunca urgente. Aunque por lo general la ecografía pélvica permite determinar la presencia del útero, las imágenes deben interpretarse con cautela porque incluso la resonancia magnética (RM) abdominal o pélvica puede ser engañosa cuando los órganos reproductores son inmaduros o muy pequeños. Sin perder de vista las posibilidades diagnósticas, es preferible la observación cuidadosa con el transcurso del tiempo a las investigaciones invasivas, por otra parte innecesarias, en niñas prepúberes asintomáticas.

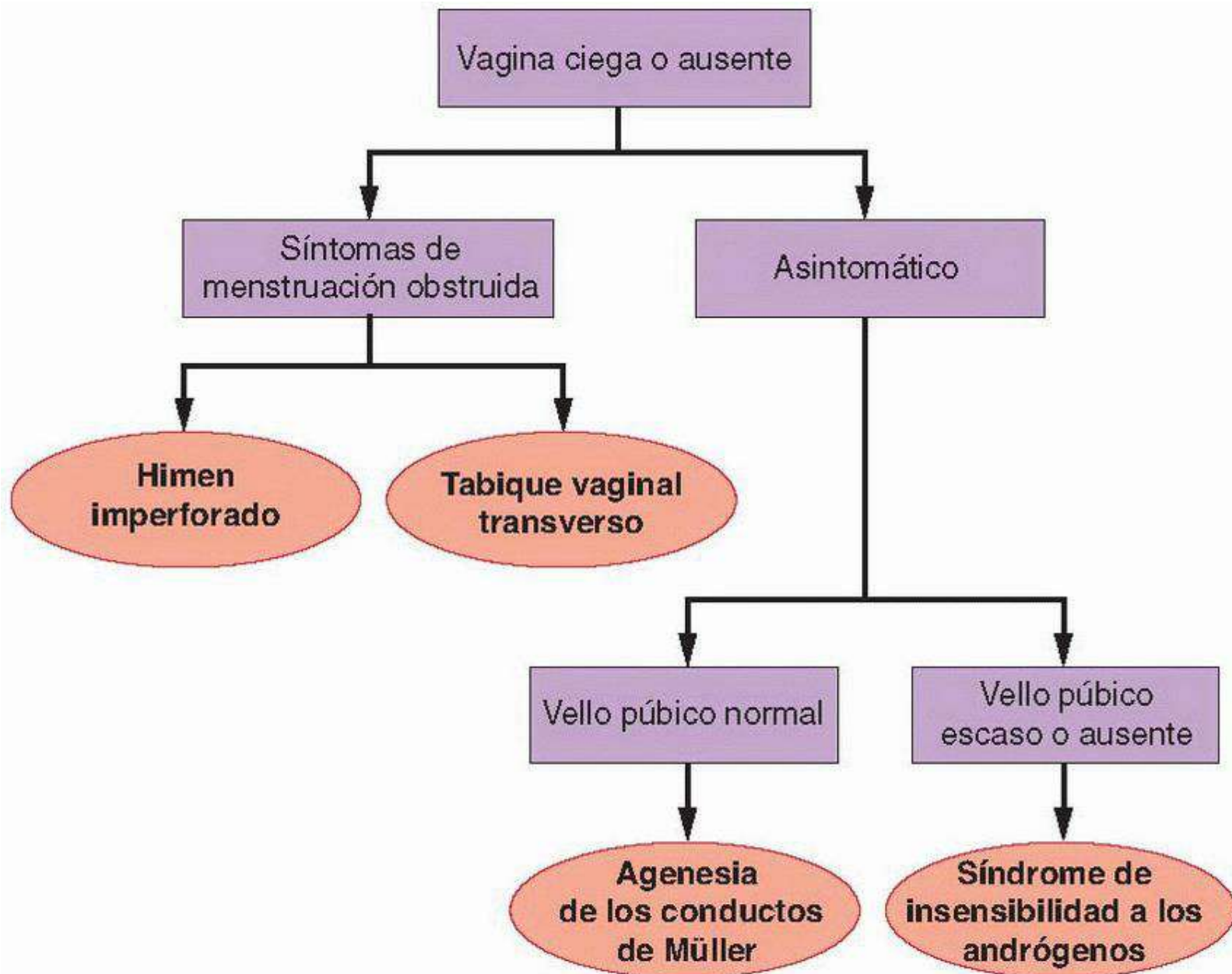
Anatomía genital anómala

La embriología del aparato genital femenino es compleja, pero por lo general está bien definida y se describe con detalle en el capítulo 4.

Resumido brevemente, el desarrollo embrionario implica la migración medial y la fusión en la línea media de los conductos de Müller (paramesonéfrico) para formar el útero, el cuello uterino y la parte superior de la vagina, y la fusión vertical de ellos para el desarrollo del sistema ductal con la invaginación del seno urogenital que forma la parte inferior de la vagina y el introito. Las anomalías del tracto de salida del aparato genital causadas por el desarrollo del conducto mülleriano incluyen la agenesia mülleriana/vaginal y el SIA; la presencia o ausencia de vello púbico permite distinguirlas. Entre las causadas por un fallo de la fusión vertical, se encuentran el himen imperforado y el tabique vaginal transverso o la atresia cervical. Aunque todas son infrecuentes y el médico puede tener poca o ninguna experiencia con las cuatro, cada una tiene características únicas y distintivas que, en la mayoría de los casos, apuntan hacia el diagnóstico correcto en el momento de la visita inicial. Sólo es necesaria una evaluación adicional limitada, descrita en una sección posterior de este capítulo, para establecer claramente el diagnóstico y planificar el tratamiento.

Anatomía genital normal

En las mujeres con amenorrea primaria o secundaria con la vagina no obstruida y el cuello uterino visible, la probabilidad de anomalías del aparato genital que afecten al tracto de salida es muy pequeña. Las únicas posibilidades a tener en cuenta son la estenosis vaginal y las adherencias intrauterinas (síndrome de Asherman), o alguna otra lesión del endometrio provocada por un traumatismo quirúrgico o una infección. Dado que estos trastornos son adquiridos, producen amenorreas secundarias que aparecen en un momento dado, por lo general relacionado estrechamente con el momento de la agresión previa. Ambas se analizan por separado y con detalle en una sección posterior de este capítulo dedicado a trastornos específicos del tracto de salida del aparato genital incluido el útero.



Evaluación de la función ovárica

En las mujeres con una anatomía normal del aparato genital y sin antecedentes importantes que sugieran la posibilidad de estenosis cervical o síndrome de Asherman, los trastornos del tracto de salida del aparato genital y el útero pueden excluirse, pero es necesario realizar una evaluación escalonada para determinar la causa de la amenorrea. A esa altura, la atención puede centrarse en el siguiente nivel del sistema reproductor, el ovario.

Las anomalías de la función ovárica constituyen la causa general más frecuente de amenorrea e incluyen una amplia variedad de trastornos que van desde una simple anovulación crónica, como ocurre en las mujeres con poliquistosis ovárica, obesidad, trastornos tiroideos e hiperprolactinemia, hasta la insuficiencia ovárica completa relacionada con anomalías cromosómicas u otros trastornos genéticos como premutaciones en el cromosoma X frágil (FMRI) y galactosemia, enfermedades autoinmunitarias, radiación o quimioterapia. Éstas y otras causas específicas de la insuficiencia ovárica y de los mecanismos involucrados se analizan ampliamente en una sección posterior de este capítulo. La atención está centrada aquí en la evaluación de la función ovárica, y en el diagnóstico y el tratamiento de los trastornos anovulatorios crónicos frecuentes.

La característica más notoria de la función ovárica es la producción de estrógenos. Lamentablemente, no se puede confiar en los síntomas y signos de la deficiencia de estrógenos para identificar una mujer en estado hipogonadal. ***La atrofia genitourinaria se produce sólo de forma gradual y habitualmente no se observa en mujeres jóvenes, aun cuando las concentraciones de estrógenos sean claramente bajas, y los síntomas vasomotores por lo general están ausentes en mujeres con disfunción hipotalámica.*** Otros métodos para evaluar la producción ovárica de estrógenos son la medición de la concentración sérica de estradiol y los «bioanálisis» basados en las observaciones clínicas de la cantidad y características del moco cervical, los resultados de una «prueba de estimulación con progestágenos» o la medición del grosor del endometrio mediante ecografía transvaginal. ***Aunque todos los métodos son útiles, cada uno tiene algún inconveniente y ninguno es definitivo, por lo que se recomienda realizar más de una medición.*** En general, la duración de la amenorrea y los antecedentes y características clínicos son más importantes y útiles para evaluar la función ovárica.

Concentración sérica de estradiol

La concentración sérica de estradiol es fácil de obtener, relativamente poco costosa y objetiva. Razonablemente, cabría esperar que las concentraciones de estrógenos sean generalmente normales cuando los ovarios también lo son y la amenorrea se debe a irregularidades leves o anovulación crónica, como se observa en las mujeres obesas o en las que presentan poliquistosis ovárica, y que fueran bajas en las que padecen insuficiencia ovárica, enfermedad hipofisaria o disfunción hipotalámica más grave, es probable que los niveles sean bajos. Lamentablemente, las concentraciones séricas de estradiol pueden fluctuar erráticamente en todos los trastornos y ser normales o bajas en un determinado día, y por lo tanto inducir a errores. Si una concentración de estradiol medida al azar es mayor que 40 pg/ml, aproximadamente, es un indicio claro de la presencia de folículos ováricos funcionales, pero esos valores también son frecuentes durante la perimenopausia prematura o normal, y se observan esporádicamente en casos de amenorrea hipotalámica. Si la concentración es baja, puede ser indicio de una insuficiencia ovárica, pero también es típica de mujeres con amenorrea hipotalámica y se observa también en casos menos graves de anovulación crónica y en las mujeres normales durante la fase folicular temprana.

Bioanálisis de la producción de estrógenos

La observación de ***moco cervical estrogénico***, claro, acuoso y relativamente abundante, sugiere un nivel de producción normal de estrógenos ováricos, pero su ausencia no puede interpretarse con certeza porque muchas mujeres normales muestran dicho moco sólo durante la fase folicular tardía del ciclo y cuando las concentraciones de estrógenos son relativamente altas, y a veces nunca.

La ***prueba de estimulación con progestágenos*** parte de la premisa de que el tratamiento con progesterona (p. ej., 10 mg diarios de acetato de medroxiprogesterona durante 5 a 7 días, o 200 mg de progesterona en solución oleosa por vía i.m.) induce la menstruación sólo en mujeres con concentraciones normales de estrógenos circulantes. ***Debe utilizarse un progestágeno puro porque es imposible deducir la cantidad de estrógenos endógenos a partir de la respuesta a un anticonceptivo oral que contiene estrógenos y progesterona.*** Se prefieren los progestágenos sintéticos más potentes, como el acetato de medroxiprogesterona, a la progesterona micronizada oral, que debe administrarse en dosis relativamente altas (p. ej., 300 mg diarios) para lograr una respuesta¹. Cuando la prueba es positiva (sangrado 2 a 7 días después de finalizado el tratamiento con progestágenos), la producción de estrógenos y la función ovárica son normales; si es negativa, la falta de interrupción de las pérdidas menstruales sugiere hipogonadismo. La metrorragia de privación escasa o en forma de manchas sugiere niveles mínimos de producción de estrógenos endógenos. No obstante, la relación global entre la metrorragia de privación y la concentración de estrógenos está lejos de ser perfecta; tanto los resultados falsos positivos (metrorragia de privación a pesar de los bajos niveles de producción de estrógenos), como los falsos negativos (ausencia de sangrado a pesar de la producción significativa de estrógenos) son relativamente frecuentes. Hasta un 40 % o un 50 % de las mujeres que sufren amenorrea relacionada con estrés, ejercicio físico, pérdida de peso, hiperprolactinemia, o insuficiencia ovárica, en quienes las

concentraciones de estrógenos generalmente son bajas, presentan metrorragia de privación^{2,3}. Hasta el 20 % de las mujeres amenorreicas con producción de estrógenos significativa no presentan metrorragia de privación⁴, en algunos casos porque el endometrio está deciduado por las altas concentraciones de andrógenos circulantes.

El **grosor del endometrio**, determinado mediante una ecografía transvaginal (el máximo de las 2 capas en el plano medio sagital), es una medida de la proliferación endometrial, que refleja el nivel de producción de estrógenos. El grosor endometrial se relaciona con la concentración sérica de estradiol y con la respuesta a la estimulación con progestágenos en mujeres con amenorrea. En un estudio en el que participaron 44 mujeres con amenorrea secundaria, el grosor del endometrio fue significativamente mayor en las 32 que presentaron metrorragia de privación ($10,3 \pm 4,1$ mm) que en las 12 que no la presentaron ($5 \pm 1,3$ mm); la concentración sérica de estradiol también fue significativamente mayor ($45,3 \pm 19,4$ frente a $18,6 \pm 8$ pg/ml), y un valor de 6 mm o mayor predijo metrorragias de privación con una precisión del 95 %². Es posible que esta medición actúe como indicador de la producción de estrógenos ováricos, con el beneficio adicional de que puede ayudar a identificar los casos de anovulación crónica con bajo riesgo de enfermedades asociadas como hiperplasia o cáncer.

Concentración sérica de FSH

La concentración sérica de FSH es otro indicador útil y evidente, aunque indirecto, de la función ovárica. Cuando es normal o baja, indica la presencia de folículos ováricos funcionales, característica que se observa en diversas enfermedades asociadas a la amenorrea, como la anovulación crónica (p. ej., poliquistosis ovárica), las enfermedades hipofisarias y la disfunción hipotalámica. **La elevada concentración sérica de FSH indica una disminución o insuficiencia folicular ovárica.** Las excepciones son poco frecuentes e incluyen mutaciones inactivantes que afectan a los receptores de FSH o LH, deficiencias enzimáticas (17 α -hidroxilasa, aromatasas) y tumores secretores de FSH funcional hipofisaria y ectópica. **Dado que las implicaciones clínicas de las concentraciones altas de FSH son graves, está justificada la repetición de una o más mediciones para confirmar el resultado.**

<i>Estado clínico</i>	<i>FSH sérica</i>	<i>LH sérica</i>
Mujer adulta normal	5 a 20 UI/l (pico en la mitad del ciclo ~ 2 veces el nivel basal en mujeres que ovulan)	5 a 20 UI/l (pico en la mitad del ciclo ~ 3 veces el nivel basal en mujeres que ovulan)
Estado hipogonadótropo: prepuberal, disfunción hipotalámica o hipofisaria	< 5 UI/l	< 5 UI/l
Estado hipergonadótropo: posmenopáusico, castrado o insuficiencia ovárica	> 20 UI/l	> 40 UI/l

Aunque a veces sea adecuado, por lo general no es necesario ni útil medir también la concentración sérica de LH porque las concentraciones de las dos gonadotropinas discurren en paralelo. La única excepción notable e importante en las mujeres con amenorrea, el aumento «monótopo» de la FSH que indica un estadio más avanzado de la insuficiencia folicular, puede detectarse mediante la medición de la FSH solamente. En mujeres con poliquistosis ovárica, se observa un moderado aumento de la concentración sérica de LH, pero éste no es un criterio para el diagnóstico y carece de relevancia clínica. La relación LH/FSH «invertida» (LH menor que FSH), como la que se observa en niñas prepúberes, sugiere pero no demuestra una disfunción hipotalámica. Durante el aumento de gonadotropinas que se produce en la mitad del ciclo ovulatorio, las concentraciones de LH aumentan más que las de FSH, pero esto tiene poca importancia en las mujeres con amenorrea. Hay otros trastornos en los que las concentraciones de las dos gonadotropinas difieren significativamente, pero son muy poco frecuentes e incluyen la secreción ectópica de gonadotropinas por tumores localizados fuera del aparato reproductor, deficiencias de una sola gonadotropina a causa de mutaciones en genes que codifican la subunidad β de la LH o de la FSH, y el adenoma gonadótropo funcional, muy poco común, que secreta cantidades clínicamente importantes de una gonadotropina (FSH) pero no de la otra.

Tradicionalmente se ha recomendado medir la concentración sérica de FSH sólo en los casos de hipogonadismo documentado (p. ej., un resultado negativo en la prueba de estimulación con progestágenos), como forma de distinguir entre las pacientes con insuficiencia gonadal y las que presentan trastornos hipotalámicos o hipofisarios causantes de la amenorrea. Sin embargo, la medición sistemática de

la FSH sérica en la evaluación de la amenorrea no es difícil de justificar porque ninguna de las mediciones de la producción de estrógenos ováricos disponibles es completamente fiable, por las razones que ya se han descrito. La FSH sérica contribuye a una evaluación clínica más segura de la función ovárica y ayuda a diferenciar a las pacientes con trastornos frecuentes y anovulación crónica de las que presentan hipogonadismo grave, que de otro modo puede pasar desapercibido y requiere evaluación, asesoramiento o tratamiento más específicos. Por ejemplo, cuando la evaluación sugiere niveles mínimos de producción de estrógenos (p. ej., valores de estradiol sérico de 30 a 40 pg/ml o sangrado escaso después de una estimulación con progestágenos), la concentración sérica baja de FSH puede identificar a las pacientes en las que está justificada una evaluación adicional para excluir enfermedades hipofisarias e hipotalámicas, como se describe a continuación. Por el contrario, si las concentraciones de producción de estrógenos son normales, la concentración moderadamente elevada de FSH (p. ej., 10 a 15 UI/l) puede indicar una reducida reserva ovárica en mujeres que, a pesar de su avanzada edad reproductora, aún pueden intentar el embarazo, y por lo tanto deben ser informadas cuanto antes de esta situación. Como sucede con otros valores de la función ovárica, la concentración sérica de FSH debe interpretarse cuidadosamente, en su contexto clínico, ya que puede fluctuar de forma impredecible, en particular durante los años previos a la menopausia, sin importar que ésta ocurra de forma prematura o a la edad habitual.

Anovulación crónica

Cuando el análisis indica sin ambigüedades que la producción de estrógenos ováricos y la concentración sérica de FSH son normales, se establece el diagnóstico de anovulación crónica. La hiperprolactinemia es una de las causas más frecuentes de anovulación y amenorrea y, aunque son menos frecuentes, también trastornos tiroideos que pueden identificarse y tratarse fácilmente. **Por lo tanto, en todas las mujeres con amenorrea se justifica la medición de las concentraciones séricas de prolactina y tirotropina (TSH).** Para aumentar la eficacia, se recomienda medir ambas al comienzo de la evaluación junto con las concentraciones séricas de FSH y estradiol. Si todos los valores son normales, no es necesario hacer ninguna otra evaluación.

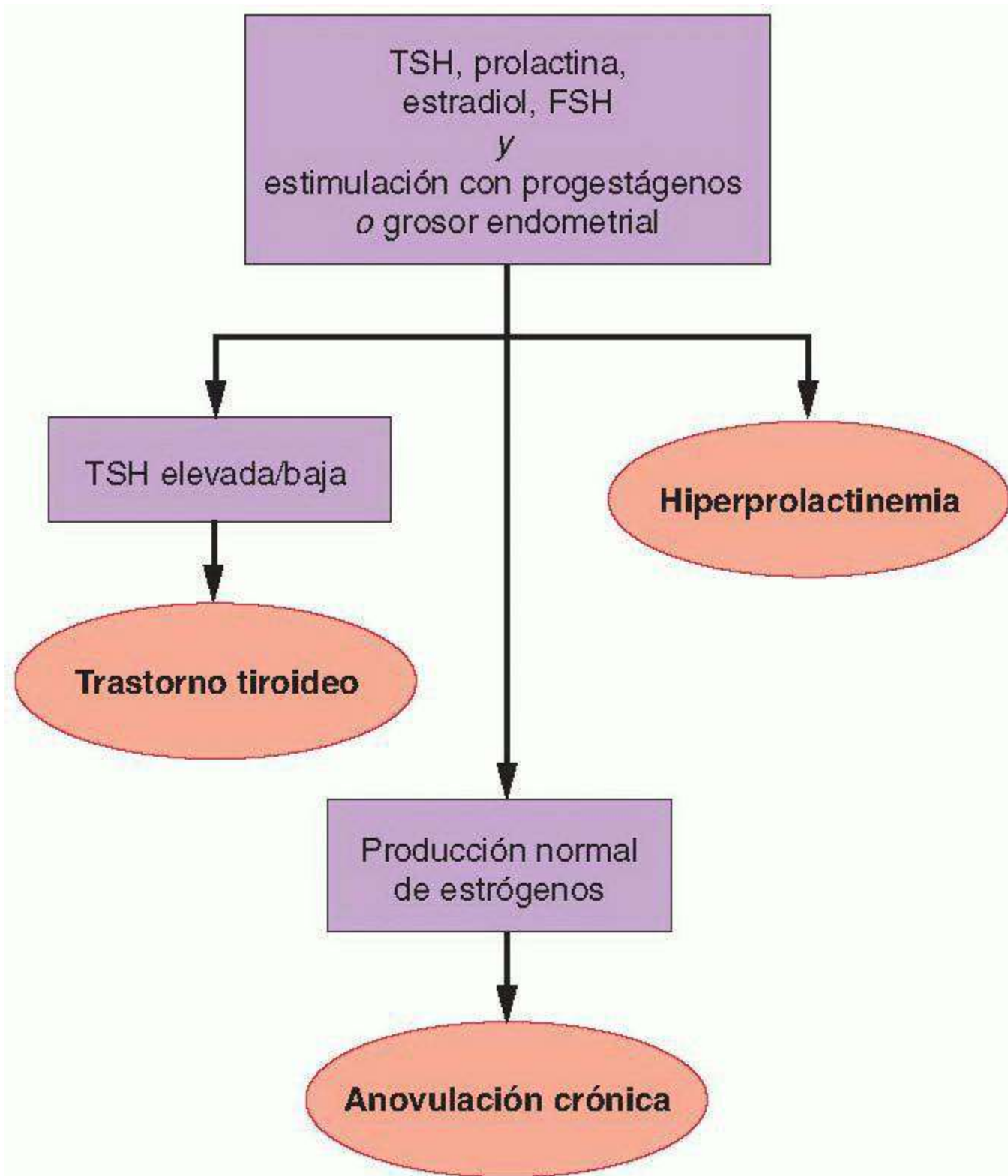
Además de los trastornos tiroideos y de la prolactina, otras causas frecuentes y probables de la anovulación crónica son la poliquistosis ovárica, la obesidad, el estrés o el esfuerzo físico, y la edad reproductora avanzada. En todos los casos, salvo el último, la anovulación puede atribuirse a un eje hipotálamo-hipófiso-ovárico disfuncional en el que la secreción de gonadotropinas es suficiente para estimular el desarrollo folicular y la producción de estrógenos, pero el sistema carece de la coordinación necesaria para lograr la ovulación. Las mujeres con poliquistosis ovárica clásica suelen reconocerse fácilmente porque muestran también signos de hiperandrogenismo, a diferencia de la mayoría que presenta anovulación crónica vinculada exclusivamente al aumento de peso y la obesidad; la fisiopatología de los dos trastornos es compleja y se analiza extensamente en el capítulo 12 y en el capítulo 19. El hirsutismo intenso o los signos de virilización justifican una evaluación específica adicional para excluir deficiencias enzimáticas, tumores secretores de andrógenos y el síndrome de Cushing, tal como se describe en el capítulo 13. El diagnóstico de anovulación asociada a estrés emocional, nutricional o físico se realiza por exclusión, pero a veces puede vislumbrarse por la anamnesis y la exploración física. El tratamiento de la anovulación crónica asociada a trastornos tiroideos e hiperprolactinemia se resume aquí.

Trastornos tiroideos

Actualmente, se utiliza un análisis novedoso y ultrasensible para medir la TSH que permite detectar el hipotiroidismo primario (niveles elevados de TSH) y el hipertiroidismo primario (bajas concentraciones de TSH); ambos pueden causar anovulación crónica y amenorrea. Aunque sólo algunas pacientes con amenorrea tendrán un trastorno tiroideo clínicamente evidente, su exclusión y tratamiento son tan simples que se justifica la medición sistemática de la TSH; por lo general, el restablecimiento de los niveles normales de hormona tiroidea provoca el retorno de ciclos ovulatorios. Cualquier valor irregular de TSH debe confirmarse y acompañarse de mediciones de tiroxina sérica (tetrayodotironina; T4, o T4 libre) para definir mejor la naturaleza y el grado del trastorno tiroideo. La TSH elevada con una concentración de T4 libre normal indica un hipotiroidismo subclínico, un estado compensado en el que se mantienen niveles normales de T4, pero sólo a costa de niveles más altos de estimulación hipofisaria. **Aunque la observación y las evaluaciones periódicas son razonables en pacientes con hipotiroidismo subclínico, ya que no todas presentarán hipotiroidismo franco, el tratamiento se justifica en las que sufren disfunción menstrual o esterilidad.** Cuando las concentraciones de TSH son bajas pero las de T4 libre son normales, se recomienda medir la triyodotironina (T3) sérica; una concentración elevada de T3 puede identificar un hipertiroidismo por lo demás indetectable. Cuando la T3 también está alterada, se trata probablemente de un hipertiroidismo subclínico que debe seguirse cuidadosamente. En pocas ocasiones, las concentraciones bajas de TSH y T4 libre sugieren un hipotiroidismo secundario de origen hipofisario que requiere una evaluación adicional para determinar su causa y evaluar si otras funciones hipofisarias están afectadas.

Algunas mujeres con hipotiroidismo presentan hiperprolactinemia secundaria e incluso galactorrea. La probabilidad de hiperprolactinemia aumenta con la duración del hipotiroidismo; la galactorrea es más frecuente en mujeres jóvenes con concentraciones altas de prolactina⁵. Es probable que el mecanismo implique la disminución gradual de la dopamina hipotalámica (el factor putativo inhibidor de la prolactina) y la constante estimulación de las células lactótropas hipofisarias por tiro liberina (TRH), que pueden causar la hipertrofia o hiperplasia hipofisaria y en algunas ocasiones hasta el aumento de tamaño o la erosión de la silla turca^{6,7}. Aunque los niveles hormonales se normalizan rápidamente con el tratamiento adecuado, la desaparición de las secreciones mamarias en las pacientes con galactorrea es

gradual y puede tardar varios meses. Las pacientes con hipotiroidismo primario e hiperprolactinemia pueden presentar amenorrea primaria o secundaria⁸.



Herramientas de imágenes

Hiperprolactinemia

La hiperprolactinemia es una de las causas más comunes de amenorrea secundaria y, si aparece antes de la menarquia, puede causar también retraso de la pubertad y amenorrea primaria. **Por lo tanto, está justificada la medición de la concentración sérica de la prolactina en todas las mujeres con amenorrea.** Una medición aleatoria normal (<15 a 20 ng/ml en la mayoría de los laboratorios clínicos) descarta la hiperprolactinemia. Las concentraciones de prolactina son bastante estables durante el día, pero pueden aumentar transitoriamente durante el sueño, el ejercicio, la estimulación mamaria y las comidas. **Para evitar los estudios de imágenes,**

innecesarios y costosos, antes de diagnosticar una hiperprolactinemia es mejor repetir y confirmar los valores ligeramente elevados de prolactina (20 a 40 ng/ml).

El mecanismo por el cual la hiperprolactinemia da lugar a anovulación y amenorrea está relacionado con la interrupción o inhibición de la secreción pulsátil normal de GnRH por el hipotálamo, que produce niveles ineficaces o francamente bajos de secreción de gonadotropinas. Puede ser que las concentraciones más altas de prolactina circulante estimulen un aumento generalizado de la actividad neuronal dopaminérgica hipotalámica, con el objetivo de suprimir la secreción de prolactina pero inhibiendo también a las neuronas GnRH. En cualquier caso, el resultado final es la anovulación o un hipogonadismo hipogonadótropo incluso más pronunciado, según el grado de inhibición de la secreción de gonadotropina. La hiperprolactinemia leve (20 a 50 ng/ml) puede causar solamente una fase lútea corta, producto del escaso desarrollo folicular preovulatorio^{9,10}. La hiperprolactinemia moderada (50 a 100 ng/ml) a menudo causa oligomenorrea o amenorrea, mientras que las concentraciones muy altas de prolactina (>100 ng/ml) típicamente producen hipogonadismo con bajas concentraciones de estrógenos y todas sus consecuencias clínicas (p. ej., atrofia genitourinaria, osteopenia)^{11,12}.

Los síntomas o la detección de la galactorrea no permiten determinar con certeza si la hiperprolactinemia es la causante de la amenorrea. Sólo un tercio aproximadamente de las mujeres con hiperprolactinemia presenta galactorrea, probablemente porque la producción de leche mamaria requiere estrógenos y la hiperprolactinemia suele causar anovulación o un hipogonadismo hipogonadótropo secundario más grave y bajas concentraciones de estrógenos circulantes. La heterogeneidad estructural de la prolactina ofrece otra posible explicación, al circular de varias formas con diferente bioactividad (manifestada por la presencia de galactorrea) e inmunoactividad (reconocimiento mediante inmunoanálisis)¹³⁻¹⁵. La forma predominante (80-95%) es monomérica (peso molecular 23 kDa), biológicamente más activa que las formas glucosiladas de mayor tamaño que pueden combinarse para formar dímeros o trímeros («prolactina grande», 50 a 60 kDa) y otras variedades incluso mayores (macroprolactina, >100 kDa), que se producen por la agregación de moléculas de prolactina más pequeñas ligadas con inmunoglobulinas¹⁶. Las formas moleculares de mayor tamaño son sin duda más lentas, predominan en mujeres con hiperprolactinemia con menstruación normal y causan galactorrea mínima sólo en algunos casos¹⁷. Si se sospecha la presencia de macroprolactinemia, el diagnóstico puede confirmarse pidiendo al laboratorio que trate previamente el suero de la paciente con polietilenglicol para precipitar la macroprolactina antes de realizar la medición¹⁸. En las mujeres con concentraciones de prolactina ligeramente elevadas, el diagnóstico de macroprolactinemia evita los estudios por imagen innecesarios y costosos destinados a descartar lesiones por tumores hipofisarios o hipotalámicos.

La hiperprolactinemia tiene numerosas causas que se analizan con detalle en el capítulo dedicado a la mama (cap. 16) y que se resumen brevemente aquí¹⁹. La hiperprolactinemia puede deberse a hipotiroidismo, adenomas hipofisarios secretores de prolactina, y otras masas tumorales en la hipófisis o el hipotálamo que pueden comprimir el tallo hipofisario e interrumpir la liberación de dopamina. Diversos fármacos que disminuyen las concentraciones de dopamina o inhiben la acción de ésta, como las anfetaminas, benzodiazepinas, butirofenonas, metoclopramida, metildopa, opiáceos, fenotiazinas, reserpina y antidepresivos tricíclicos, pueden causar hiperprolactinemia. La cirugía de mama o de la pared torácica, las lesiones en la columna cervical o el herpes zóster (que afecte al dermatoma que incluye la mama) pueden activar la vía neurosensible aferente que estimula la secreción de prolactina de un modo similar a la succión. La insuficiencia renal y la macroprolactinemia pueden causar hiperprolactinemia debido a la disminución del aclaramiento. En pocas ocasiones, la hiperprolactinemia puede ser el resultado de la secreción ectópica de prolactina por el tejido hipofisario de la faringe, por carcinomas broncogénicos y de células renales, o por un gonadoblastoma o prolactinoma que pueden aparecer en teratomas ováricos benignos o malignos²⁰⁻²⁴. Todas las posibles causas deben considerarse y excluirse mediante una cuidadosa revisión de los antecedentes, para eliminar la mayoría de las posibilidades. Si la causa puede atribuirse razonablemente a un medicamento, se debe considerar su interrupción o el uso de un fármaco alternativo, previa consulta con el médico que lo prescribió. Cuando esto no es posible, es necesario hacer una evaluación adicional para excluir lesiones a causa de tumores hipofisarios o hipotalámicos.

Las mujeres con amenorrea o hiperprolactinemia no atribuibles a medicamentos u otras causas específicas deben someterse a una evaluación adicional mediante estudios de diagnóstico por imagen para excluir tumores hipofisarios o hipotalámicos (v. «Evaluación de la función hipofisaria», más adelante). Los adenomas hipofisarios y su tratamiento se analizan en detalle en una sección posterior de este capítulo dedicada específicamente a las causas hipofisarias de la amenorrea. Este análisis se limita al tratamiento de la hiperprolactinemia no asociada a ninguna anomalía demostrable en la silla turca.

En la gran mayoría de las mujeres con hiperprolactinemia, el tratamiento con un agonista de la dopamina restablece la función ovulatoria y la menstruación en algunas semanas. Aunque en las pacientes con galactorrea la cantidad de secreciones mamarias disminuye significativamente durante el mismo intervalo de tiempo, la desaparición completa lleva mucho más tiempo²⁵. La bromocriptina y la cabergolina son muy eficaces. Dado que la bromocriptina tiene una semivida relativamente corta, debe administrarse diariamente (antes de acostarse) o dos veces al día; con frecuencia produce efectos secundarios gastrointestinales, como náuseas. La cabergolina es un agonista dopaminérgico selectivo de los receptores de tipo 2 que tiene menos efectos secundarios, mayor potencia y acción más prolongada, por lo que se administra con menos frecuencia (dos veces por semana); puede ser eficaz en pacientes que no toleran o

responden a la bromocriptina^{26,27}. Sin embargo, la cabergolina se ha vinculado a la cardiopatía valvular hipertrófica cuando se usa en dosis elevadas (> 3 mg diarios), como en los pacientes con enfermedad de Parkinson; se sospecha que el mecanismo de esta acción es la estimulación mitógena de las células de la válvula, normalmente inactivas, mediante la activación de los receptores de la serotonina^{28,29}. Aunque las dosis necesarias para el tratamiento eficaz de la hiperprolactinemia son mucho menores, el uso de dosis relativamente bajas a largo plazo puede aumentar el riesgo de cardiopatía valvular^{30,31}. En consecuencia, la cabergolina debe usarse en la dosis mínima necesaria para normalizar las concentraciones séricas de prolactina y, cuando los valores se mantienen durante 2 años o más, debe intentarse la interrupción del tratamiento³². La dosis del agonista de la dopamina debe ajustarse según la respuesta, comenzando con una dosis baja y aumentándola gradualmente, según sea necesario, hasta normalizar las concentraciones de prolactina. En las pacientes que no toleran el tratamiento oral, la administración vaginal es eficaz y se asocia a menos efectos secundarios^{33,34}. Ambos medicamentos pueden usarse en mujeres que planean concebir dado que aparentemente son seguros al comienzo del embarazo^{35,36}.

Lamentablemente, la amenorrea y la galactorrea con frecuencia recidivan al cabo de pocas semanas de la interrupción del tratamiento con el agonista de la dopamina y, por lo tanto, la mayoría de las pacientes necesitan tratamiento a largo plazo. Esta es la mejor opción cuando el objetivo es inducir la ovulación y el embarazo, o bien eliminar la galactorrea problemática. Sin embargo, cuando estos motivos no cuentan, los tratamientos alternativos merecen cuidadosa consideración. ***Aunque el tratamiento con un agonista de la dopamina es sin duda la opción lógica, no es la única ni necesariamente la mejor para todas las mujeres con hiperprolactinemia y amenorrea. Es importante recordar que el tratamiento debe estar dirigido a la paciente y no a la concentración de prolactina.*** La hiperprolactinemia en sí misma no plantea riesgos para la salud. En las mujeres que no están en riesgo de un embarazo no deseado, el tratamiento cíclico con progestágenos puede evitar las consecuencias clínicas de la exposición prolongada a los estrógenos, siempre que no haya un hipogonadismo franco; en las que presentan ciclos fisiológicos o reciben tratamiento combinado con estrógenos y progesterona, el tratamiento evita las consecuencias de la deficiencia permanente de estrógenos. Cuando es necesaria la anticoncepción, el tratamiento con una dosis baja de anticonceptivos orales logra los mismos objetivos. Anteriormente, el tratamiento con estrógenos exógenos se consideraba contraindicado para casos de hiperprolactinemia, por el temor de que dichos estrógenos pudieran agravar la fisiopatología subyacente o promover el crecimiento de un tumor hipofisario, pero la experiencia ha demostrado que el tratamiento y los anticonceptivos hormonales no plantean dichos riesgos^{37,38}. Cuando el fármaco no puede interrumpirse ni sustituirse por otro, estos mismos tratamientos son útiles para las mujeres con hiperprolactinemia e hipogonadismo de origen farmacológico. En estos casos, es mejor evitar los agonistas de la dopamina, ya que pueden contrarrestar o interferir con las propiedades antagonistas de la dopamina del tratamiento principal.

Tratamiento general

Todas las pacientes con anovulación crónica necesitan el tratamiento que, con la evaluación limitada descrita aquí, puede iniciarse de inmediato. Los médicos son plenamente conscientes de que un endometrio normal puede desarrollar hiperplasia, atipia y cáncer en un intervalo de tiempo relativamente corto. Sin embargo, con demasiada frecuencia consideran que el problema sólo reviste importancia en mujeres de edad avanzada.

El factor crítico no es la edad, sino el intervalo de exposición a la estimulación estrogénica no contrarrestada. Las mujeres jóvenes que no ovulan durante largos períodos pueden, y de hecho ocurre, sufrir cáncer endometrial³⁹⁻⁴². Aunque la obtención de muestras endometriales no se recomienda para todas las mujeres con anovulación crónica, esta posibilidad debe considerarse seriamente en todos los casos con riesgo elevado de enfermedades endometriales. Las mujeres obesas o con poliquistosis ovárica son las candidatas más probables porque la obesidad, la hiperinsulinemia y el hiperandrogenismo son factores de riesgo conocidos para la neoplasia endometrial^{43,44}. El cribado por el grosor del endometrio tiene generalmente poco valor predictivo positivo para la detección de trastornos endometriales, pero puede ser útil para identificar a las mujeres con muy bajo riesgo en las que no es necesario realizar biopsias.

No se han llevado a cabo estudios que relacionen el grosor y la histología del endometrio en mujeres premenopáusicas con amenorrea. Sin embargo, en las mujeres premenopáusicas con sangrado uterino anómalo no se hallaron trastornos graves cuando el grosor era > 8 mm⁴⁵; en las mujeres posmenopáusicas asintomáticas, un grosor de menos de 5 a 6 mm tuvo un valor predictivo negativo mayor del 99% para las enfermedades endometriales^{46,47}. Aunque algunos estudios han sugerido que las mujeres amenorreicas también pueden tener un riesgo mayor de cáncer de mama⁴⁸, el peso de los datos disponibles sugiere una asociación inversa entre el riesgo de cáncer de mama y la anovulación crónica (se analiza en el cap. 16)⁴⁹.

Las mujeres con anovulación crónica necesitan, al menos, tratamientos periódicos con un progestágeno para inducir menstruaciones predecibles y protegerlas frente al riesgo de una enfermedad endometrial. Por ejemplo, pueden administrarse 5 mg a 10 mg diarios de acetato de medroxiprogesterona durante los primeros 12 a 14 días de cada mes o en meses alternos; la experiencia con diferentes regímenes de tratamientos hormonales ha demostrado que el tratamiento es necesario durante más de 10 días para contrarrestar

eficazmente los efectos estimulantes de crecimiento de la exposición continua a estrógenos.

Es importante señalar que un tratamiento cíclico con un progestágeno, en dosis fisiológicas, no cambia el ritmo intrínseco del eje HHO y no evitará una ovulación esporádica. Por lo tanto si la menstruación no se presenta en el tiempo previsto, debe considerarse y descartarse la presencia de un embarazo. La ausencia de sangrado después de un ciclo de tratamiento con progestágenos también puede indicar que la producción de estrógenos ha disminuido a niveles extremadamente bajos, lo que señala la necesidad de una evaluación adicional, como se describe en la sección siguiente. Cuando es necesario que la anticoncepción sea segura, el tratamiento cíclico con una dosis baja de anticonceptivos orales o la colocación de un anillo anticonceptivo vaginal es la mejor opción. No hay datos que indiquen que los anticonceptivos hormonales tengan algún efecto, positivo o negativo, sobre los ciclos menstruales después de interrumpir el tratamiento.

Cuando una mujer con anovulación crónica desea un embarazo, el tratamiento debe tratar de inducir ciclos ovulatorios normales. Los métodos para inducir la ovulación se describen con detalle en el capítulo 31. Para las mujeres con trastornos tiroideos, lo indicado es un tratamiento específico para restablecer la función tiroidea normal. Para las que sufren hiperprolactinemia, un agonista de la dopamina es el tratamiento de elección. La mayoría de las mujeres que no presentan estos trastornos responderá al tratamiento con citrato de clomifeno; la estimulación con gonadotropina exógena se reserva para las que no responden.

Insuficiencia ovárica

Cuando la evaluación indica sin lugar a dudas una escasa producción de estrógenos ováricos y una concentración sérica de FSH sistemáticamente elevada, se establece el diagnóstico de insuficiencia ovárica. Aunque en la mayoría de los casos la causa es el agotamiento folicular prematuro, lo indicado es una evaluación específica adicional para descartar la presencia de anomalías cromosómicas, otros tipos de anomalías genéticas y enfermedades autoinmunitarias que pueden tener importantes y posibles implicaciones para la salud de la paciente y de otros integrantes de la familia. Los elementos y el objetivo de la ampliación de la evaluación diagnóstica se resumen aquí. Las causas conocidas de la insuficiencia ovárica y de otros trastornos que merecen consideración especial y exclusión se exponen más ampliamente en una sección posterior de este capítulo.

Cariotipo

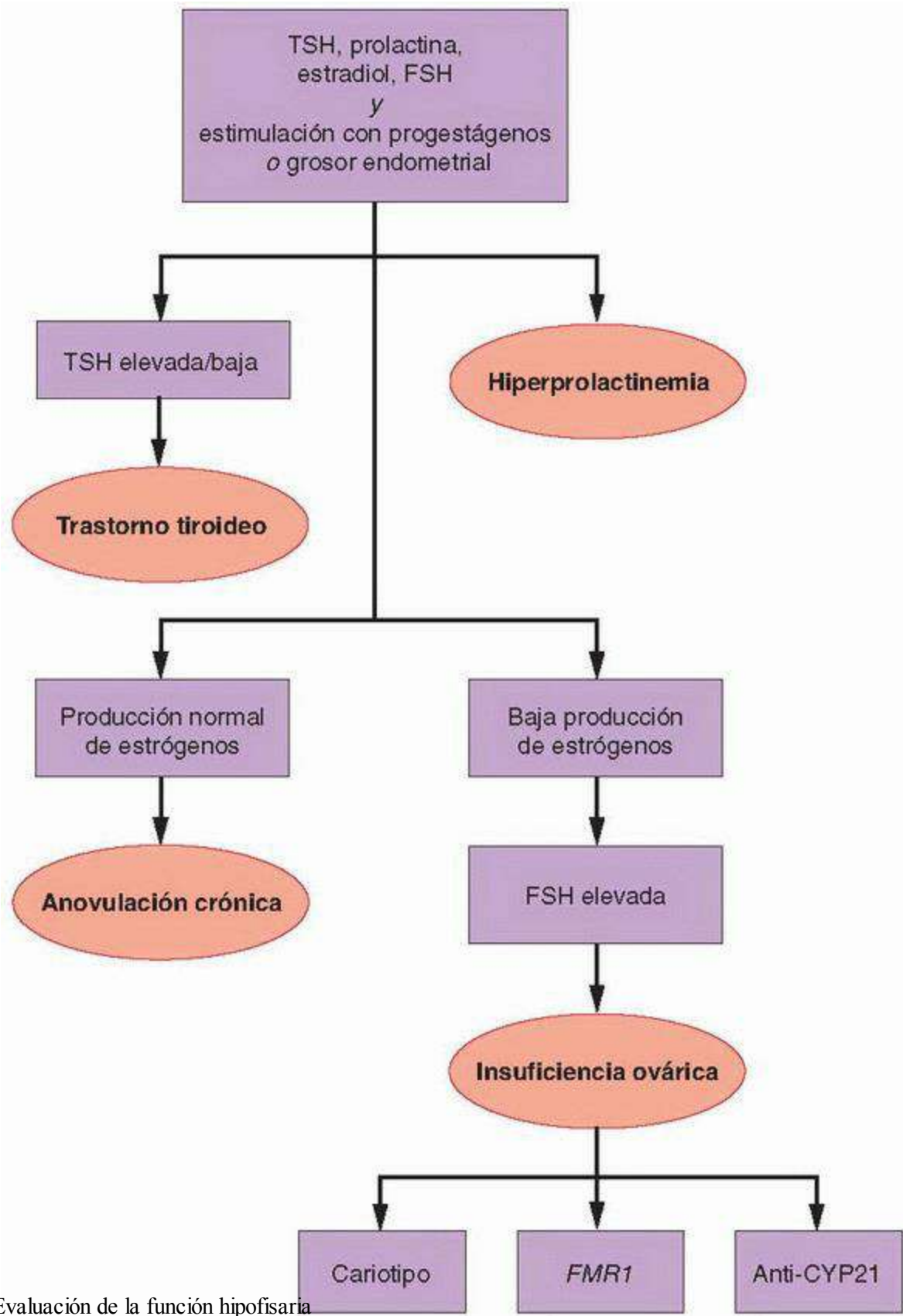
En todas las pacientes menores de 30 años diagnosticadas de insuficiencia ovárica, debe obtenerse un cariotipo para excluir translocaciones, deleciones y mosaicismo cromosómicos que podrían ofrecer una explicación obvia. El cariotipo también identifica a aquellas que poseen un cromosoma Y en las que conviene realizar una gonadectomía debido al riesgo significativo de evolución maligna en los elementos testiculares ocultos (20-30%). Los signos de virilización no pueden identificar con certeza al subgrupo de mujeres en riesgo porque muchas de las que poseen el cromosoma Y no muestran signos de exceso de producción de andrógenos. En las mujeres de más de 30 años, la insuficiencia ovárica puede considerarse razonablemente una menopausia prematura. La obtención del cariotipo después de esa edad es innecesaria porque la mayoría de los tumores en las pacientes con un cromosoma Y aparecen antes de los 20 años y prácticamente todos antes de los 30^{50,51}. A partir de esa edad, la obtención del cariotipo está justificada en las mujeres de baja estatura o con antecedentes familiares de menopausia prematura, a fin de poder excluir deleciones y translocaciones del cromosoma X que puedan afectar a otros integrantes de la familia⁵²⁻⁵⁵. Por otra parte, una ecografía pélvica puede excluir algún tumor poco frecuente que no se ha reconocido previamente.

Premutaciones en el cromosoma X frágil

El síndrome del cromosoma X frágil (FXS) es la causa hereditaria más frecuente de retraso mental y autismo, y deriva de la expansión anómala de la secuencia de repetición inestable de un trinucleótido (CGG) en el gen *FMR1* (retraso mental asociado al cromosoma X frágil), localizado en el brazo largo del cromosoma X (Xq27.3). Este gen normalmente contiene alrededor de 30 repeticiones del trinucleótido CGG, pero en las personas con síndrome de cromosoma X frágil, esta cantidad excede las 200 repeticiones. Existen datos convincentes que demuestran una asociación entre la insuficiencia ovárica prematura (IOP) y las «premutaciones» en el cromosoma X frágil, que se caracterizan por 55 a 200 repeticiones CGG. Aunque la mutación completa silencia al gen *FMR1* y da lugar a una producción escasa o nula del correspondiente ARNm o de la proteína elaborada a partir de él (FMRP), la insuficiencia ovárica prematura asociada a premutaciones puede reflejar una ganancia de la función tóxica del *FMR* ARNm⁵⁶. Las mujeres con premutaciones muestran a menudo signos endocrinos de envejecimiento ovárico prematuro, y hasta un tercio presenta menopausia prematura. La prevalencia de las premutaciones es de un 14 % en mujeres con familiares que sufren IOP, y del 1 % al 7 % en casos esporádicos del trastorno^{56,57}.

Por lo tanto, deben recomendarse a las mujeres con IOP las pruebas para la detección de premutaciones de *FMR1*⁵⁸. Las mujeres portadoras de premutaciones en el cromosoma X frágil (y los hijos o hermanos también afectados) tienen el riesgo de que sus hijos sufran el síndrome del cromosoma X frágil, porque la longitud de la secuencia repetida CGG es inestable y puede expandirse hasta una mutación completa cuando pasa de la madre al hijo. La herencia y las implicaciones de las premutaciones son complejas, de modo que las mujeres afectadas deben recibir asesoramiento formal sobre trastornos genéticos.

En ocasiones, la insuficiencia ovárica puede ser consecuencia de una enfermedad autoinmunitaria⁵⁹. La enfermedad de Addison (insuficiencia corticosuprarrenal autoinmunitaria) es la que presenta una asociación más sólida con la insuficiencia ovárica prematura; la presencia de autoanticuerpos anticélulas productoras de corticoesteroides y la observación de un infiltrado linfocítico en los ovarios de las personas afectadas sugiere ese mecanismo (ovaritis autoinmunitaria)⁶⁰. La prevalencia de otras enfermedades autoinmunitarias (p. ej., autoinmunidad tiroidea, diabetes de tipo 1, miastenia grave) es más alta en las mujeres con IOP que en la población general, pero no existen pruebas directas o convincentes que indiquen una relación causa-efecto. La insuficiencia ovárica autoinmunitaria suele presentarse como parte de un síndrome poliendocrino autoinmunitario específico, que incluye insuficiencia corticosuprarrenal. Sin embargo, dado que la IOP puede preceder en varios años a la aparición de insuficiencia suprarrenal, es posible que no se reconozca una causa autoinmunitaria al hacer el diagnóstico inicial de IOP⁵⁹. En las mujeres que la sufren, debe comprobarse la presencia de anticuerpos antipararrenales (que se demuestra más fácilmente por la presencia de anticuerpos anti enzima 21-hidroxilasa, CYP21), y de anticuerpos antitiroideos (anticuerpos antiperoxidasa tiroidea y antitiroglobulina). ***La presencia de anticuerpos antipararrenales apunta firmemente hacia la ovaritis autoinmunitaria como la causa de insuficiencia ovárica prematura, y permite identificar a las mujeres que deben evaluarse y seguirse cuidadosamente para descartar una insuficiencia suprarrenal. La presencia de anticuerpos antitiroideos no demuestra la existencia de insuficiencia ovárica autoinmunitaria, pero identifica a las mujeres en situación de riesgo de sufrir trastornos tiroideos autoinmunitarios.*** El cribado sistemático para otros trastornos endocrinos autoinmunitarios es innecesario, y puede reservarse para quienes presentan indicaciones clínicas⁶¹.



Evaluación de la función hipofisaria
Herramientas de imágenes

La relación de retroalimentación normal entre la producción de estrógenos ováricos y la secreción de gonadotropina hipofisaria establece que los niveles bajos de estrógenos deben causar un aumento compensador de la liberación de FSH para estimular el desarrollo folicular ovárico y la secreción de estrógenos, tal como lo hacen en la fase folicular inicial del ciclo normal. Cuando la producción de estrógenos es anormalmente baja, una concentración sérica baja de FSH (< 5 UI/l) indica que la causa es una secreción inadecuada o ineficaz de gonadotropina, y que incluso los mecanismos de retroalimentación central básicos en el eje HHO no están funcionando. **Cuando las concentraciones de estrógenos son claramente bajas, una concentración sérica de FSH en el intervalo normal bajo (5-10 UI/l) tiene la misma interpretación e implicación clínica**, por dos razones. En primer lugar, porque la concentración de FSH debe ser alta cuando la producción de estrógenos es notoriamente baja; incluso un valor «normal» es, de hecho, atípicamente bajo en dicho contexto clínico. Segundo, aunque la medición de la concentración de FSH inmunorreactiva sea normal, la concentración de FSH biológicamente

activa claramente no lo es, porque si lo fuera, el crecimiento folicular y la producción de estrógenos debería mantenerse.

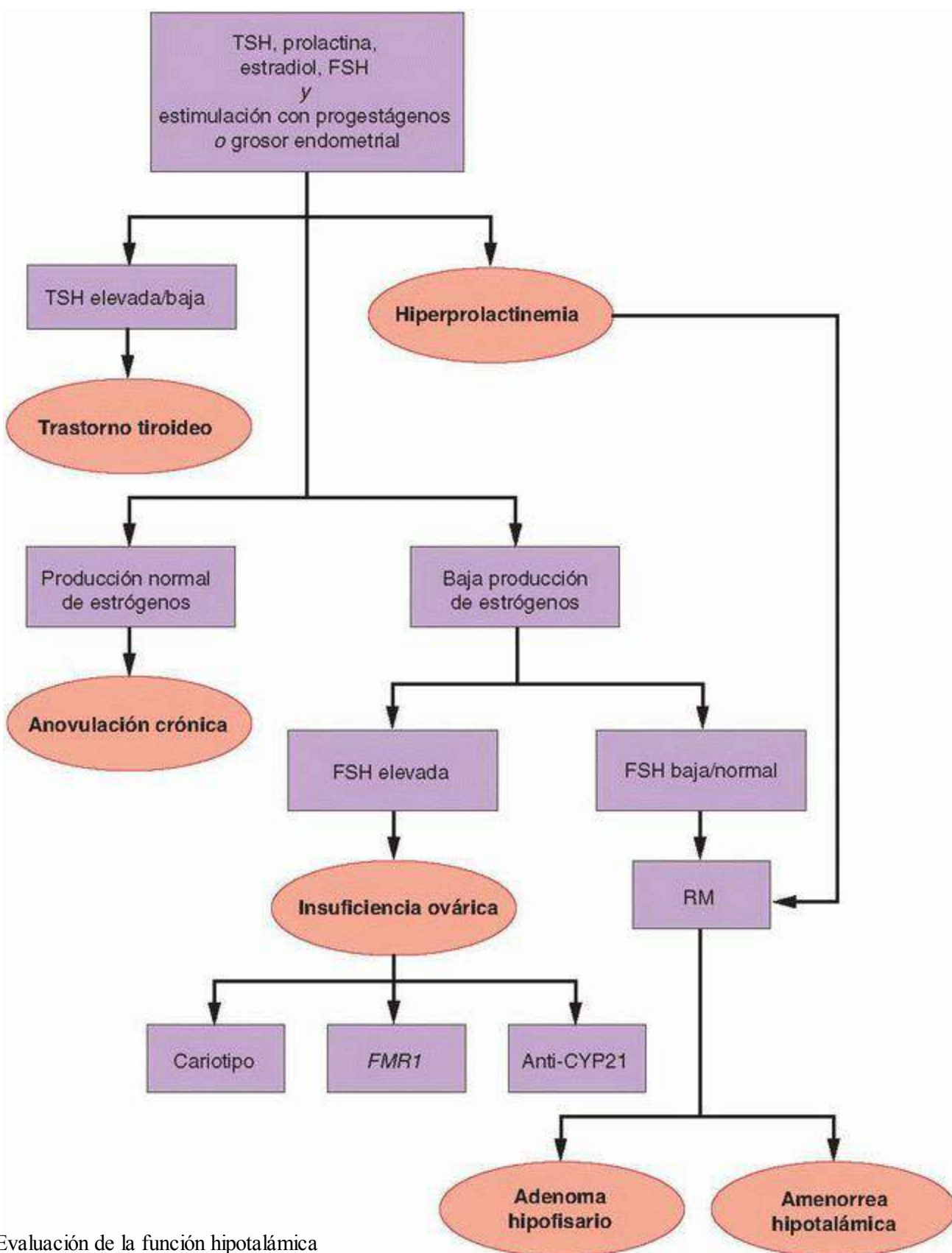
La actividad biológica de las hormonas glucoproteicas varía con su fracción hidrocarbonada (comentada en el cap. 2), y hay datos que indican que las mujeres con hipogonadismo hipogonadótropo pueden secretar gonadotropinas con patrones de glucosilación alterados y reducida actividad biológica⁶². De hecho, la mayoría de las mujeres con hipogonadismo hipogonadótropo tienen concentraciones séricas normales de gonadotropinas; las concentraciones extremadamente bajas o indetectables de gonadotropinas se observan típicamente en las que presentan tumores hipofisarios de gran tamaño o en pacientes con anorexia nerviosa.

Estudios por imágenes

Cuando no hay una explicación clara para el hipogonadismo hipogonadótropo (p. ej., estrés físico, nutricional o emocional) o para la hiperprolactinemia (p. ej., fármacos), se recomienda una evaluación adicional mediante imágenes para excluir tumores y ayudar a distinguir entre causas hipofisarias e hipotalámicas. El método preferido es la RM (con gadolinio como material de contraste), por su mayor precisión y sensibilidad con respecto a otras técnicas de diagnóstico por la imagen para detectar anomalías en las proximidades de la silla turca⁶³. La RM puede mostrar el quiasma óptico cercano y también detectar sangre, lo que permite distinguir hemorragias y anomalías vasculares de otras lesiones tumorales de la silla turca. La mayoría de estas lesiones son adenomas hipofisarios, que constituyen el 10% de todas las neoplasias intracraneales. Otras lesiones menos habituales en la silla turca o en sus proximidades son: tumores benignos (craneofaringioma, hamartoma, meningioma), hiperplasias hipofisarias (hiperplasia tirótropa o gonadótropa causadas por hipotiroidismo primario o insuficiencia gonadal, ambos de larga duración), tumores malignos (de células germinativas, sarcoma, cordoma, carcinoma, linfoma), metástasis (pulmón, mama), quistes (hendidura de Rathke, quiste aracnoideo, quiste dermoide), abscesos hipofisarios, hipofisitis linfocítica, sarcoidosis, tuberculosis y fístula arteriovenosa cartotídea.

Aunque las lesiones tumorales constituyen la anomalía más fácil de descartar, hay otras posibilidades poco frecuentes, como el síndrome de Sheehan (infarto de la hipófisis por hipotensión asociada a hemorragia posparto), la hemosiderosis infiltrante relacionada con transfusiones frecuentes o hemocromatosis hereditaria, las lesiones cerebrales traumáticas⁶⁴ y las mutaciones en el receptor de GnRH⁶⁵.

Si no existe una lesión tumoral demostrable en la región de la silla turca ni antecedentes importantes que sugieran otra causa específica para la lesión hipofisaria, no hay necesidad de realizar más pruebas funcionales hipofisarias específicas. Los signos y síntomas asociados a diferentes tipos de tumores hipofisarios funcionales y no funcionales, así como otras causas específicamente hipofisarias de la deficiencia de gonadotropinas se analizan en una sección posterior de este capítulo.



Evaluación de la función hipotalámica

Herramientas de imágenes

Cuando las imágenes revelan que no existe una lesión tumoral y no hay razón para suponer otra afección específicamente hipofisaria, el diagnóstico es, por exclusión, **amenorrea hipotalámica funcional**. La fisiopatología del trastorno está relacionada con un patrón de inhibición o con un patrón anómalo de la secreción pulsátil de GnRH hipotalámica, que causa disminución de la secreción de gonadotropinas, ausencia de desarrollo folicular, anovulación y bajas concentraciones séricas de estradiol. La concentración sérica de FSH (y de LH, si se mide) es baja o está dentro del intervalo normal; con frecuencia, pero no siempre, la concentración de FSH es mayor que la de LH como ocurre en las niñas prepúberes.

Lamentablemente, no hay un modo sencillo de probar, manipular o medir la función hipotalámica para comprobar la deficiencia de GnRH. Aunque es posible anticipar que la respuesta de la LH a una inyección en bolo de GnRH exógena (p. ej., 100 µg por vía subcutánea) sería reveladora, la experiencia nos dice que esa respuesta puede ser normal (>10 UI/l) o baja en mujeres con enfermedad

hipofisaria o hipotalámica. La respuesta a la administración repetida de GnRH en bolo (p. ej., 24 h después de la primera) puede ser algo más informativa, dado el efecto autoestimulante que tiene la GnRH sobre su propio receptor⁶⁶. La administración pulsátil de GnRH exógena usando una bomba de infusión programable puede restablecer la secreción normal de gonadotropina y la función menstrual, e inducir la ovulación en mujeres con amenorrea hipotalámica^{67,68}, pero los elevados costes y los problemas logísticos de dicho tratamiento lo hacen impracticable e imposible de justificar como una prueba diagnóstica.

En la mayoría de los casos, es posible identificar la causa probable de la amenorrea hipotalámica, como el estrés emocional extremo, la pérdida brusca de peso, la malnutrición prolongada o el ejercicio físico extenuante. No obstante, en otras mujeres no puede identificarse ninguna causa evidente ni acontecimiento precipitante. Algunas pacientes con hipogonadismo hipogonadótropo idiopático pueden presentar amenorrea primaria y desarrollo sexual infantil debido a una deficiencia congénita de GnRH, causada por el escaso desarrollo neuronal de la GnRH durante la embriogénesis o por mutaciones en el receptor de la GnRH; sin embargo, una evaluación específica para identificar dichas anomalías no es clínicamente necesaria ni está indicada, salvo quizá cuando otros integrantes de la familia están afectados. Las causas de la amenorrea hipotalámica y su tratamiento se analizan extensamente en una sección posterior de este capítulo dedicada a los trastornos específicos del hipotálamo.

Volver al principio

Causas específicas de amenorrea

Con sólo un moderado esfuerzo, tiempo y coste, el problema de la amenorrea se ha analizado minuciosamente mediante la evaluación sistemática de los órganos implicados en la función menstrual: el tracto de salida del aparato genital y el útero, el ovario, la adenohipófisis y el hipotálamo. Una vez definido el nivel anatómico del trastorno, la atención puede centrarse en el diagnóstico específico. Esta sección del capítulo considera cada una de las causas importantes de amenorrea y su tratamiento, organizada por sistemas de órganos.

Trastornos del tracto de salida del aparato genital y el útero

Como causa de amenorrea, los trastornos del tracto de salida del aparato genital y del útero son relativamente poco frecuentes. Las anomalías congénitas del desarrollo de ambos se deben a un fallo en la fusión vertical (himen imperforado, tabique vaginal transversal o atresia cervical) o de una alteración del desarrollo del conducto mülleriano (agenesia mülleriana/vaginal, síndrome de insuficiencia a andrógenos) y suelen aparecer alrededor del momento anticipado para la menarquia con amenorrea primaria. Los únicos trastornos del tracto de salida del aparato genital o el útero asociados a una anatomía normal del aparato genital son la estenosis cervical y las adherencias intrauterinas (síndrome de Asherman) u otras lesiones endometriales causadas por traumatismos quirúrgicos o infecciones. Todos son trastornos adquiridos que se manifiestan como amenorrea secundaria y por lo general están estrechamente relacionados con el momento de la agresión previa.

Himen imperforado

El himen se forma por invaginación de la pared posterior del seno urogenital y habitualmente se rompe espontáneamente durante el período perinatal. Aunque la mayoría de los casos de himen imperforado se observan esporádicamente, se han documentado algunos casos de familias con varios integrantes afectados que sugieren la posibilidad de una causa genética hereditaria⁶⁹

Habitualmente, las pacientes con himen imperforado presentan síntomas cíclicos de presión o dolor perineal, pélvico o abdominal en el momento previsto de la menarquia, como consecuencia de la acumulación gradual de flujo menstrual obstruido (criptomenorrea), aunque por lo demás muestren un desarrollo normal y simétrico de las características sexuales secundarias para la edad. También pueden presentar retención urinaria aguda a causa de la compresión de la uretra y la vejiga que ejerce la parte inferior de la vagina extremadamente distendida⁷⁰. ***El examen genital revela un orificio vaginal no visible y una membrana perineal delgada, a menudo protuberante, y amoratada en el límite inferior de una masa palpable y fluctuante (hematocolpos).***

El tratamiento de las mujeres con himen imperforado se centra en proporcionar alivio de los síntomas relacionados con el flujo menstrual y los residuos acumulados. La cirugía definitiva debe realizarse tan pronto como sea posible, porque su postergación puede conducir a la esterilidad a causa de cambios inflamatorios y al desarrollo de endometriosis grave. La corrección quirúrgica de un himen imperforado es sencilla. El procedimiento clásico consiste en hacer una incisión cruzada simple en el himen hacia la base del anillo himeneal y escindir la porción central para permitir el drenaje del fluido menstrual retenido y la posterior menstruación normal. Como alternativa, para evitar el riesgo de dañar el anillo himeneal (un signo de virginidad importante para algunas personas y en algunas culturas), puede realizarse una punción estéril en el centro de la membrana distendida y aumentar su diámetro hasta unos 0,5 cm para permitir la inserción de una sonda de Foley de 16 F. Después de un cuidadoso drenaje de la vagina mediante la irrigación con solución salina estéril, se deja colocada la sonda unas 2 semanas para permitir el drenaje posterior de la vagina y del aparato genital superior. Con fines profilácticos, es prudente

administrar una sola dosis de antibióticos y aplicar una crema que contenga estrógenos en el anillo himeneal, para promover la formación del nuevo epitelio⁷¹.

Tabique vaginal transverso/atresia cervical

El tabique vaginal transverso se observa cuando la placa vaginal, formada a partir de los bulbos sinovaginales fusionados, no se rompe ni canaliza durante la embriogénesis. Como es de esperar, las niñas con tabique vaginal transverso o atresia cervical, al igual que las que poseen himen imperforado, suelen presentar en torno al momento previsto para la menarquia dolores pélvicos o abdominales cíclicos causados por una menstruación obstruida, aunque presentan un desarrollo sexual secundario simétrico y apropiado para la edad. ***La exploración física revela la presencia de un orificio vaginal normal, una vagina acortada de variadas longitudes, un cuello no visible y un hematocolpos palpable en el segmento vaginal proximal sobre la obstrucción o una masa pélvica producto de hematometra y hemosalpinges.*** La maniobra de Valsalva provoca distensión en el introito cuando el himen está imperforado, pero no en los casos de tabique vaginal transverso o atresia cervical, por lo que puede ayudar a distinguir una afección de otra. El estudio mediante imágenes es necesario para definir la anatomía del trastorno, pero en general no son necesarias las pruebas analíticas. La ecografía pélvica puede revelar el nivel y el tamaño del hematocolpos y de cualquier hematometra o hemosalpinge asociados. Sin embargo, la RM abdominal y pélvica proporciona mayores detalles anatómicos y se recomienda para definir más claramente la longitud del segmento atrésico entre la parte inferior y la superior de la vagina^{72,73}, información esencial para planificar el tratamiento quirúrgico. ***No debe cederse a la tentación de insertar una aguja con fines diagnósticos, para evitar el riesgo de convertir un hematocolpos en un piocolpos.*** En algún caso, poco frecuente, puede ser necesario realizar una laparoscopia para conocer la anatomía de la anomalía del desarrollo. El tabique vaginal transverso y la atresia cervical pueden acompañarse de anomalías del aparato reproductor superior, como la ausencia de segmentos o la atresia de las trompas de Falopio, o la ausencia unilateral de la trompa de Falopio y el ovario⁷⁴. Desgraciadamente, la menstruación retrógrada crónica frecuentemente produce endometriosis y adherencias pélvicas, que pueden ser graves.

En todos los casos, se deben realizar todos los esfuerzos posibles para hacer una incisión y drenar el flujo menstrual retenido desde abajo, a nivel de la obstrucción. Incluso en circunstancias complicadas, puede lograrse la continuidad del aparato genital inferior. La escisión quirúrgica de masas tumorales dolorosas desde arriba conlleva el riesgo de dañar la vejiga, los uréteres y el recto, y elimina innecesariamente los órganos reproductores distendidos pero sanos. El tratamiento quirúrgico del tabique vaginal transverso puede ser un desafío, y como también se presenta con poca frecuencia, a menudo requiere la consulta con especialistas con la formación y la experiencia necesarias. En pocas palabras, el procedimiento consiste en una escisión del tabique o la disección del segmento atrésico, seguida de la anastomosis primaria de los márgenes de los canales vaginales superior e inferior sobre el sitio del defecto. Los segmentos atrésicos de mayor longitud pueden requerir la colocación de un injerto que corrija la brecha entre las vaginas superior e inferior. ***Dado que los tabiques que son aparentemente delgados en la exploración física y la RM puede resultar significativamente más grande después de la descompresión del hematocolpos proximal, los preparativos para la cirugía deben tener en cuenta la probable necesidad de un injerto.***

La mejor técnica quirúrgica para las pocas mujeres que presentan atresia cervical es un tema polémico. Idealmente, el objetivo debería ser crear una vagina funcional y conservar el útero y la fecundidad, pero la experiencia ha demostrado que esos esfuerzos, por otro lado heroicos, pueden asociarse a complicaciones posquirúrgicas graves, como peritonitis y septicemia, obstrucción recurrente y esterilidad persistente, lo que mueve a muchos a considerar la histerectomía como la mejor opción terapéutica. No obstante, en determinados casos es razonable considerar el tratamiento quirúrgico conservador. Las mejores candidatas son aquellas cuya anomalía se reconoce precozmente, antes de que presenten endometriosis y adherencias pélvicas graves y que poseen un buen desarrollo de la parte inferior de la vagina⁷⁵, aunque la reconstrucción satisfactoria y el embarazo pueden lograrse incluso en las pacientes que también necesitan una vaginoplastia^{76,77}.

Agenesia de los conductos de Müller (síndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser)

La falta de desarrollo de los conductos de Müller es una causa relativamente frecuente de amenorrea primaria, mucho más frecuente que el síndrome de insensibilidad a los andrógenos (SIA) y en segundo lugar en cuanto a prevalencia, por detrás de la disgenesia gonadal⁷⁸; en Finlandia, la incidencia es de 1 cada 5 000 recién nacidas. Se desconoce la etiología⁷⁹. Aunque habitualmente esporádicos, algunos casos de este tipo de agenesia están asociados a translocaciones cromosómicas o se presentan en grupos familiares, lo que sugiere una base genética para el trastorno. Lógicamente, la agenesia de los conductos de Müller puede atribuirse a una mutación activadora en el gen que codifica a la hormona antimülleriana (AMH) o a su receptor, causando exceso de actividad de la hormona. Se han descrito mutaciones inactivadoras en estos genes que causan la persistencia de estructuras müllerianas en hombres, por lo demás, normalmente virilizados^{80,81}. Sin embargo, en pacientes con agenesia de los conductos de Müller se han identificado mutaciones no activadoras⁸². La prevalencia de una mutación en el gen de la galactosa-1fosfato uridiltransferasa (*GALT*) (diferente del vinculado a la

galactosemia clásica) es mayor en las hijas con agenesia mülleriana y sus madres⁸³. La observación sugiere que algunos errores en el metabolismo de la galactosa fetal o materna, que producen un aumento de la exposición intrauterina a la galactosa, pueden tener efectos adversos sobre el desarrollo de los conductos de Müller, algo compatible con lo observado en estudios con roedores en los que una dieta con elevado contenido de galactosa durante el embarazo retrasó la apertura vaginal en las crías hembra⁸⁴. Dada la relación entre la galactosemia clásica y la insuficiencia ovárica prematura, las pacientes con agenesia de los conductos de Müller portadoras de dicha variante de la mutación del gen *GALT* tienen mayor riesgo de presentarla.

Estas pacientes suelen acudir a la consulta casi al final de la adolescencia o en los primeros años de la edad adulta, bastante después del momento previsto para la menarquia, preocupadas sólo por su amenorrea primaria. ***Muestran un desarrollo normal y simétrico de las mamas y vello púbico, no presentan vagina visible y no tienen síntomas ni signos de criptomenorrea porque el útero rudimentario no contiene endometrio funcional.*** Sin embargo, en aproximadamente el 10 % de ellas, la presencia de islas de endometrio funcionales puede causar un hematometra y síntomas de dolor cíclico^{85,86}. Se han descrito dos tipos de trastornos. El tipo A se caracteriza por un útero simétrico, muscular y rudimentario, y trompas de Falopio normales, y el tipo B, por un útero rudimentario y asimétrico, y trompas de Falopio ausentes o hipoplásicas⁸⁷. En la gran mayoría de las pacientes con agenesia de los conductos de Müller, los ovarios son completamente normales, pero uno o ambos pueden no haber descendido, ser hipoplásicos o estar asociados a una hernia inguinal. Las anomalías urológicas son relativamente frecuentes (15-40%), particularmente en la agenesia mülleriana de tipo B, e incluyen agenesia renal unilateral, riñón ectópico o en herradura, y duplicación del o los sistemas colectores^{85,86}. Entre el 10% y el 15% de las pacientes presentaron malformaciones esqueléticas con afectación de vértebras, costillas o pelvis; algunas de las anomalías más frecuentes son las hemivértebras causantes de escoliosis y el síndrome de Klippel-Feil, que se caracteriza por cuello corto, línea de implantación del cabello baja, limitación de la amplitud de movimiento y, en ocasiones, dolor y síntomas neurológicos, todos relacionados con una o más vértebras cervicales fusionadas.

Aunque la agenesia de los conductos de Müller suele poder diagnosticarse mediante la anamnesis y la exploración física, está justificada la evaluación adicional para establecer el diagnóstico e identificar algunas de las anomalías del aparato urinario (ecografía renal) y del esqueleto (radiografías de la columna vertebral) asociadas al trastorno. Después de la pubertad, una concentración sérica de testosterona dentro del intervalo normal para la mujer descarta por completo el SIA (se comenta más adelante). ***Sin embargo, dado que las pacientes con agenesia de los conductos de Müller pueden mostrar características similares a las que se observan en algunos tipos de pseudohermafroditismo masculino, está justificada la obtención del cariotipo, que será definitivo.*** Cuando la exploración hace sospechar la presencia de una estructura uterina, se recomiendan los estudios por imágenes. La ecografía puede ayudar a definir el tamaño y la simetría de cualquier órgano reproductor pélvico, pero la RM es más precisa y recomendable cuando queda alguna duda^{88,89}. Generalmente no es necesario hacer una laparoscopia para el diagnóstico de la agenesia de los conductos de Müller. Aunque los estudios por imágenes a veces no concuerdan totalmente con las observaciones quirúrgicas, a menudo no es necesario el conocimiento detallado de la anatomía pélvica⁹⁰. Por lo general, la cirugía se recomienda sólo en las pacientes con síntomas asociados a hematometra, endometriosis o con hernia inguinal.

El objetivo principal del tratamiento en mujeres con agenesia de los conductos de Müller, la creación de una vagina funcional, puede lograrse con diversos métodos y en el momento adecuado. En la gran mayoría de los casos, la dilatación progresiva de la vagina, tal como la describió originalmente Frank⁹¹ y luego otros⁹², es una primera opción apropiada y eficaz. En pacientes motivadas, la técnica es muy satisfactoria y puede crear una vagina funcional en 3 a 6 meses⁹³. El procedimiento consiste en aplicar presión hasta el punto en que aparece una molestia moderada durante un intervalo de 20 a 30 min diarios, usando dilatadores vaginales comercialmente disponibles. Inicialmente, la presión se dirige en sentido posterior para crear una bolsa poco profunda. Después de unas 2 semanas, la presión se desplaza hacia el eje habitual de la vagina. Tras alcanzar la profundidad deseada, los dilatadores para aumentar el diámetro expandirán la vagina hasta que alcance un tamaño funcional. Esta técnica tiene una variante, que es usar una prenda de vestir ajustada para mantener el dilatador en el lugar y mantener la presión inclinándose sobre el asiento de una bicicleta montado sobre un banco, o incluso en una bicicleta⁹⁴.

El tratamiento quirúrgico de mujeres con agenesia de los conductos de Müller en general puede reservarse para aquellas mujeres que no pueden o no están dispuestas a realizar un programa de dilatación vaginal progresivo o para aquellas en las que un esfuerzo anterior fracasó. El tradicional procedimiento McIndoe para la creación quirúrgica de una nueva vagina consiste en la disección del espacio rectovaginal y la colocación de un injerto cutáneo y su mantenimiento en el lugar con un molde suave hasta que el injerto prenda⁹⁵. Posteriormente, deben mantenerse relaciones sexuales regulares o dilataciones vaginales para evitar el riesgo de fibrosis y pérdida de la función. La técnica quirúrgica alternativa de Vecchietti consiste en el estiramiento interno del hoyuelo vaginal después de la disección quirúrgica abdominal y vaginal del espacio vesicorrectal⁹⁶. Ha surgido una modificación de la técnica de Vecchietti, que se lleva a cabo por vía laparoscópica, como una opción atractiva y eficaz para la creación quirúrgica de una nueva vagina^{97,98}. El procedimiento emplea un sistema diseñado especialmente, que incluye un dispositivo de tracción con resorte que se coloca en el abdomen y se conecta a la

punta de un dilatador localizado en el introito mediante hilos introducidos con una aguja a través de pequeñas incisiones en la parte inferior del abdomen y guiados por debajo del peritoneo para penetrar el introito en la línea media. La tensión de los hilos se ajusta para mantener la tracción sobre el dilatador, del que se tira gradualmente hacia arriba invaginando el tejido para producir una nueva vagina de 7 a 8 cm de profundidad en un intervalo de 7 a 10 días. A partir de ahí, se emplean dilatadores vaginales estándar para extender y expandir la vagina hasta alcanzar unas dimensiones funcionales en un período de unas semanas. Los datos existentes indican que el procedimiento permite una actividad sexual de calidad comparable a la de una muestra de mujeres sanas de la misma edad y de un nivel cultural y social equivalente⁹⁸.

Tranquilizar y apoyar a las pacientes son dos elementos importantes en el tratamiento de la agenesia vaginal de los conductos de Müller. Las mujeres afectadas deben recibir asesoramiento porque aunque sean estériles, pueden esperar una función sexual normal y pueden tener hijos mediante fecundación *in vitro* (FIV), por medio de ovocitos obtenidos de sus propios ovarios normales y espermatozoides de sus parejas y la posterior transferencia de los embriones para una gestación sustituta^{99,100}. Un análisis de 34 nacimientos con vida producto de la fecundación *in vitro* de 58 mujeres con agenesia de los conductos de Müller reveló que no existen pruebas que sugieran un patrón dominante en la herencia y demostró que la FIV, combinada con una gestación sustituta, es una opción realista para las pacientes con este trastorno^{100,101}.

Síndrome de insensibilidad a los andrógenos

El SIA completo (feminización testicular) es una forma de pseudohermafroditismo masculino, en el que se contraponen el sexo gonadal (masculino) con el fenotipo (femenino). El trastorno, que se analiza con detalle en el capítulo 9 como una causa de desarrollo sexual anómala, es la tercera causa más frecuente de amenorrea primaria, después de la disgenesia gonadal y la agenesia de los conductos de Müller. Las pacientes con SIA tienen un cariotipo masculino normal (46,XY) y testículos que producen testosterona y hormona antimülleriana. Sin embargo, una mutación inactivadora en el gen que codifica el receptor androgénico intracelular (localizado en el brazo largo del cromosoma X, Xq) produce una insensibilidad del órgano final a la acción de los andrógenos que impide la masculinización normal de los genitales internos y externos durante el desarrollo embrionario. En consecuencia, los genitales externos son los de una mujer (ausencia de acción de los andrógenos), el cuello uterino y el útero faltan (a causa de la acción normal de la AMH), y la vagina es corta y tiene un final ciego (derivada sólo del seno urogenital).

Las pacientes con SIA completo parecen normales al nacer. El crecimiento y desarrollo durante la niñez también son por lo general normales, aunque habitualmente la estatura se sitúa por encima del promedio y la constitución física es de algún modo eunucoide (brazos largos, pies y manos grandes). En la pubertad, las mamas se desarrollan por estimulación de los estrógenos derivados de la conversión periférica de niveles elevados de testosterona circulante, sin la oposición de las acciones de los andrógenos. Las mamas pueden tornarse relativamente grandes y presentar anomalías sutiles; al faltar los efectos de la progesterona, tienen un tejido glandular pequeño, pezones de escaso tamaño y aréolas pálidas. Por lo general, los labios menores están subdesarrollados y la vagina es corta y termina de forma ciega. El vello púbico y axilar no se desarrolla a causa de la ausencia de estimulación androgénica. Los testículos pueden ser intraabdominales, pero en ocasiones están parcialmente descendidos; más de la mitad de las pacientes con SIA presentan una hernia inguinal. Los testículos son a menudo palpables en los canales inguinales, por lo general a nivel del anillo inguinal externo. Son similares a los testículos criptorquídeos pero pueden ser nodulares. Después de la pubertad, contienen túbulos seminíferos inmaduros recubiertos por células germinativas inmaduras y células de Sertoli, sin signos de espermatogénesis.

En general, las pacientes con SIA completo presentan amenorrea primaria después de la pubertad, al final de la adolescencia o como adultas jóvenes. ***Su desarrollo sexual secundario es asimétrico (desarrollo de las mamas con ausencia o escaso vello púbico), vagina corta sin cuello visible y sin otros síntomas ni problemas.*** También pueden reconocerse al nacer o en la niñez cuando presentan una masa o hernia inguinal, en particular cuando hay más probabilidades de padecer el trastorno porque otras integrantes de la familia, como una hermana o una tía materna, están afectadas. El diagnóstico, en general, no es difícil. Estas pacientes pueden distinguirse fácilmente de las que presentan agenesia mülleriana, por la ausencia de vello púbico y axilar, y de los casos de himen imperforado o tabique vaginal transversal, por la ausencia de útero y la presencia de síntomas relacionados con el flujo menstrual obstruido. En algunos casos, la presencia de escaso vello púbico, debido a la penetrancia incompleta, puede confundir o engañar. ***La concentración sérica de testosterona permite distinguir fácilmente a las pacientes con SIA porque los valores son normales o moderadamente elevados en comparación con los de varones normales, y mucho mayores que los valores normales observados en otras mujeres.*** Las concentraciones séricas de LH también están elevadas, lo que refleja insensibilidad a los andrógenos a nivel del hipotálamo y de la hipófisis. Un cariotipo (46,XY) establece firmemente el diagnóstico.

En los pocos casos de ***insensibilidad incompleta a los andrógenos***, la sensibilidad a éstos es mayor. En consecuencia, el crecimiento de vello púbico puede ir acompañado del desarrollo mamario, y el clítoris puede aumentar de tamaño o puede existir un falo¹⁰². En algunas pacientes con deficiencia de la enzima ***17β-hidroxiesteroide deshidrogenasa*** (tipo 3), que cataliza la conversión de androstenodiona en testosterona en las células de Leydig testiculares, la observación clínica puede ser similar, pero debido a la

producción deficiente de testosterona en lugar de a la presencia de anomalías en el receptor de andrógenos. Cuando es necesario, los dos trastornos pueden diferenciarse por análisis moleculares de los genes que codifican el receptor de andrógenos y la enzima (17HSD3)^{103,104}.

El tratamiento de las pacientes con SIA completo tiene dos componentes importantes, uno destinado a la creación de una vagina funcional y otro relacionado con el riesgo de cáncer en los testículos criptorquídeos. Las pacientes con SIA tienen las mismas opciones para la creación de una nueva vagina que las que sufren agenesia mülleriana: dilatación vaginal progresiva y vaginoplastia. La vagina corta, pero definida, que se observa en la mayoría de las pacientes acelera el avance de los esfuerzos para la dilatación vaginal. El tratamiento quirúrgico también ofrece buenos resultados, si es necesario¹⁰⁵. Está indicada la gonadectomía porque la incidencia de neoplasias en los testículos criptorquídeos es relativamente elevada. En una primera serie de 50 casos, se observaron 11 tumores malignos, 15 adenomas y 10 quistes benignos, que equivale a una incidencia de cáncer del 22% y una incidencia total de neoplasias del 52%¹⁰⁶. Otras series más recientes sugieren una incidencia total menor, del 5% al 10%, de tumores gonadales^{50,102,107,108}. Aunque se recomienda la gonadectomía en el momento del diagnóstico de otras afecciones intersexuales como la disgenesia gonadal XY (síndrome de Swyer), es mejor retrasarla en las pacientes con SIA, por dos razones. En primer lugar, el desarrollo puberal paulatino causado por la producción de hormonas endógenas es difícil de lograr con el tratamiento hormonal exógeno, y en segundo lugar, los tumores gonadales se desarrollan con menor frecuencia en pacientes con SIA y casi nunca antes de la pubertad. Por lo tanto, generalmente es mejor posponer la gonadectomía y el tratamiento hormonal (tratamiento con niveles fisiológicos de estrógenos) hasta que el desarrollo puberal se complete, lo que ocurre entre los 16 y los 18 años, aproximadamente. ***El SIA completo es la única excepción a la regla de que las gónadas con un cromosoma Y deben extirparse tan pronto como se realice el diagnóstico.*** Por lo general, la gonadectomía puede realizarse por vía endoscópica de manera relativamente sencilla cuando los testículos se encuentran dentro del abdomen, y mediante incisiones inguinales cuando están parcialmente descendidos^{109,110}. Cuando la paciente presenta la forma incompleta de SIA, la cirugía no debe posponerse porque la gonadectomía evitará la indeseada virilización posterior.

En el pasado, la opinión establecida advertía frente a la divulgación precipitada e «innecesaria» del verdadero sexo gonadal y cromosómico a pacientes con AIS completo por temor a menoscabar la identidad sexual, pero dicha postura ha cambiado. Aunque estériles, las pacientes con SIA tienen una identidad sexual femenina total que debe reafirmarse, no cuestionarse. Recomendamos encarecidamente la combinación de una educación honesta con un asesoramiento psicológico apropiado para la paciente y los padres. Las pacientes desean, merecen y valoran una comprensión lo más completa posible de ellas mismas y del trastorno. Además, como el público tiene ahora acceso directo a información médica sofisticada, el secreto ya no es una posibilidad práctica. Un recurso excelente es el Androgen Insensitivity Syndrome Support Group, con sede en el Reino Unido (<http://www.aissg.org/>).

Estenosis cervical

La estenosis cervical grave con obstrucción completa del flujo de salida es una complicación poco frecuente de los procedimientos de conización cervical o de otros tratamientos quirúrgicos para la neoplasia intraepitelial cervical. Cuando la estenosis cervical causa síntomas, el empeoramiento de la dismenorrea o la producción de una ligera pérdida prolongada después de la menstruación son los más comunes; la amenorrea es poco frecuente. En comparación con otros métodos para limitar la pérdida de sangre durante la conización, la sutura programada parece aumentar el riesgo de estenosis cervical y amenorrea posteriores¹¹¹. En las mujeres con amenorrea sometidas previamente a una conización u otra cirugía cervical o tratamiento ablativo, un simple sondeo uterino establecerá el diagnóstico de estenosis cervical y la ecografía transvaginal revelará la existencia de cualquier hematometra asociado. El tratamiento de la estenosis cervical consiste en la dilatación cuidadosa, preferentemente bajo guía ecográfica. La colocación temporal de una sonda urinaria o de un catéter especial con globo durante un intervalo de aproximadamente 2 semanas proporciona un drenaje continuo de la cavidad uterina y puede ayudar a evitar la recurrencia¹¹².

Síndrome de Asherman (adherencias intrauterinas)

El síndrome de Asherman, descrito por primera vez por Joseph Asherman en 1948 y llamado «amenorrea traumática»¹¹³, se debe a adherencias intrauterinas que obstruyen o cierran la cavidad uterina, como consecuencia de un traumatismo. El riesgo de estas adherencias intrauterinas aumenta con la inflamación, como sucede a causa de una endometritis o de la retención de productos de la concepción, o cuando el endometrio es relativamente fino y está inactivo, como ocurre durante el puerperio. Por lo tanto, la mayoría de los casos aparecen poco después del embarazo y se asocian a traumatismos quirúrgicos, principalmente legrados¹¹⁴. En la serie original de 29 casos descritos por Asherman, se observó hemorragia puerperal en 11, aborto espontáneo en 15, aborto programado en 2 y una mola hidatiforme en 1 de ellos¹¹³. El síndrome de Asherman es una complicación infrecuente pero conocida de la cesárea, la miomectomía abdominal o histeroscópica o metroplasia, y de la embolia de la arteria uterina¹¹⁵. Los procedimientos programados de ablación del endometrio para el tratamiento de la menorragia a menudo producen deliberadamente la amenorrea, pero la mayoría no presenta adherencias intrauterinas. La lesión endometrial y las adherencias también pueden deberse a infecciones intrauterinas como la

tuberculosis y la esquistosomiasis, poco frecuentes en Estados Unidos pero no en otras regiones del mundo^{116,117}.

Aunque el síndrome de Asherman de cualquier etiología puede causar amenorrea, la mayoría de las mujeres con adherencias intrauterinas presentan dismenorrea, hipomenorrea, esterilidad o abortos espontáneos recurrentes más que amenorrea. ***El diagnóstico del síndrome de Asherman se basa principalmente en un elevado índice de sospecha según la anamnesis. En las mujeres cuya anamnesis sugiere esa posibilidad, una hemorragia escasa o la ausencia de hemorragia de privación tras un tratamiento secuencial con estrógenos exógenos (p. ej., 1,25 mg diarios de estrógenos equinos conjugados durante 21 días) y progestágenos (p. ej., 10 mg diarios de acetato de medroxiprogesterona durante los últimos 5 a 7 días), puede ser indicio de una insuficiencia endometrial y corroborar la sospecha clínica.*** No obstante, en último término se necesitará algún tipo de estudio por imagen para establecer el diagnóstico. La ecografía transvaginal o transabdominal puede revelar la presencia de hematometra, pero dichos hallazgos son muy poco frecuentes. La sonohisterografía o la histerosalpingografía (HSG) proporcionan información más específica sobre la ubicación y el tamaño de las adherencias que cierran u obstruyen parcial o totalmente la cavidad endometrial o el canal cervical¹¹⁸, mientras que la histeroscopia es definitiva. Se han propuesto diversos esquemas de clasificación para describir la extensión de las adherencias intrauterinas y predecir los resultados del tratamiento¹¹⁹⁻¹²⁴, pero ninguna se ha validado aún. El diagnóstico de tuberculosis genital se realiza mediante una biopsia endometrial (histopatología o cultivo) o con una prueba basada en el ácido nucleico realizada sobre un aspirado endometrial. El diagnóstico de esquistosomiasis se establece reconociendo huevos del parásito en orina, heces, raspados rectales, flujo menstrual o endometrio.

La histeroscopia quirúrgica es el principal método para el tratamiento de las adherencias intrauterinas que pueden lisarse con tijeras, electrodissección o láser; la mayoría prefiere la disección cortante, que conlleva menos riesgos de lesiones futuras. La laparoscopia o la ecografía transabdominal simultáneas son una guía útil cuando el tejido cicatrizal denso dificulta la entrada a la cavidad uterina, y pueden ayudar a mantener la orientación en una cavidad extremadamente distorsionada y reducir así el riesgo de perforación uterina. La mayoría de los profesionales actuales propone la inserción de un catéter con globo en el interior del útero (que se deja colocado durante aproximadamente 7 a 10 días) después de la lisis de las adherencias, a fin de mantener las paredes de la cavidad uterina separadas durante la cicatrización y disminuir el riesgo de recurrencia¹²⁵. El tratamiento con un antibiótico de amplio espectro (p. ej., 100 mg de doxiciclina dos veces al día) y la administración de antiinflamatorios no esteroideos ayudan a reducir al mínimo el riesgo de infección y las contracciones uterinas mientras el catéter permanece colocado. En general, se recomienda el tratamiento con una dosis elevada de estrógenos exógenos (2,5 mg de estrógenos equinos conjugados, 2 a 3 veces al día, o su equivalente) durante aproximadamente las 4 semanas posteriores a la cirugía, para promover la nueva epitelización y proliferación endometriales, seguido por el tratamiento con un progestágeno la semana final; si a continuación se produce la menstruación, la recuperación de la función ha sido eficaz. A pesar de estas medidas, las tasas de recidiva son relativamente altas, oscilando entre el 20 % y más del 60 % en los casos graves¹²⁶ y, con frecuencia, es necesario repetir varios tratamientos para recuperar la cavidad uterina normal¹²⁰. El resultado de la intervención quirúrgica puede evaluarse mediante HSG o una histeroscopia de reevaluación en la consulta, que permite también lisar todas las adherencias recurrentes tempranas cuando aún son transparentes¹¹⁴. En la mayoría de los casos puede restablecerse la función menstrual (52-88%)¹²⁶, y en las mujeres no fecundas, la tasa de nacimientos vivos después de la lisis histeroscópica de las adherencias oscila en general entre el 25% y el 35%¹²⁷. Como cabría esperar, las evoluciones tienden a relacionarse con la gravedad de las adherencias^{119,120,126,128}. En los casos en los que se logra el embarazo, los riesgos de parto prematuro, placenta acreta, placenta previa y hemorragia puerperal son mayores¹¹⁴.

Trastornos ováricos

Los trastornos ováricos incluyen las causas más frecuentes de amenorrea y pueden presentarse como amenorrea primaria o secundaria. En la sección dedicada a la evaluación de la función ovárica, se han analizado las amenorreas provocadas únicamente por anovulación crónica y las relacionadas con la poliquistosis ovárica, la obesidad, y los trastornos tiroideos o los trastornos leves de la secreción de prolactina. Aquí la atención se centra en los trastornos específicos que producen insuficiencia ovárica y su tratamiento.

La insuficiencia ovárica aparece cuando los folículos capaces de producir estradiol en respuesta a la estimulación de la gonadotropina hipofisaria son pocos o ninguno. La depleción de los folículos puede ocurrir durante la vida embrionaria, sin que queden folículos restantes durante el primer año de vida o la primera infancia, después de la pubertad pero antes de la menarquia, o en algún momento posterior pero antes de la edad normalmente anticipada para la menopausia. En consecuencia, dependiendo de cuándo sucede la depleción de los folículos ováricos, es posible que la pubertad no aparezca, que se inicie normalmente y se interrumpa antes de la primera menstruación, o que evolucione normalmente hasta o después de la menarquia, pero con la aparición de amenorrea secundaria en algún momento posterior.

En algunas mujeres con trastornos genéticos poco frecuentes, el hipogonadismo hipergonadótropo es el resultado de una insuficiencia ovárica funcional causada por anomalías del desarrollo, y no de la depleción, folicular.

Disgenesia gonadal

La disgenesia gonadal se define como la formación incompleta o defectuosa de las gónadas a causa de la alteración en la migración o la organización de las células germinativas, debido a anomalías estructurales o numéricas en los cromosomas sexuales o mutaciones en los genes que participan en la formación de la cresta urogenital y en la diferenciación sexual de las gónadas bipotenciales. La disgenesia gonadal se encuentra entre las causas más frecuentes de amenorrea primaria (aproximadamente, el 30-40%). Dada la ausencia de folículos ováricos o su rápida depleción durante la embriogénesis o los primeros años de vida, las gónadas sólo contienen estroma y aparecen como bandas fibrosas. La gran mayoría de las pacientes con disgenesia gonadal tienen una anomalía evidente que afecta a un cromosoma X. Aproximadamente el 25 % de las mujeres afectadas tiene un cariotipo 46,XX normal, y pueden contener una anomalía más sutil que afecta a uno o más genes específicos en el cromosoma X, necesarios para la función ovárica normal; algunas mujeres con disgenesia gonadal 46,XX también presentan sordera neurosensible, combinación conocida como síndrome de Perrault. Sin duda, la forma más frecuente de disgenesia gonadal es el síndrome de Turner.

Síndrome de Turner

El síndrome de Turner es un trastorno bien conocido y cuidadosamente estudiado, que clásicamente se asocia a un cariotipo 45,X, pero también a otras anomalías estructurales del cromosoma X (deleciones, cromosomas anulares e isocromosomas), que pueden presentarse en todas o sólo en algunas células del cuerpo (mosaicismo), según el estadio del desarrollo embrionario en que aparecieron. El trastorno se analiza con detalle en el capítulo 9, como causa de un desarrollo sexual anómalo, resumiéndose aquí de un modo más breve.

El fenotipo clásico del síndrome de Turner incluye talla baja, ausencia de desarrollo sexual, cuello corto, implantación baja de las orejas y de la línea posterior del cabello, pezones muy separados («tórax en escudo»), cuartos metacarpianos cortos y aumento del ángulo del codo («cúbito valgo»). Las pruebas realizadas indican que el fenotipo específico de los pacientes con síndrome de Turner se relaciona, en parte, con el origen parental del cromosoma X; la mayoría de los que presentan cariotipo 45,X mantiene el cromosoma X materno¹²⁹.

Si durante la niñez no se reconocen por el fenotipo o el escaso crecimiento, las pacientes con síndrome de Turner suelen presentar, alrededor del momento esperado de la pubertad, amenorrea y ausencia del desarrollo sexual secundario. Por lo general, el diagnóstico del síndrome de Turner puede realizarse fácilmente, basándose en el fenotipo y la detección de hipogonadismo hipergonadótropo. El cariotipo es definitivo, y está especialmente indicado, en parte porque puede revelar una estirpe celular que contiene un cromosoma Y que de otro modo no se sospecharía ni identificaría (p. ej., 45,X/46,XY); aproximadamente el 5 % de las mujeres con síndrome de Turner tiene un cariotipo que contiene un cromosoma Y en parte o completo¹³⁰. Los análisis adicionales mediante hibridación *in situ* con fluorescencia (FISH), utilizando una o más sondas específicas para los segmentos del cromosoma Y, identificarán otro 5% que tiene material del cromosoma Y oculto^{130,131}. Aunque es importante identificar el cromosoma Y porque las personas afectadas tienen un riesgo significativamente mayor de presentar gonadoblastoma (20-30%), este riesgo es aparentemente menor (5-10%) en las mujeres con síndrome de Turner y sólo se observa entre las que poseen un cromosoma Y detectable en su cariotipo. ***El análisis FISH está claramente indicado para las mujeres que muestran algún signo de virilización o poseen un fragmento cromosómico de origen incierto (se comenta en el cap. 9)***¹³².

El mosaicismo en las mujeres con síndrome de Turner tiene importantes implicaciones clínicas además de las relacionadas con una estirpe celular que contiene el cromosoma Y. En las mujeres con mosaico de estirpe celular 46,XX (p. ej., 45,X/46,XX), la gónada puede contener tejido cortical ovárico funcional, lo que da lugar a cierto grado de desarrollo sexual e incluso a la aparición de menstruación y la posibilidad de embarazo. Aproximadamente el 15 % de las pacientes con síndrome de Turner comienzan, pero no completan, el desarrollo puberal, y alrededor del 5 % completan dicho desarrollo y comienzan a menstruar¹³³. Como es de esperar, el fenotipo varía: algunas tienen aspecto normal y alcanzan la estatura normal antes de presentar insuficiencia ovárica cuando la cantidad limitada de folículos que poseen se agota. Los embarazos en estos casos son naturales, pero poco frecuentes, y se asocian a un riesgo relativamente elevado de aneuploidía de los cromosomas sexuales y abortos espontáneos.

Las mujeres con síndrome de Turner pueden tener una amplia variedad de problemas médicos con implicaciones para la salud tanto o más importantes que las asociadas al hipogonadismo y sus consecuencias directas¹³². Aproximadamente un tercio presenta anomalías cardiovasculares, como válvula aórtica bicúspide, coartación de la aorta, prolapso de la válvula mitral y aneurisma aórtico. También son frecuentes las anomalías renales como el riñón en herradura, la agenesia renal unilateral o el riñón pélvico, anomalías de rotación, y duplicación parcial o completa del sistema colector. También son frecuentes los trastornos autoinmunitarios como tiroiditis, diabetes de tipo 1, hepatitis autoinmunitaria y trombocitopenia, y celiaquía. La hipoacusia también es frecuente^{134,135}. En consecuencia, se recomiendan evaluaciones médicas adicionales y periódicas que deben incluir¹³²:

- Ecocardiografía (en el momento del diagnóstico, al menos una vez entre los 12 y 15 años, cada 5 años si es normal; con mayor frecuencia si está alterada).

- Ecografía renal (una vez si es normal, cada 3 a 5 años si es anómala).
- TSH y T₄ libre (en el momento del diagnóstico y cada 1 a 2 años).
- Hemograma completo, glucemia en ayunas, perfil lipídico, pruebas de función renal y enzimas hepáticas (cada 2 años).
- Anticuerpos antiendomiso, para detectar la celiaquía (en el momento del diagnóstico).
- Audiometría (en el momento del diagnóstico, al menos una vez durante la adolescencia o los primeros años de la edad adulta, y cada 10 años si es normal).

El promedio del rendimiento intelectual se encuentra dentro de los límites normales¹³⁶, aunque la prevalencia del trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) es mayor en las niñas con síndrome de Turner¹³⁷. La mortalidad total es aproximadamente tres veces mayor y se relaciona principalmente con enfermedades circulatorias (p. ej., hipertensión), diabetes, hepatopatías y nefropatías¹³⁸. El riesgo total de cáncer es similar al de la población general, pero la incidencia de tumores del sistema nervioso central, de cáncer de vejiga y de cáncer endometrial puede ser más alta, aunque el riesgo de cáncer de mama es menor¹³⁹.

En la mayoría de las pacientes con síndrome de Turner, el diagnóstico precoz y el tratamiento con somatotropina (GH) permite alcanzar una estatura final superior a 150 cm. Los determinantes más importantes para la talla final son la dosis de GH y la duración del tratamiento antes de comenzar el tratamiento estrogénico. Por lo general, el tratamiento con GH debe empezar tan pronto como la talla descienda por debajo del percentil 5 del crecimiento femenino normal, y debe adaptarse individualmente según la respuesta de cada paciente¹³².

El tratamiento con estrógenos debe administrarse en el momento adecuado, con el objetivo de minimizar los efectos adversos sobre el crecimiento y la talla adulta, e inducir la pubertad en una edad aproximadamente normal. Preferentemente, debe comenzar antes de los 15 años, pero después de los 12, cuando el crecimiento es prioritario, salvo que ya se haya alcanzado la estatura máxima posible. La dosis inicial debe ser baja (p. ej., 0,25 mg a 0,50 mg de estradiol micronizado o su equivalente), y aumentar gradualmente a intervalos de 3 a 6 meses según la respuesta observada (estadio de Tanner, edad ósea), a fin de completar la maduración sexual durante un período de 2 a 3 años. Cuando se produce la primera hemorragia vaginal, o después de 12 a 24 meses de tratamiento estrogénico, se debe añadir un progestágeno (p. ej., acetato de medroxiprogesterona) para completar el desarrollo, evitar el sangrado disfuncional y proteger el endometrio de los efectos estrogénicos no contrarrestados¹³².

La donación de ovocitos ofrece la posibilidad de un embarazo a las pacientes con síndrome de Turner, pero las demandas cardiovasculares del embarazo plantean riesgos característicos y posiblemente graves que se deben considerar cuidadosamente. ***El riesgo de muerte durante el embarazo está aumentado 100 veces, debido principalmente a las complicaciones de la disección o rotura de la aorta.*** El riesgo es aún mayor para las mujeres con anomalías preexistentes, como válvula aórtica bicúspide o raíz aórtica dilatada, pero incluso quienes no presentan estas anomalías se encuentran en riesgo. Por lo tanto, en general debe considerarse el síndrome de Turner como una relativa contraindicación para el embarazo. Las mujeres que expresan interés en la donación de ovocitos deben someterse a una cuidadosa evaluación y recibir asesoramiento; a las que presentan alguna anomalía cardíaca importante se las debe disuadir rotundamente¹⁴⁰.

Síndrome de Swyer (disgenesia gonadal 46,XY)

El síndrome de Swyer es una forma de disgenesia gonadal claramente diferente y menos frecuente, caracterizada por el cariotipo 46,XY. A pesar de la presencia de un cromosoma Y, el fenotipo es femenino porque las gónadas disgenéticas (en cordón) no producen AMH ni andrógenos. En consecuencia, la vagina, el cuello, el útero y las trompas de Falopio se desarrollan normalmente, y los genitales internos y externos no se masculinizan¹⁴¹. La causa en al menos el 10 % al 15 % de las personas afectadas es una mutación del gen *SRY* (*Sex-determining Region of the Y chromosome*) localizada en el brazo corto, Yp11.3¹⁴². En el resto no se ha podido determinar, a pesar de que se ha observado la implicación de algunas mutaciones en los elementos reguladores del *SRY* o en otros genes que participan en la trayectoria de determinación testicular (*SFI*, *SOX9*, *WT1*, *CMRT1*)¹⁴³⁻¹⁴⁵.

Las pacientes con síndrome de Swyer presentan generalmente un retraso de la maduración sexual y amenorrea primaria después del momento previsto para la pubertad. La presencia de vello púbico refleja una adrenarquia normal. La evaluación revela la presencia de hipogonadismo hipergonadótropo, y sugiere la necesidad de determinar el cariotipo para establecer el diagnóstico. ***Se recomienda realizar una gonadectomía poco después del diagnóstico, por el importante riesgo de transformación maligna de elementos testiculares ocultos (20-30%).*** El gonadoblastoma es un tumor premaligno de células germinativas exclusivo de estados intersexuales como el síndrome de Swyer, muchos de ellos contienen o promueven la aparición de otros tumores de gran malignidad,

como el disgerminoma, el tumor del seno endodérmico, los carcinomas embrionarios y los coriocarcinomas; las pruebas sugieren que se originan a partir de la expansión clonal de células germinativas supervivientes en zonas de tejido gonadal indiferenciado¹⁴⁶.

Las pacientes con síndrome de Swyer muestran crecimiento y desarrollo intelectual normales, no tienen mayor prevalencia de ningún problema médico específico, y no requieren evaluaciones ni tratamientos específicos más allá de los relacionados con el tratamiento hormonal destinado a inducir la maduración sexual. El mismo régimen secuencial con esteroides sexuales descrito anteriormente para las pacientes con síndrome de Turner puede aplicarse eficazmente en las pacientes con síndrome de Swyer. El embarazo, que puede lograrse mediante la fecundación *in vitro* de ovocitos donados, es una expectativa razonable no asociada a complicaciones ni a riesgos específicos¹⁴⁷.

Disgenesia gonadal 46,XX

Algunas mujeres con amenorrea primaria y disgenesia gonadal (gónadas en cordón) tienen un cariotipo normal 46,XX, lo que constituye una prueba indirecta de que los genes autosómicos también tienen un papel importante en la diferenciación ovárica. Las mujeres afectadas tienen una talla normal y, en la mayoría de los casos, no presentan anomalías somáticas evidentes. Se ha identificado una amplia variedad de genes candidatos, principalmente a través de experimentos en modelos murinos con genes inactivados, entre ellos varios que codifican proteínas fijadoras de ADN y ARN y factores de transcripción que se expresan durante la ovogénesis¹⁴⁸.

Insuficiencia ovárica prematura

El fallo ovárico prematuro, tradicionalmente definido como la presencia de hipogonadismo hipergonadótropo y amenorrea antes de los 40 años, es un trastorno heterogéneo que varía ampliamente en cuanto a causas y fenotipo. Aunque el término está firmemente arraigado en las publicaciones médicas, se ha propuesto una expresión alternativa, «insuficiencia ovárica prematura», que refleja con más precisión la continua disminución de la función ovárica que se observa en las mujeres afectadas¹⁴⁹, y reconoce el hecho de que muchas mujeres presentan función ovárica y ovulación intermitentes, y que un 5% a un 10% de ellas puede concebir y llevar a término un embarazo^{150,151}.

Por lo general, la insuficiencia ovárica prematura causa amenorrea secundaria poco después de la pubertad, pero también puede presentarse en cualquier momento antes de la menarquia; se diferencia de la disgenesia gonadal por la morfología e histología ováricas que, en lugar de gónadas en cordón, presenta ovarios semejantes los de mujeres posmenopáusicas. Aproximadamente, el 1 % de las mujeres pueden presentar insuficiencia ovárica prematura antes de los 40 años. En una encuesta transversal de mujeres de 40 a 55 años realizada en siete centros de Estados Unidos para determinar la idoneidad de las participantes en un estudio poblacional, multiétnico y longitudinal de la perimenopausia (SWAN, *The Study of Women Across the Nation*), se observó menopausia prematura en el 1 % de las mujeres caucásicas, el 1,4 % de las afroamericanas e hispanas, el 0,5% de las chinas y el 0,1 % de las japonesas¹⁵².

Entre las causas conocidas importantes de insuficiencia ovárica prematura, se encuentran las anomalías cromosómicas numéricas y estructurales, las premutaciones en el cromosoma X frágil, los trastornos autoinmunitarios, la radioterapia y la quimioterapia. Mientras que los antecedentes por sí mismos pueden identificar las dos últimas causas, las tres primeras merecen una consideración específica y exclusión. En estos y en otros trastornos poco frecuentes asociados a la insuficiencia ovárica, como la galactosemia, la fisiopatología básica implica una atresia folicular acelerada. En otros trastornos genéticos poco frecuentes, mutaciones en genes que codifican reguladores intraováricos, enzimas esteroidogénicas, gonadotropinas o sus receptores dan lugar a un desarrollo folicular insuficiente o anómalo, pero el resultado final es el mismo, la insuficiencia ovárica funcional. En la mayoría los casos, no puede identificarse una causa específica de la insuficiencia ovárica prematura, pero la cantidad de pruebas que señalan factores genéticos está aumentando rápidamente¹⁴⁸.

Anomalías cromosómicas numéricas y estructurales

Las mujeres con insuficiencia ovárica presentan una amplia variedad de anomalías cromosómicas numéricas y estructurales. La revisión de los cariotipos obtenidos en mujeres con amenorrea secundaria revela la variedad de posibilidades y demuestra la importancia de realizar un cariotipo en mujeres con insuficiencia ovárica prematura¹⁵³. La mitad de las anomalías observadas fueron numéricas, afectando al mosaicismo del cromosoma X (como las estirpes celulares 45,X, 46,XX y 47,XXX) o el mosaicismo del cromosoma Y (como las estirpes celulares 46,XY, 47,XYY y 47,XXY); las restantes incluyen una variedad de translocaciones, deleciones y otras anomalías estructurales del cromosoma X, e incluso algunas con un cariotipo puro 46,XY.

Las mujeres con insuficiencia ovárica prematura presentan deleciones y translocaciones cromosómicas que afectan al brazo corto (Xp) o el brazo largo (Xq) del cromosoma X. Sólo la mitad de las que tienen deleciones en el brazo corto del cromosoma X, aproximadamente, presentan amenorrea primaria y disgenesia gonadal; las restantes menstrúan y con frecuencia presentan insuficiencia ovárica prematura.

Presumiblemente, el brazo corto del cromosoma X contiene genes esenciales para la función de las células ováricas germinativas. Aunque se desconocen los genes específicos involucrados, los posibles candidatos incluyen al *BMP15* (proteína morfogénica ósea) y otros integrantes de la superfamilia TGF- β (factor de crecimiento transformador)¹⁴⁸. El brazo largo del cromosoma X también contiene genes esenciales para la función ovárica normal. Los probables genes candidatos, identificados mediante fenotipos vinculados a deleciones y translocaciones en el Xq, son: *XIST* (el gen de inactivación del cromosoma X), *DACH2* (codifica un factor de transcripción) y *QM* (codifica una proteína ribosómica)^{148,154}.

Premutaciones en el cromosoma X frágil

Un grupo de trastornos clínicamente importantes, entre ellos la insuficiencia ovárica prematura, conlleva una mutación dinámica de la secuencia de repetición de trinucleótidos (CGG) en el gen *FMRI*, localizado cerca del extremo terminal del brazo largo del cromosoma X (Xq27.3). El gen *FMRI* normal contiene aproximadamente 30 repeticiones. La forma completamente expandida de la mutación, caracterizada por más de 200 repeticiones CGG, causa el síndrome del cromosoma X frágil (FXS), la causa genética conocida más frecuente de retraso mental y autismo. La premutación, caracterizada por 55 a 200 repeticiones, está asociada a dos trastornos diferentes del FXS. Uno es el síndrome de temblor/ataxia asociado al cromosoma X frágil (FXTAS), un trastorno neurológico que afecta principalmente a hombres, como es de suponer tratándose un trastorno relacionado con el cromosoma X. El otro es la insuficiencia ovárica prematura, que afecta a aproximadamente el 15 % de las mujeres portadoras de la premutación⁵⁶.

En la mutación completa, el número expandido de repeticiones del trinucleótido en la región 5' no traducida del gen produce una hipermetilación que se extiende en la región promotora y silencia el gen. En consecuencia, disminuye o desaparece la producción de ARNm y su producto, la proteína de retraso mental asociado al cromosoma X frágil (FMRP), una proteína ligada a ARN que actúa como un supresor de la traducción. Finalmente, el resultado es una hiperexpresión del ARNm que da lugar a las características clínicas del FXS¹⁵⁵. La incidencia de FXS es de aproximadamente 1 de cada 4 000 varones y 1 de cada 4 000 a 8 000 mujeres⁵⁶. Aunque las mujeres afectadas están protegidas en cierta medida frente a la acción completa de la mutación, a causa de la inactivación del cromosoma X, aproximadamente el 70 % tiene un cociente de inteligencia límite o inferior, y tal vez otras deficiencias funcionales¹⁵⁶⁻¹⁵⁸.

En la premutación, la secuencia del trinucleótido repetida no está metilada, el gen está activo y se produce la FMRP. Sin embargo, la situación es bastante diferente a la del portador habitual no afectado en dos aspectos importantes: 1) las portadoras de la premutación tienen riesgo de sufrir trastornos diferentes del FXS, y 2) los alelos afectados son inestables y existe riesgo de expansión de la premutación a la mutación completa. El FXTAS es un trastorno neurodegenerativo progresivo que afecta a los portadores varones de la premutación, generalmente después de los 50 años, causando temblor intencional, ataxia, disfunción autónoma, deficiencias cognitivas, anomalías de la conducta y neuropatía periférica¹⁵⁹. Las mujeres portadoras de la premutación pueden presentar el trastorno, pero es muy infrecuente; una inactivación desfavorable del cromosoma X puede aumentar el riesgo de FXTAS en las mujeres¹⁶⁰. No obstante, las mujeres con una premutación *FMRI* con frecuencia presentan insuficiencia ovárica prematura. La prevalencia de premutaciones es de aproximadamente el 15 % en las mujeres con antecedentes familiares de insuficiencia ovárica prematura, y menor, pero todavía significativa (1-7%) en las mujeres sin esos antecedentes⁵⁶. La variación en la prevalencia puede explicarse por la relación entre la probabilidad de insuficiencia ovárica prematura y el tamaño de la secuencia CGG repetida; el riesgo aumenta con la cantidad de repeticiones, entre 59 y 99, pero no aumenta sino que incluso disminuye a partir de las 100 repeticiones^{161,162}. Las mujeres con una modesta cantidad de repeticiones de la secuencia (41 a 58 repeticiones) también pueden tener un riesgo mayor de insuficiencia ovárica prematura^{163,164}.

Las mujeres portadoras de la premutación *FMRI* a menudo presentan signos de envejecimiento reproductor prematuro. La duración de los ciclos y de la fase folicular es más corta, las concentraciones de FSH durante todas las fases del ciclo son mayores, mientras que las de inhibina son menores, en comparación con los valores detectados en las mujeres normales¹⁶⁵. También entran en la menopausia aproximadamente 5 años antes que el promedio¹⁶¹. No está completamente claro por qué y cómo la premutación *FMRI* predispone a la insuficiencia ovárica prematura, pero puede implicar toxicidad por ganancia de función debido a la hiperexpresión del ARNm, causando una atresia folicular acelerada.

La herencia de las mutaciones y premutaciones del *FMRI* sigue el patrón básico de los trastornos ligados al cromosoma X; las mujeres transmiten la anomalía al 50 % de sus hijos, y los hombres portadores a todas sus hijas pero a ninguno de sus hijos varones. El patrón de la herencia se complica por la inestabilidad meiótica de la secuencia de repetición de trinucleótidos, que tiende a expandirse cuando pasa de la madre a su descendencia, con lo que aumenta el riesgo de síndrome del cromosoma X frágil con cada generación, un fenómeno conocido como «anticipación». El riesgo de expansión depende del tamaño de la premutación; una cantidad de repeticiones de la secuencia entre 59 y 79 se expande a la mutación completa en menos de la mitad del tiempo, pero una mayor de 90 lo hace en más del 90% del tiempo¹⁶⁶. Por el contrario, el tamaño de la premutación permanece relativamente estable cuando se transmite de padres a hijas

y en muy pocas ocasiones se expande a la mutación completa¹⁶⁷, posiblemente porque las secuencias repetidas de gran tamaño son muy inestables en el desarrollo de los espermatozoides y sólo las premutaciones más pequeñas pueden transmitirse. Un número intermedio de secuencias repetidas, entre 45 y 54, o «zona gris», puede expandirse al tamaño de premutación a través de generaciones. ***Dada la complejidad de la herencia de las premutaciones FMRI, todos los portadores deben recibir un asesoramiento genético formal.*** Los temas que deben tenerse en cuenta incluyen el riesgo de esterilidad y de menopausia precoz, el riesgo y las implicaciones de la transmisión de la premutación, y la posibilidad de que otros integrantes de la familia puedan estar afectados, de diferentes maneras, planteando incluso otros problemas éticos evidentes.

A todas las mujeres con insuficiencia ovárica prematura se les debe recomendar una prueba para el cribado de la premutación FMRI. En resumen, las directrices dadas por el American College of Medical Genetics, el American College of Obstetricians and Gynecologists y la American Society for Reproductive Medicine recomiendan estudios para las mujeres con insuficiencia ovárica prematura de origen desconocido^{58,168}. ***Aunque aún no existe un claro acuerdo general sobre las pruebas indicadas para todas las mujeres infértiles menores de 40 años con concentraciones moderadamente elevadas de FSH, que sugieren una reserva ovárica reducida, sí lo hay sobre la necesidad de recomendar pruebas a las que poseen antecedentes familiares de IOP, FTX o FXTAS, o tienen familiares con autismo o retraso mental de origen desconocido.*** Los argumentos en contra de un cribado más amplio y liberal de la población se centran en los limitados recursos disponibles para proporcionar el complicado asesoramiento necesario y la incertidumbre que rodea a los riesgos vinculados a los alelos en el rango intermedio, que son frecuentes.

Hasta el 5% o el 10% de las mujeres con insuficiencia ovárica prematura portadoras de una premutación *FMRI* concebirá después del diagnóstico, sin intervención médica, pero no hay pruebas de que algún tratamiento, salvo la donación de ovocitos, pueda aumentar la probabilidad de embarazo¹⁵¹.

Trastornos autoinmunitarios

La enfermedad autoinmunitaria es una de las causas conocidas de insuficiencia ovárica prematura y responsable de aproximadamente el 4 % de los casos¹⁶⁹. Existen pruebas sustanciales que indican que la autoinmunidad es la causa de IOP en las mujeres que también muestran signos de autoinmunidad suprarrenal⁶⁰. La ovaritis autoinmunitaria puede presentarse como parte del síndrome poliglandular autoinmunitario (SPA) de tipo I o II, asociado a anticuerpos frente a diversos órganos endocrinos y a otros órganos. El SPA de tipo I (también conocido como poliendocrinopatía autoinmunitaria, candidiasis, distrofia ectodérmica) aparece en la niñez, habitualmente como hipoparatiroidismo (89%) o candidiasis mucocutánea (75 %), con frecuencia acompañado por insuficiencia suprarrenal (60-80%) e IOP (60%); la causa es la mutación del gen *AIRE* (regulador autoinmune), localizado en el cromosoma 21. El SPA de tipo II aparece en la edad adulta, y se caracteriza por insuficiencia suprarrenal (100%) y autoinmunidad tiroidea (70%) o diabetes de tipo 1 (50%); el 25 % de las mujeres con este trastorno presenta amenorrea y el 10 % de ellas también insuficiencia ovárica prematura⁵⁹. Esta última también se ha descrito en mujeres con lupus eritematoso diseminado y miastenia grave.

Se desconoce el mecanismo que estimula o causa la autoinmunidad ovárica, pero podría intervenir en él un virus u otra causa de lesión del tejido ovárico que lo convierta en antigénico, o una insuficiencia básica de la regulación inmunitaria que produzca una pérdida de tolerancia a algunos componentes del tejido ovárico. La característica de la ovaritis autoinmunitaria es un infiltrado linfocítico que rodea a los folículos secundarios y astrales, pero no a los folículos primordiales^{169,170}, lo que sugiere claramente que las células productoras de hormonas esteroideas en la teca contienen el antígeno instigador. Algunas observaciones sobre la producción normal de inhibina B en mujeres hipogonadales con ovaritis autoinmunitaria también sugieren que la teca es selectivamente elegida y que las células de la granulosa no están afectadas¹⁷¹. Casi todas las mujeres con ovaritis autoinmunitaria comprobada tienen anticuerpos circulantes dirigidos a enzimas esteroideogénicas como la 21-hidroxiase, la 17 α -hidroxiase y la enzima de escisión de la cadena lateral^{60,169}. Por lo tanto, el diagnóstico de insuficiencia ovárica autoinmunitaria se asocia a la demostración de la presencia de autoanticuerpos anticélulas esteroideogénicas. ***Una prueba positiva para anticuerpos antisuprarrenales o anti-21-hidroxiase es suficiente para establecer un diagnóstico de insuficiencia ovárica autoinmunitaria.*** La prueba disponible comercialmente para anticuerpos antiováricos séricos tiene escaso valor predictivo y un índice de falsos positivos inaceptable¹⁷². ***La biopsia ovárica con el solo fin de diagnosticar una insuficiencia ovárica autoinmunitaria es innecesaria y no recomendable.*** Mientras que los anticuerpos antirreceptores de membrana pueden causar enfermedades como la miastenia grave, la imposibilidad de detectar anticuerpos antirreceptor de la FSH en mujeres con insuficiencia ovárica prematura sugiere que éstos casi nunca, o sólo excepcionalmente, sean la causa¹⁷³. Las mujeres con insuficiencia ovárica autoinmunitaria pueden presentar grandes quistes foliculares luteinizados, posiblemente a causa de una mayor estimulación de las gonadotropinas en respuesta a la alteración del desarrollo y la función de los folículos¹⁷¹.

La estrecha asociación entre la insuficiencia suprarrenal y la insuficiencia ovárica autoinmunitarias justifica el cribado para la detección de anticuerpos antisuprarrenales en todas las mujeres con insuficiencia ovárica prematura en el momento del

diagnóstico. Los métodos más sensibles y útiles para la detección son los análisis de inmunofluorescencia indirecta usando tejido suprarrenal como sustrato y los estudios de inmunoprecipitación para anticuerpos anti enzima 21-hidroxilasa (CYP21). **Las pacientes con anticuerpos antisuprarrenales positivos deben evaluarse más profundamente para descartar la insuficiencia suprarrenal asintomática, mediante la medición de la concentración sérica de cortisol en la mañana (6:00-9:00 a.m.)** Un valor mayor de 18 µg/dl descarta totalmente la insuficiencia suprarrenal clínica; en los casos con valores más bajos es necesaria una prueba adicional de estimulación con ACTH para determinar si la reserva de ACTH es suficiente para satisfacer la demanda en momentos de estrés. La prueba se realiza midiendo la concentración sérica de cortisol antes y 60 min después de la administración de tetracosactida (ACTH sintética 1-24; 0,25 mg) por vía intramuscular o intravenosa; tras la estimulación, una concentración de cortisol ≥ 18 µg/dl se considera una respuesta normal. **Las pacientes con pruebas de anticuerpos antisuprarrenales negativas deben seguirse y evaluarse repitiendo las pruebas a determinados intervalos, porque la insuficiencia ovárica prematura puede preceder a la insuficiencia suprarrenal incluso en varios años, y es posible que su causa autoinmunitaria no sea reconocida inicialmente**⁵⁹.

Otros trastornos autoinmunitarios que pueden identificarse en mujeres con insuficiencia ovárica prematura, como la tiroiditis autoinmunitaria, se asocian en muy pocas ocasiones a ovaritis autoinmunitaria, por lo que no pueden considerarse pruebas de la presencia de insuficiencia ovárica autoinmunitaria. **No obstante, debido a que la prevalencia de tiroiditis es relativamente alta en mujeres con insuficiencia ovárica prematura (14-27%) y que la presencia de autoanticuerpos antitiroideos identifica a las pacientes con riesgo de enfermedad tiroidea autoinmunitaria, también está indicado el cribado para anticuerpos antiperoxidasa tiroidea y antitiroglobulina.** Cuando el resultado es positivo, las concentraciones de TSH deben medirse anualmente; cuando es negativo deben medirse con menor frecuencia (p. ej., cada 5 años). Anteriormente, se recomendaba el cribado para otros trastornos endocrinos autoinmunitarios (calcio sérico, fósforo, glucosa en ayunas, vitamina B₁₂), pero dichas determinaciones tienen muy poco valor en pacientes asintomáticas y pueden reservarse para las que presentan indicaciones clínicas⁶¹.

Radioterapia

Los efectos adversos de la radiación sobre el ovario dependen de la edad de la paciente, la dosis de radiación y el campo a radiar¹⁷⁴. En las mujeres jóvenes, la radioterapia puede causar sólo una amenorrea transitoria que desaparece al término de 6 a 18 meses, hecho que probablemente refleje el intervalo necesario para restablecer los mecanismos que dirigen el inicio del crecimiento y el tamaño de la reserva folicular. En las mujeres que reciben yodo radioactivo para el tratamiento del cáncer tiroideo, se ha observado también la suspensión transitoria del ciclo ovárico normal¹⁷⁵. Sin embargo, algunas sufrirán una insuficiencia ovárica inmediata e irreversible, e incluso las que la recuperan pueden presentar más tarde envejecimiento ovárico y menopausia prematuras. Los ovarios de las mujeres de más edad son más sensibles a los efectos de la radiación. Mientras que dosis superiores a 6 Gy (unidades gray, 1 Gy = 100 rads) causan, de un modo casi uniforme, insuficiencia ovárica en mujeres de más de 40 años¹⁷⁶, las mujeres más jóvenes han logrado embarazos satisfactorios después de haber recibido dosis mucho más altas.

La radiosensibilidad de los ovocitos humanos es de aproximadamente 2 Gy, lo que implica que alrededor del 50 % de los ovocitos restantes sobrevivirá después de dicha exposición¹⁷⁷. Mediante el mejor modelo disponible para evaluar la tasa de disminución natural de los folículos¹⁷⁸, pueden calcularse las dosis media y efectiva para la esterilización por radiación (que producen una insuficiencia ovárica inmediata y permanente en el 50% y 97,5% de las mujeres, respectivamente). También puede calcularse la media de edad de la insuficiencia ovárica posterior para cualquier edad y dosis de radiación determinadas. Los valores representativos derivados de dichos cálculos son¹⁷⁹:

Dosis esterilizante (Gy)

Edad en el momento del tratamiento (años) Media (50%) Efectiva (97,5%)

0	18,8	20,3
10	17,0	18,4
20	15,0	16,5

30 12,0 14,3

40 8,0 11,3

Media de la edad pronosticada para la insuficiencia ovárica (años)

<i>Edad en el momento del tratamiento (años)</i>	<i>3 Gy</i>	<i>6 Gy</i>	<i>9 Gy</i>	<i>12 Gy</i>	
0	35,1	22,6	13,7	7,9	
10	36,7	26,5	19,7	15,3	
20	39,0	31,4	26,4	22,8	
30	42,2	37,0	33,2	30,1	

Quando el campo de radiación excluye la pelvis, no existe un riesgo significativo de que cause insuficiencia ovárica permanente^{180,181}. En consecuencia, y siempre que sea posible, debe evitarse la radiación directa sobre los ovarios. La transposición ovárica programada (desplazando los ovarios fuera del campo de radiación) puede ayudar a preservar la función gonadal en pacientes que reciben radiación pélvica sin quimioterapia. Puede llevarse a cabo de forma programada antes de comenzar la radioterapia, o en el momento de la fase quirúrgica o la cirugía citoreductora primaria^{174,182,183}. Sin embargo, el éxito de la transposición ovárica para mantener la fecundidad después de la radioterapia ha variado ampliamente, del 16 % al 90%, a causa de las diferencias en los tratamientos, la exposición a radiación dispersa, el uso de protecciones y la quimioterapia complementaria. El procedimiento también tiene posibles complicaciones, como el dolor ovárico crónico y quistes que pueden necesitar cirugías adicionales. Posteriormente, también puede ser difícil lograr un embarazo espontáneo o incluso con fecundación *in vitro*, salvo que los ovarios se vuelvan a colocar en el interior de la pelvis¹⁸³. Otras estrategias para conservar la fecundidad que pueden considerarse antes de la radioterapia incluyen una FIV urgente y la crioconservación del embrión, los ovocitos y el tejido ovárico, como se analiza con detalle en el capítulo 32.

No hay datos que indiquen un riesgo mayor de defectos congénitos en los hijos de las mujeres tratadas con radioterapia, quimioterapia o una combinación de ambas¹⁸⁴. Sin embargo, el riesgo de complicaciones del embarazo como abortos espontáneos, partos prematuros y peso bajo al nacer puede aumentar a causa del crecimiento uterino y el flujo sanguíneo deficientes¹⁸⁵⁻¹⁸⁷.

Quimioterapia

La mayoría de los antineoplásicos actúan sobre las células en división y, por lo tanto, es probable que no tengan efectos adversos significativos sobre los ovocitos, aunque hay muchos que lo tienen. De hecho, la provisión fija de ovocitos es extremadamente sensible a los fármacos citotóxicos. ***La quimioterapia causa una disminución de la reserva de folículos primordiales que depende del fármaco y de la dosis, y es una de las causas relativamente frecuente de insuficiencia ovárica prematura.***

La toxicidad ovárica de los antineoplásicos que se utilizan habitualmente varía significativamente¹⁸³. Los alquilantes como la ciclofosfamida, que altera pares de bases y produce rotura y entrecruzamientos del ADN, pueden afectar tanto a las células en reposo como a las que se están dividiendo. El riesgo de insuficiencia ovárica después de la quimioterapia aumenta con la edad de la paciente, presumiblemente porque el tamaño del conjunto de folículos residual disminuye progresivamente con la edad y la lesión causada por el tratamiento se torna proporcionalmente mayor. Por ejemplo, una dosis de ciclofosfamida que sistemáticamente causa amenorrea en mujeres de más de 40 años, lo hace sólo en aproximadamente la mitad de las más jóvenes¹⁸⁸. Sin embargo, la sensibilidad o predisposición a la lesión gonadal causada por los antineoplásicos varía significativamente entre las mujeres. El uso frecuente de más de un fármaco complica todavía más los esfuerzos por predecir la probabilidad de que se produzca una insuficiencia ovárica a causa del tratamiento.

Elevada toxicidad gonadal Moderada toxicidad gonadal Baja toxicidad gonadal

Ciclofosfamida	Cisplatino	Bleomicina
Clorambucilo	Doxorubicina	Actinomicina D
Melfalán		Vincristina
Busulfano		Metotrexato
Mostaza nitrogenada		5-Fluorouracilo
Procarbazina		Taxanos

Es importante señalar que una gran mayoría de los estudios que examinaron los efectos de los antineoplásicos sobre la función ovárica utilizaron la incidencia de amenorrea, desde los 6 meses hasta los 5 años posteriores a la finalización del tratamiento, como medida del impacto. En general, no se han considerado las concentraciones de FSH y estradiol, ni de otros parámetros aceptados para la medición de la «reserva ovárica» como la inhibina B, la AMH, ni el volumen ovárico o el recuento de folículos antrales. Sin embargo, está claro que la mayoría de las mujeres en estadios avanzados de disminución folicular, por la edad u otras causas, continúan menstruando aun cuando el número y la calidad de los ovocitos restantes y su fecundidad son bastante bajos¹⁸⁹. En consecuencia, parece seguro que la amenorrea vinculada a cualquier antineoplásico o combinación de antineoplásicos subestima en gran medida su verdadero efecto adverso sobre la función ovárica y la fecundidad. En realidad, las observaciones realizadas en algunos estudios que examinaron el efecto de la quimioterapia sobre marcadores de la reserva ovárica (AMH en particular) sugieren que la quimioterapia induce un envejecimiento ovárico acelerado y, por lo tanto, aumenta la probabilidad de insuficiencia ovárica prematura más allá del riesgo estimado en base a la amenorrea que se presenta al finalizar el tratamiento¹⁹⁰⁻¹⁹².

Se han utilizado mucho los agonistas de la GnRH de acción prolongada (p. ej., acetato de leuprolida) para inducir un estado hipogonadal antes de la administración de la quimioterapia, con la esperanza de reducir o evitar los efectos adversos de los fármacos citotóxicos sobre la función ovárica y la futura fecundidad. Los datos obtenidos a partir de estudios realizados en roedores, en uno de primates no humanos¹⁹³ y en numerosos estudios de observación en mujeres sugieren que el tratamiento previo con agonistas de la GnRH puede ofrecer cierta protección frente a la depleción folicular ovárica inducida por la quimioterapia¹⁹⁴. En general, menos del 10 % de las pacientes tratadas con un agonista de la GnRH antes de la quimioterapia han presentado insuficiencia ovárica prematura irreversible, en comparación con el 40 % al 70 % de las que recibieron un tratamiento similar pero sin dicho agonista. Algunos especialistas han sugerido que el pretratamiento con agonistas de la GnRH puede, al menos, ampliar o extender la «ventana de fecundidad» 7 años o más en las pacientes tratadas con quimioterapia¹⁹⁴. Se han propuesto varios mecanismos para explicar las posibles acciones protectoras de los agonistas de la GnRH: 1) menos folículos primordiales comienzan a desarrollarse (a causa de la inhibición de la FSH), momento en el que son más vulnerables a la lesión; 2) disminución de la perfusión ovárica inducida por el hipoestrogenismo, lo que produce una menor exposición a los agentes antineoplásicos, y 3) un efecto directo sobre el ovario, independiente de las gonadotropinas, como un aumento de un factor antiapoptótico intraovárico o la protección de las células germinativas¹⁹⁴. Además, los defensores del tratamiento previo con agonistas de la GnRH han remarcado que puede disminuir el riesgo de menorragia a causa de la trombocitopenia inducida por la quimioterapia y, al menos en pacientes con cáncer de mama hormonossensible, también puede mejorar las tasas de supervivencia¹⁹⁵.

Ciertas dudas acerca del valor e incluso la seguridad de la quimioprofilaxis con agonistas de la GnRH han estimulado un activo debate, aún vigente. Muchos han cuestionado la verosimilitud biológica de los mecanismos protectores propuestos, y ha surgido la inquietud de que el gran aumento inicial de la secreción de gonadotropina que sigue al tratamiento con agonistas de la GnRH pueda tener efectos opuestos a los previstos con el tratamiento. Quienes se oponen al tratamiento previo con agonistas de la GnRH argumentan que el regreso de la menstruación después de la quimioterapia es una medida insensible y poco fidedigna de la protección ejercida frente a la lesión ovárica inducida por fármacos¹⁹⁶, ya que la disminución sostenida de las concentraciones séricas de AMH que sigue a la

quimioterapia indica la pérdida de folículos primordiales y preantrales (fuente principal de AMH)¹⁹², y el tratamiento con agonistas de la GnRH no puede proteger frente a los fármacos citotóxicos porque los folículos primordiales y preantrales no son sensibles a la estimulación de las gonadotropinas¹⁹⁷. Mencionan la debilidad metodológica de estudios observacionales previos y los resultados del único estudio clínico aleatorizado publicado, en el que se examinaron los efectos del pretratamiento con agonistas de la GnRH sobre la función ovárica después de la quimioterapia, que no demostraron beneficio alguno¹⁹⁸. Se ha cuestionado la seguridad de los agonistas de la GnRH porque numerosos tumores de mama y del aparato reproductor expresan receptores de la GnRH mediadores en acciones que pueden reducir la eficacia de la quimioterapia o producir una pérdida aún mayor de folículos¹⁹⁹⁻²⁰². Finalmente, es posible que el tratamiento con un agonista de la GnRH induzca síntomas agudos de la deficiencia de estrógenos, además de los que aparecen invariablemente como consecuencia de la quimioterapia, sumándose de ese modo a la carga general del tratamiento. En definitiva, para sacar conclusiones más fiables sobre los riesgos y beneficios relativos del tratamiento previo con agonistas de la GnRH, es necesario disponer de los resultados de los estudios clínicos que está llevando a cabo el Southwest Oncology Group en Estados Unidos, y otros centros de Alemania, Italia, España y el Reino Unido.

Galactosemia

La galactosemia es un trastorno autosómico recesivo del metabolismo de la galactosa causado por un déficit de la enzima galactosa 1-fosfato uridiltransferasa; es también otra causa, aunque muy infrecuente, de insuficiencia ovárica prematura²⁰³. Las mujeres afectadas tienen menos folículos primordiales, probablemente a causa de la toxicidad acumulativa de metabolitos de la galactosa sobre la migración y supervivencia de las células germinativas^{204,205}. Por lo general, el diagnóstico se establece durante los primeros días de vida, tras iniciar la alimentación con leche materna o artificial, que causa ictericia, vómitos y desarrollo insuficiente.

Insuficiencia ovárica funcional por trastornos del desarrollo folicular

Aunque la depleción folicular acelerada es el mecanismo subyacente de las causas más frecuentes de insuficiencia ovárica prematura, hay otros trastornos genéticos poco frecuentes que causan un desarrollo folicular insuficiente o anómalo, y pueden provocar la insuficiencia ovárica funcional. Entre ellos, los trastornos de la regulación intraovárica, defectos de enzimas esteroidogénicas, y anomalías de las gonadotropinas y de sus receptores. En 1969, Jones y de Moraes-Ruehsen describieron tres pacientes con amenorrea e hipogonadismo hipergonadótropo que también eran resistentes a dosis elevadas de gonadotropinas exógenas, aunque sus ovarios contenían numerosos folículos. Denominaron al trastorno «síndrome del ovario insensible o resistente» o «síndrome de Savage», por el nombre de la primera paciente que lo presentó²⁰⁶. Parece probable actualmente que el síndrome del ovario resistente sea el producto de defectos intrínsecos del desarrollo folicular.

Las anomalías en cualquiera de los numerosos reguladores paracrinos identificados de la función ovárica pueden interferir o evitar una respuesta normal a la estimulación de las gonadotropinas. Por ejemplo, en una pequeña cantidad de mujeres con insuficiencia ovárica prematura idiopática, se han identificado mutaciones en el gen que codifica la proteína morfogénica ósea 15 (BMP-15), un factor de crecimiento específico del ovocito que estimula la foliculogénesis y la proliferación de las células de la granulosa (en la misma familia que incluye a las activinas e inhibinas). En estudios clínicos funcionales, la BMP-15 mutante fue procesada de forma anómala, asociada a una disminución del crecimiento de las células de la granulosa y antagonizada por la estimulación de la proliferación de células de la granulosa por la BMP-15 de tipo natural²⁰⁷. En un estudio de mujeres con insuficiencia ovárica prematura a las que se les realizó un cribado genético, se detectaron 7/166 (4%) con mutaciones heterocigóticas en *BMP-15*, mientras que no se detectó ninguna en el grupo de control constituido por mujeres que tenían una menopausia normal o habían sido elegidas aleatoriamente en la población general²⁰⁸. Otro ejemplo es el síndrome de blefarofimosis-ptosis-epicanto inverso (BPES). El BPES es una rara enfermedad autosómica dominante que se caracteriza por malformaciones del párpado e insuficiencia ovárica prematura causada por diversas mutaciones en el gen que codifica el factor de transcripción FOXL2, necesario para la función normal de las células de la granulosa²⁰⁹.

Otros defectos poco frecuentes en la enzima esteroidogénica que bloquean de manera efectiva el desarrollo folicular pueden provocar hipogonadismo hipergonadótropo a causa de la insuficiencia ovárica funcional. Entre ellos, las mutaciones en los genes codificadores de la enzima reguladora esteroidogénica aguda (StAR), la 17 α -hidroxilasa (*CYP17A1*) y la aromataasa (*CYP19A1*). La StAR transporta el colesterol desde la membrana externa a la interna de las mitocondrias, donde la enzima de escisión de la cadena lateral convierte el colesterol en pregnenolona, el primer paso limitador de la biosíntesis esteroidea; por lo tanto las mutaciones en la StAR dan lugar a una síntesis deficiente de todas las hormonas esteroideas suprarrenales y gonadales. Las personas afectadas presentan hiperplasia suprarrenal lipóide congénita e insuficiencia suprarrenal grave poco después del nacimiento o en los primeros años de vida; las que son reconocidas y tratadas precozmente no presentan desarrollo puberal²¹⁰.

Las mujeres con deficiencia de 17 α -hidroxilasa, que afecta al complejo enzimático transformador de progestágenos de 21 carbonos en andrógenos de 19 carbonos, suelen acudir en la época prevista para la pubertad con amenorrea e infantilismo sexual. Los niveles

elevados de progesterona (la hormona inmediatamente proximal al bloqueo enzimático) se convierten por otro lado en mineralocorticoides (desoxicorticosterona, corticosterona), lo que produce hipertensión e hipopotasemia. Las mujeres con déficit parcial o menos grave de 17 α -hidroxilasa pueden mostrar diferentes grados de producción de esteroides sexuales y de desarrollo sexual²¹¹. Algunas con déficit de aromatasa, que afecta a la enzima transformadora de andrógenos en estrógenos, por lo general presentan genitales ambiguos al nacer, altas concentraciones de andrógenos y ausencia de desarrollo mamario en la pubertad. Durante el embarazo no se produce aromatización de los andrógenos fetales para producir estrógenos en la placenta, lo que causa la masculinización del feto y de la madre. Las mutaciones de la aromatasa también pueden producir fenotipos variables o atípicos caracterizados por diferentes grados de desarrollo mamario²¹².

Las mutaciones inactivadoras de la subunidad β de la LH o de la FSH pueden dar lugar a moléculas de gonadotropina anómalas con inmunorreactividad y bioactividad limitadas o inexistentes. Las personas afectadas son hipogonadales y tienen una concentración elevada de una gonadotropina (la normal), pero basal o indetectable de las otras^{213,214}. Las mutaciones inactivadoras de los receptores de la FSH o de la LH pueden impedir la unión de las gonadotropinas o la transducción de señales, lo que produce nuevamente un hipogonadismo hipergonadótropo a causa del insuficiente desarrollo folicular²¹⁵. La mutación en un punto específico del receptor de la FSH es bastante frecuente en la población finlandesa (0,96%)^{216,217}. La búsqueda de la misma mutación en mujeres con insuficiencia ovárica prematura en Brasil, Suiza, Dinamarca, Japón y Singapur halló sólo una única portadora²¹⁸⁻²²¹, pero se identificaron otras mutaciones inactivadoras^{222,223}. Se ha informado que algunas mujeres con mutaciones similares en el receptor de LH presentaban amenorrea, quistes ováricos grandes y una concentración sérica alta de LH pero normal de FSH^{224,225}.

Tratamiento de la insuficiencia ovárica prematura

Es importante destacar que el tratamiento eficaz de la insuficiencia ovárica prematura necesita asesoramiento y respaldo emocional profundos, evaluación específica y tratamiento farmacológico. Las mujeres jóvenes con esta afección no están preparadas, comprensiblemente, para el diagnóstico y muchas se sienten disconformes con la forma de comunicárselo²²⁶. Necesitan, y merecen, suficiente tiempo para una cuidadosa preparación y para planificar su tratamiento a largo plazo.

La atención debe centrarse, en primer lugar, en descartar aquellas causas de insuficiencia ovárica prematura que puedan tener consecuencias importantes para la salud de la paciente u otros miembros de su familia. Las que presentan translocaciones o deleciones cromosómicas o permutaciones en el cromosoma X frágil deben recibir asesoramiento genético apropiado; y las que tienen enfermedades autoinmunitarias requerirán una cuidadosa evaluación con el transcurso del tiempo, a fin de asegurar que cualquier problema de salud potencialmente grave que pueda surgir se atienda y trate rápidamente.

Tratamiento hormonal

El tratamiento a largo plazo de las mujeres con insuficiencia ovárica prematura se centra en el hipogonadismo y sus secuelas. Sin tratamiento estrogénico exógeno, existe el riesgo de aparición de osteopenia y osteoporosis²²⁷, así como también de cardiopatías isquémicas tempranas²²⁸⁻²³¹. Inevitablemente, también presentarán síntomas de deficiencia estrogénica como crisis vasomotoras (sofocos) y atrofia genitourinaria que pueden ser debilitantes. Por lo tanto, salvo que exista una contraindicación específica, las mujeres con insuficiencia ovárica prematura deben recibir tratamiento estrogénico exógeno. Hay otras estrategias para proteger la salud ósea y cardíaca que merecen mención, como el ejercicio físico, la dieta, el consumo adecuado de calcio y vitamina D, y evitar el tabaquismo.

El tratamiento estrogénico en mujeres con insuficiencia ovárica prematura puede tener varias formas. Los niveles fisiológicos de estrógenos pueden lograrse usando un régimen de tratamiento oral (p. ej., 1 mg a 2 mg diarios de estradiol micronizado o 0,625 mg a 1,25 mg diarios de estrógenos equinos conjugados) o transdérmico (0,1 mg/24 h)²³². Dado que la mayoría de las mujeres con esta afección tienen un útero intacto, el tratamiento cíclico o continuo con un progestágeno es esencial para evitar la hiperplasia endometrial y la neoplasia como resultado del tratamiento con estrógenos únicamente²³³. En las mujeres con esperanza de concebir, es preferible el tratamiento cíclico con progestágenos (p. ej., 200 mg diarios de progesterona micronizada o 10 mg diarios de acetato de medroxiprogesterona durante 12 a 14 días cada mes). También pueden usarse anticonceptivos orales, pero hay que recordar que contienen cantidades de hormonas que exceden las necesarias y por lo tanto pueden reservarse para quienes desean evitar la posibilidad de ovulación y embarazo aleatorios. ***Al hablar con pacientes jóvenes con insuficiencia ovárica prematura, es importante destacar que ellas son muy diferentes a las mujeres posmenopáusicas de más edad, y que el equilibrio entre el riesgo y el beneficio del tratamiento hormonal en ellas también difiere del de las mujeres posmenopáusicas.*** Dado que son mucho más jóvenes, el riesgo inicial de cardiopatías y cáncer de mama es mucho menor que el de las mujeres posmenopáusicas de más edad. Además, sin el tratamiento estrogénico, el riesgo de cardiopatía isquémica posterior puede ser mayor y no menor²²⁸⁻²³¹. El tratamiento hormonal debe continuar al menos hasta los 50 años, como sucede con la producción normal de hormonas endógenas.

Las concentraciones de andrógenos ováricos (testosterona, androstenodiona) pueden ser ligeramente menores en las mujeres con insuficiencia ovárica prematura que en las normales de la misma edad²³⁴, aunque en la mayoría se mantienen al mismo nivel de las mujeres posmenopáusicas normales. No existen aún criterios establecidos para el diagnóstico de deficiencia androgénica, ni hay un método aprobado o validado para ofrecer un tratamiento androgénico fisiológico²³⁵. Además, el tratamiento con andrógenos exógenos puede causar acné e hirsutismo, y cuando se administra por vía oral, dislipidemia. No se han estudiado aún las consecuencias clínicas a más largo plazo de los niveles reducidos de andrógenos, si hay alguna, ni tampoco se ha establecido la seguridad del tratamiento androgénico prolongado, de ahí que no pueda recomendarse para las mujeres con insuficiencia ovárica prematura.

Fecundidad

Aunque la probabilidad de un embarazo después del diagnóstico es sólo del 5% al 10%, algunas mujeres con insuficiencia ovárica prematura conciben, y en aproximadamente el 80 % de los casos, el embarazo culmina en un recién nacido vivo y sano¹⁵¹. ***No obstante, no hay pruebas que indiquen que alguna forma de tratamiento que no sea la donación de óvulos y la FIV puede aumentar la probabilidad de embarazo.***

La ovulación intermitente o episódica no es inusual en las mujeres con insuficiencia ovárica prematura, al igual que en las perimenopáusicas. La obtención seriada de muestras de sangre y la ecografía transvaginal pueden mostrar la presencia de desarrollo folicular, pero es frecuente observar patrones alterados de la foliculogénesis y luteinización prematura, posiblemente como consecuencia de los niveles elevados de LH²³⁶. Algunas pruebas indican que el tratamiento fisiológico con estrógenos exógenos permite, aunque no mejora, el desarrollo folicular y la ovulación¹⁵⁰. Aunque se ha intentado varias veces la inducción de la ovulación por medio de gonadotropinas exógenas, las mujeres con hipogonadismo hipergonadótropo establecido son, por razones obvias, malas candidatas. Los intentos para mejorar las tasas de ovulación, ya sea con el tratamiento con gonadotropinas y con estrógenos o con un agonista de la GnRH, han tenido un éxito limitado²³⁷⁻²⁴⁰, pero las tasas de embarazo y de nacimientos de niños vivos continúan siendo extremadamente bajas. Las mujeres con insuficiencia ovárica prematura de cualquier etiología son en general excelentes candidatas para la FIV usando ovocitos donados²⁴¹.

Respaldo psicológico y emocional

Después del diagnóstico de insuficiencia ovárica prematura, es frecuente que las mujeres sientan una profunda pena y sensación de pérdida frente a las esperanzas y expectativas puestas en el hijo por venir; validar dichas emociones puede ser terapéutico y tranquilizador. También es importante destacar que el diagnóstico de esta afección no implica ni predice un envejecimiento prematuro en ningún otro aspecto, algo que muchas mujeres, comprensiblemente, pueden temer. Las mujeres con insuficiencia ovárica prematura también tienen riesgo de sufrir depresión y trastornos de ansiedad^{226,242}. En consecuencia, la referencia a un grupo de apoyo (www.pofsupport.org) y a un terapeuta con experiencia en el tratamiento de mujeres y parejas con dificultades para engendrar, puede ser muy útil.

Trastornos de la adenohipófisis

Son varios los trastornos de la adenohipófisis que pueden causar amenorrea. Los más frecuentes son los tumores, que en su mayoría son adenomas benignos; en un gran número de cirugías transesfenoidales, el 91 % de las masas de la silla turca y parasellares fueron adenomas hipofisarios²⁴³. Casi nunca se encuentran tumores hipofisarios malignos. Hay otros tumores que pueden presentarse en la región de la silla turca, como craneofaringiomas, meningiomas, gliomas, tumores metastásicos y cordomas. No todas las masas tumorales de la silla turca son neoplásicas²⁴⁴, se ha documentado la presencia de quistes, tuberculosis, sarcoidosis y depósitos grasos que comprimen la hipófisis. Las lesiones cercanas, como aneurismas en la arteria carótida interna, también pueden causar amenorrea.

Otras causas hipofisarias de hipogonadismo hipergonadótropo son: lesiones de origen quirúrgico o por radiación, isquemia e infarto (p. ej., síndrome de Sheehan) y enfermedades infiltrantes como la hipofisitis linfocítica y la hemocromatosis.

Adenomas hipofisarios

Los adenomas hipofisarios son neoplasias reales, pero casi siempre benignas. La gran mayoría son monoclonales, lo que sugiere que las mutaciones de células somáticas preceden a la expansión clonal y desempeñan un importante papel en la génesis tumoral^{245,246}. Se sabe que ciertas mutaciones genéticas específicas participan en el desarrollo de algunos tumores hipofisarios. En pacientes con uno de los síndromes (tipo 1) de neoplasia endocrina múltiple (MEN)²⁴⁷, las mutaciones inactivadoras dominantes autosómicas en el gen *MEN1* (que codifica la menina, un supresor tumoral putativo) predisponen al desarrollo de adenomas paratiroideos, hipofisarios y enteropancreáticos (insulinomas, gastrinomas, tumores carcinoideos). En aproximadamente el 40 % de los adenomas de células

somatótropas que secretan GH, se identifican mutaciones activadoras en el gen *GNAS1* (codificador de la subunidad α de la proteína G estimuladora que participa en la vía de transducción de señales que relaciona las interacciones entre el ligando y su receptor con la activación de la adenilciclasa)²⁴⁸. El gen 1 de transformación tumoral de células hipofisarias (*PTTG1*) está hiperexpresado en casi todos los adenomas hipofisarios, y en mayor grado en los que se extienden fuera de la silla turca²⁴⁹.

Los adenomas hipofisarios se clasifican según el tipo de células y el tamaño, y pueden ser funcionales (hormonosecretantes) o no funcionales. La gran mayoría de los adenomas hipofisarios son funcionales, adenomas lactótrofos que secretan prolactina, o adenomas no funcionales que derivan fundamentalmente de células gonadótropas. Los adenomas tirótrofos funcionales (secretan TSH y causan hipertiroidismo), somatotrofos funcionales (secretan GH y causan acromegalia) y corticotrofos funcionales (secretan ACTH y causan la enfermedad de Cushing) son poco frecuentes, particularmente en mujeres con amenorrea. Si son suficientemente grandes, incluso los no funcionales pueden tener consecuencias funcionales, al comprimir el tallo hipofisario e interferir con la secreción de factores de liberación o inhibición hipotalámicos, o al comprimir las células circundantes. Los tumores de menos de 10 mm se denominan microadenomas, y los de 10 mm o más, macroadenomas. Los adenomas hipofisarios pueden detectarse durante la evaluación de síntomas neurológicos o síntomas por exceso o deficiencia hormonal (como amenorrea), o bien al obtener imágenes de la cabeza por otros motivos. La RM (con gadolinio como contraste) es el mejor método para obtener imágenes de la hipófisis y sus alrededores, ya que puede revelar la presencia de tumores que se extienden fuera de la silla, en los senos cavernosos o en los senos esfenoidales, o que elevan el quiasma óptico.

El síntoma neurológico más frecuente asociado a los tumores hipofisarios es la alteración visual. El síntoma habitual es la hemianopsia bitemporal (visión en túnel), causado por el aumento de presión sobre el centro del quiasma óptico (que afecta a las zonas de los nervios ópticos relacionadas con los campos visuales de las retinas nasal y temporal), pero la afección puede ser homolateral o bilateral, y producirse en diferentes grados. La compresión más intensa del quiasma puede provocar disminución de la agudeza visual y diplopía (visión borrosa), debido a la compresión y extensión lateral del nervio oculomotor. La aparición de síntomas visuales es tan gradual que con frecuencia pasan desapercibidos durante meses o años. Otros síntomas neurológicos son las cefaleas no específicas (por la expansión de la silla), la rinorrea de líquido cefalorraquídeo (por la extensión inferior del tumor) y la apoplejía hipofisaria (causada por una repentina hemorragia dentro del adenoma).

Las consecuencias endocrinas de los adenomas hipofisarios dependen de que estos sean o no funcionales y de su tamaño. Los microadenomas y macroadenomas funcionales secretan cantidades excesivas de hormonas, según su tipo celular específico, y causan síntomas originados por la hiperestimulación del órgano o los tejidos involucrados, como se describe a continuación. Los macroadenomas funcionales y no funcionales también pueden causar deficiencia de hormonas hipofisarias, a causa de sus efectos tumorales sobre el tallo hipofisario y las células circundantes. Mientras que el déficit de gonadotropinas produce síntomas de hipogonadismo como amenorrea y atrofia vaginal, los síntomas del déficit de TSH son los del hipotiroidismo, como cansancio, letargo, intolerancia al frío, disminución del apetito, estreñimiento, sequedad de la piel, bradicardia y anemia. La deficiencia de GH provoca talla baja en los niños, mientras que en los adultos se asocia a disminución de la masa muscular y aumento de la masa grasa^{250,251}, disminución de la densidad ósea²⁵² y un riesgo mayor de enfermedades cardiovasculares²⁵³, a pesar de que su único síntoma es la disminución de la sensación de bienestar²⁵⁴. El único síntoma conocido de la deficiencia de prolactina es la lactancia deficiente después del parto. Los síntomas de deficiencia de ACTH son los causados por el déficit de cortisol, e incluyen hipotensión y taquicardia posturales, cansancio, anorexia, pérdida de peso, hipoglucemia y eosinofilia. La insuficiencia suprarrenal primaria también causa pérdida de sales, contracción del volumen e hiperpotasemia debido a la deficiencia de aldosterona, y también hiperpigmentación debida al aumento compensatorio de la secreción de ACTH, síntomas que sin embargo no causa la insuficiencia suprarrenal secundaria causada por la deficiencia de ACTH. Tanto la insuficiencia suprarrenal primaria como la secundaria pueden causar hiponatremia por una secreción inapropiada de vasopresina, derivada de la deficiencia de cortisol.

Las deficiencias moderadas de TSH, GH y ACTH causan generalmente pocos síntomas, o no reconocibles, por lo que fácilmente pueden continuar sin detectarse salvo que se sospeche su existencia y se descarten específicamente.

Pruebas de la función hipofisaria

Es recomendable que las mujeres con macroadenomas se sometan a pruebas de la función hipofisaria para descartar otras deficiencias hormonales que puedan tener importantes implicaciones para la salud. Aunque la evaluación adicional no suele ser difícil de realizar ni de interpretar, y sólo algunas con resultados anómalos pueden necesitar pruebas dinámicas más complicadas, el médico de cabecera puede consultar o referir a la paciente a un endocrinólogo o especialista en reproducción más familiarizado con las pruebas indicadas. ***La evaluación endocrina habitual de las mujeres con amenorrea incluye la medición de las concentraciones séricas de TSH, prolactina y FSH. Las mujeres con macroadenomas hipofisarios requieren una evaluación adicional que incluya la medición de T₄ sérica libre, IGF-I y la concentración de cortisol por la mañana (6:00 a 9:00 a.m.).***

Cuando la concentración sérica de TSH es baja o normal, una T₄ libre baja demuestra la existencia de hipotiroidismo secundario. ***Es importante comprender que la medición sérica de la TSH no es suficiente en las pacientes con posibles trastornos hipotalámicos o hipofisarios.*** Un valor normal de TSH descarta el hipotiroidismo sólo cuando existen motivos suficientes para creer que el eje hipotálamo-hipófiso-tiroideo está intacto y funciona con normalidad. En las mujeres con una masa en la silla turca e hipogonadismo hipogonadótropo, que indica que el eje HHO es disfuncional, no puede suponerse que la función del eje tiroideo sea normal. Las concentraciones altas de TSH y T₄ libre sugieren la presencia de un adenoma tirótopo funcional, aunque es poco frecuente (causa hipertiroidismo)²⁵⁵.

El cribado para detectar déficit o exceso de GH es más eficaz en conjunto con la medición de la concentración sérica de IGF-I, dado que el valor basal de GH sérica no es fiable en los adultos. El IGF-I se elabora en el hígado en respuesta a la estimulación de la GH, y una concentración menor que el límite inferior normal específico para la edad tiene una especificidad mayor del 95 % para el diagnóstico de déficit de GH²⁵⁶. Las pruebas de estimulación de la secreción de GH, como la de hipoglucemia inducida por insulina o la administración combinada de arginina y somatoliberina (GH-RH), son más sensibles²⁵⁶, pero pocas veces necesarias. La concentración sérica elevada de IGF-I sugiere la presencia de un adenoma somatotropo secretor de GH (que causa acromegalia)²⁵⁷.

Un nivel muy bajo de cortisol por la mañana (<3-5 µg/dl) indica insuficiencia suprarrenal e implica deficiencia de ACTH; un valor ≥ 15 µg/dl a 18 µg/dl demuestra una secreción normal de cortisol. Los valores intermedios requieren una evaluación adicional para determinar si la reserva de ACTH es suficiente para satisfacer la demanda durante momentos de estrés. La reserva de ACTH puede evaluarse fácilmente mediante una prueba de estimulación con ACTH, basada en la premisa de que la deficiencia permanente de ACTH produce atrofia suprarrenal e incapacidad para producir el aumento normal de la secreción de cortisol en respuesta a la administración repentina de ACTH. La prueba se realiza midiendo la concentración sérica de cortisol antes y 60 min después de la administración de tetracosactida (ACTH sintética 1-24; 0,25 mg) por vía intramuscular o intravenosa; tras la estimulación, una concentración de cortisol ≥ 15 µg/dl a 18 µg/dl corresponde a una respuesta normal. Una concentración sérica basal de cortisol elevada puede indicar hiperkortisolismo (síndrome de Cushing) debido a un adenoma corticotropo secretor de ACTH, pero para diagnosticar el síndrome de Cushing y determinar cuál es su causa²⁵⁸, es necesaria una evaluación adicional más específica, como se describe más adelante (v. «Adenomas corticotropos»).

Las pruebas para evaluar la deficiencia de prolactina son innecesarias porque la única consecuencia clínica está relacionada con la lactancia, y no hay un tratamiento eficaz para la lactancia deficiente a causa de la disminución de la prolactina. Aunque la hiperprolactinemia sugiere obviamente la presencia de un adenoma lactótropo funcional, las concentraciones de prolactina con frecuencia también están elevadas en las mujeres con adenomas hipofisarios no funcionales y otras masas tumorales en la silla turca.

Adenomas gonadótropos

La gran mayoría de los adenomas gonadótropos no son funcionales, no secretan cantidades significativas de FSH o LH, y no causan síntomas clínicos; el 80% al 90% de todos los adenomahipofisarios no funcionales derivan de células gonadótropas. Además, incluso las concentraciones de gonadotropinas moderadamente elevadas no producen síntomas específicos. En consecuencia, incluso los adenomas gonadótropos de gran tamaño producen generalmente más cefaleas y trastornos visuales que amenorrea²⁵⁹⁻²⁶¹. Los adenomas secretores de FSH poco frecuentes pueden causar anovulación e hiperestimulación ovárica espontánea, causando amenorrea, múltiples quistes ováricos grandes y concentraciones séricas de FSH y estradiol elevadas²⁶²⁻²⁶⁴; en las niñas prepúberes, también pueden causar desarrollo mamario y hemorragia vaginal²⁶⁵. No obstante, la mayoría de las pacientes con adenomas gonadótropos presentan concentraciones séricas de gonadotropinas bajas o normales porque los tumores no son funcionales e interrumpen la función menstrual sólo indirectamente, a través de la compresión del tallo hipofisario o de las células que lo rodean. Pueden inhibir la secreción de gonadotropina al interrumpir la secreción de GnRH hipotalámica o comprimir las células gonadótropas normales. Por otro lado, pueden causar hiperprolactinemia al interferir con las acciones inhibitorias de la dopamina sobre las células lactótropas, lo que provoca una inhibición secundaria de la secreción de GnRH hipotalámica y amenorrea. Aunque esos tumores de «células nulas» casi nunca producen cantidades de gonadotropinas clínicamente significativas, sí muestran producción de gonadotropinas *in vitro* o expresión génica a nivel del ARNm^{266,267}. Los adenomas gonadótropos también pueden secretar grandes cantidades de la subunidad α común a todas las hormonas glucoproteicas hipofisarias (que no tienen actividad biológica intrínseca y, por lo tanto, no causan síntomas).

En pacientes con concentraciones séricas de prolactina inferiores a 100 ng/ml y sin signos de hipertiroidismo, acromegalia o síndrome de Cushing, debe sospecharse la presencia de un adenoma gonadótropo no funcional, al igual que cuando las concentraciones de gonadotropinas son normales o bajas y se observa una concentración elevada de la subunidad α libre²⁶⁶. En algunas mujeres que presentan este tipo de adenomas, las concentraciones séricas de FSH pueden ser elevadas y las de LH bajas. En las mujeres premenopáusicas, las concentraciones elevadas de FSH y estradiol, asociadas a ovarios multiquísticos e hiperplasia endometrial, sugieren

claramente la presencia de un adenoma gonadótropo secretor de FSH funcional que causa hiperestimulación ovárica^{262,268-270}. En esos casos, el tratamiento con un agonista de GnRH no disminuye la secreción de gonadotropina, y puede incluso causar o exacerbar la hiperestimulación ovárica²⁶³.

En pacientes con síntomas neurológicos o con una secreción excesiva de gonadotropinas clínicamente importante, la resección quirúrgica transesfenoidal de un adenoma gonadótropo o de tipo no funcional puede proporcionar alivio rápido. Si la cirugía logra extirpar el adenoma sin afectar a la hipófisis normal, la secreción de gonadotropinas y la función ovárica deben volver a la normalidad. Sin embargo, el procedimiento puede también producir deficiencias hormonales hipofisarias adicionales o una insuficiencia panhipofisaria más general²⁷¹. Las complicaciones graves de la cirugía transesfenoidal son infrecuentes, se producen en menos del 5 % de las pacientes, pero incluyen el empeoramiento de la visión, hemorragias y rinorrea de líquido cefalorraquídeo que causa meningitis. Las variaciones en la secreción de vasopresina (ADH), que causan diabetes insípida o el problema opuesto, el síndrome de secreción inapropiada de vasopresina (SIADH), son más frecuentes pero, por lo general, sólo transitorias. La radioterapia convencional o estereotáctica es útil cuando los estudios de imagen posquirúrgicos muestran un tumor residual importante o un nuevo crecimiento progresivo. En pacientes sin síntomas neurológicos ni secreción de gonadotropinas clínicamente importante, los macroadenomas y los microadenomas no funcionales pueden evaluarse cuidadosamente mediante estudios de imagen realizados de forma seriada una vez al año (comenzando 6 meses después del diagnóstico, en el caso de los macroadenomas), a fin de detectar un crecimiento progresivo; si no hay cambios, la frecuencia puede reducirse. Cualquier otra deficiencia hormonal hipofisaria asociada debe reponerse.

Adenomas tirótropos

Los adenomas tirótropos funcionales, una causa poco frecuente de hipertiroidismo, son responsables de menos del 1 % de todos los tumores hipofisarios funcionales. La mayoría de las pacientes presenta signos y síntomas típicos de hipertiroidismo; otras manifestaciones clínicas son: bocio difuso, alteraciones visuales, trastornos menstruales y galactorrea. Dado que la bioactividad y la inmunoreactividad de la TSH secretada por los adenomas tirótropos puede variar enormemente, las concentraciones séricas de TSH también lo pueden hacer, con oscilaciones desde los valores normales (aunque inadecuadamente elevados incluso en presencia de hipertiroidismo) hasta valores muy elevados²⁷². La mayoría de pacientes con adenomas tirótropos funcionales también presentan concentraciones séricas elevadas de la subunidad α libre.

La cirugía transesfenoidal es el tratamiento habitual para las pacientes con adenoma tirótropo funcional, aunque ha proporcionado resultados variados, principalmente porque la mayor parte de dichos tumores son macroadenomas y con frecuencia la cirugía no es curativa. En los casos de tumores persistentes, el tratamiento con octreotida, un análogo de la somatostatina, es el más eficaz²⁷², tanto que el tratamiento prequirúrgico con octreotida durante 6 a 12 meses es una opción a tener en cuenta cuando se trata de un adenoma tirótropo funcional de gran tamaño. El tratamiento antihipertiroides no se recomienda porque la disminución de la hormona tiroidea puede estimular la secreción de TSH y el crecimiento del tumor.

Adenomas somatótropos

Los adenomas somatótropos funcionales que secretan GH son la causa de más del 95 % de los casos de acromegalia²⁵⁷. La GH estimula la secreción excesiva de IGF-I por el hígado, que a su vez causa la mayoría de las manifestaciones clínicas del trastorno. Los signos característicos de la acromegalia son la hipertrofia mandibular, y el aumento de tamaño y la inflamación de manos y pies, lo que obliga a usar calzado y anillos de mayor tamaño, así como síntomas articulares relacionados con una artropatía hipertrófica. Sin embargo, la aparición y progresión de la acromegalia es extremadamente lenta, y por lo general abarca un período de varios años. En el momento del diagnóstico, la mayoría de las pacientes tiene macroadenomas, muchos de los cuales se extienden más allá de la silla turca.

Las concentraciones séricas de IGF-I no varían con las comidas, la hora del día o el ejercicio, pero sí con la edad, observándose el valor más elevado en la pubertad y disminuyendo a continuación gradualmente. Por lo tanto, la concentración de IGF-I debe interpretarse según las normas establecidas para cada edad en particular. La mayoría de los pacientes con acromegalia también tiene concentraciones séricas elevadas de GH, pero fluctúan ampliamente en respuesta a una variedad de estímulos, como el ayuno, el ejercicio, el estrés y el sueño; los valores pueden también ser altos en pacientes con diabetes mal controlada, hepatopatías y desnutrición. Dado que las mediciones aleatorias de la GH sérica pueden ser difíciles de interpretar de un modo fiable, la prueba más específica para el diagnóstico de acromegalia es la de tolerancia a la glucosa oral. En los casos normales, las concentraciones de GH descienden a valores muy bajos en las 2 h posteriores a la ingestión de 75 g de glucosa ($< 0,3$ ng/ml cuando se mide con los modernos análisis inmunoradiométricos o de inmunoquimioluminiscencia, de gran sensibilidad); los valores superiores a 0,3 ng/ml se consideran anormalmente altos²⁷³.

La cirugía transesfenoidal es el tratamiento de elección de los adenomas somatótropos. Los resultados logrados son en general muy buenos; en el 80% al 90% de las pacientes con microadenomas, disminuye la secreción de GH a los valores normales y se conservan las otras funciones hipofisarias; los resultados son más variables en las pacientes con macroadenomas^{274,275}. Los síntomas clínicos

rápidamente mejoran después de una cirugía eficaz. Existen tratamientos farmacológicos eficaces para el tratamiento de tumores y síntomas persistentes o recurrentes, como el uso de análogos de la somatostatina que inhiben la secreción de GH (p. ej., octreotida, lanreotida) y antagonistas de los receptores de GH que disminuyen las concentraciones de IGF-I (p. ej., pegvisomant).

Adenomas corticótrofos

Los adenomas corticótrofos funcionales secretores de ACTH son la causa específica de la enfermedad de Cushing y una de las causas del trastorno más general, conocido como síndrome de Cushing, producido por el exceso de glucocorticoides circulantes. La causa más frecuente de este síndrome es el uso de glucocorticoides recetados (p. ej., prednisona), aunque los glucocorticoides orales, inyectables, tópicos e inhalados también pueden causar el trastorno²⁷⁶⁻²⁷⁸. Entre otras causas se incluyen también los adenomas y carcinomas suprarrenales secretores de cortisol y la producción ectópica de ACTH o de corticoliberina (CRH) por tumores carcinoides bronquiales y otros tumores poco frecuentes.

Las manifestaciones clínicas clásicas de la enfermedad de Cushing derivan principalmente del hipercortisolismo, causado por la estimulación excesiva de la ACTH sobre las suprarrenales, y varían con la duración y la magnitud del exceso de secreción de cortisol. Las manifestaciones más frecuentes son la obesidad central progresiva, causada por la acumulación excesiva de grasa en las mejillas y en la nuca («cara de luna llena» y «cuello de bisonte», respectivamente), la atrofia de la piel y el tejido subcutáneo (fácil formación de hematomas y estrías de color púrpura en el abdomen y los flancos) y la hiperpigmentación (causada por el exceso de ACTH), normalmente más evidente en zonas expuestas a la luz (cara, cuello y dorso de las manos), o con traumatismos crónicos leves, por fricción o presión (codos, rodillas, nudillos y hombros). Las alteraciones menstruales son frecuentes, ya que afectan al 80 % de las mujeres, un tercio de ellas con amenorrea²⁷⁹. Otros signos y síntomas frecuentes se deben a un ligero exceso de andrógenos (hirsutismo, acné) y a los efectos del exceso de cortisol en los músculos esqueléticos (atrofia y debilidad de músculos proximales), los huesos (osteoporosis) y el metabolismo de la glucosa (resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa, diabetes). Por lo general, los adenomas corticótrofos funcionales son bastante pequeños y, por lo tanto, difíciles de detectar en los estudios de diagnóstico por la imagen.

Cuando se sospecha la presencia de un síndrome de Cushing, la evaluación diagnóstica comienza con la medición (dos veces) de la excreción de cortisol libre en orina de 24 h, del cortisol salival (dos veces) por la noche (11:00 p.m.) o mediante una prueba de inhibición con dosis bajas de dexametasona durante la noche; la precisión diagnóstica de las tres pruebas es similar²⁸⁰. En la misma muestra debe medirse la excreción de creatinina para evaluar el cumplimiento de las instrucciones, porque es difícil lograr una correcta recolección de orina durante 24 h. La excreción urinaria de cortisol y la concentración salival por la noche se interpretan por comparación con los intervalos normales establecidos por el laboratorio. La prueba de inhibición con dexametasona durante la noche se realiza administrando 1 mg de dexametasona entre las 11:00 p.m. y la medianoche, y midiendo el cortisol sérico a las 8:00 de la mañana siguiente; el resultado normal es $< 1,8 \mu\text{g}/\text{dl}^{258}$. Para realizar la prueba de inhibición con una dosis baja de dexametasona, se administran 0,5 mg de dexametasona cada 6 h durante 2 días, hasta un total de 8 dosis (p. ej., 8:00 a.m., 2:00 p.m., 8:00 p.m. y 2:00 a.m.), y se mide el cortisol sérico 2 h o 6 h después de la última dosis; como en el caso anterior durante la noche, el resultado normal es $< 1,8 \mu\text{g}/\text{dl}^{258}$. Si la primera prueba de selección es anómala, debe realizarse una segunda, distinta a la primera. Cuando los resultados anómalos son concordantes, se necesita una evaluación adicional para determinar la causa del síndrome de Cushing, como se analiza con detalle en el capítulo 13. Cuando son discordantes, también es necesario realizar pruebas adicionales. Los resultados normales no requieren una evaluación adicional, salvo que el cuadro clínico despierte una importante sospecha clínica.

El tratamiento de elección de la enfermedad de Cushing es la cirugía transesfenoidal; en manos expertas, el índice de curación permanente es de aproximadamente el 70%. En los casos en los que la cirugía no logra la curación, la radioterapia es una opción eficaz en aproximadamente el 45 % de las pacientes adultas. La suprarrenalectomía bilateral total, que requiere tratamiento con glucocorticoides y mineralocorticoides diarios durante toda la vida, es la cura final y definitiva²⁸¹.

Adenomas lactótrofos (prolactinomas)

Los adenomas lactótrofos funcionales son frecuentes, y constituyen aproximadamente el 40 % de todos los adenomas hipofisarios clínicamente reconocidos. La mayoría surge de la expansión clonal de una única célula, presumiblemente a causa de una mutación somática. También pueden presentarse como parte del síndrome MEN1, pero, dado que el hiperparatiroidismo primario (hipercalcemia asociada a un nivel inadecuadamente elevado de hormona paratiroidea) es la manifestación clínica más frecuente del trastorno, esta posibilidad puede descartarse de un modo eficaz midiendo la concentración sérica de calcio. Aproximadamente el 10 % de los adenomas que secretan prolactina también secretan GH, y hay quienes recomiendan medir la concentración sérica de IGF-I, incluso en mujeres con microadenomas²⁸². En los casos de adenomas lactótrofos, las concentraciones séricas de prolactina generalmente se relacionan con el tamaño del adenoma. Es común que los microadenomas se asocien a concentraciones séricas de prolactina menores de 200 ng/ml y los macroadenomas a niveles más elevados, pero las excepciones en cada caso son muy frecuentes. En algunas mujeres con macroadenomas lactótrofos de gran tamaño, las concentraciones de prolactina sólo son moderadamente elevadas porque el tumor es

fundamentalmente quístico, o debido a un artefacto del análisis, que puede producirse cuando la muestra contiene una cantidad excesiva de antígeno que satura tanto los anticuerpos de señal como de captura, impidiendo así el «sándwich» característico de los estudios inmunoradiométricos y quimioluminiscentes (conocido como «efecto gancho»)²⁸³.

La hiperprolactinemia causa habitualmente trastornos menstruales y es responsable de una amenorrea secundaria hasta en el 30% de las mujeres²⁸⁴. El mecanismo está relacionado con la inhibición de la secreción de GnRH hipotalámica, que a su vez produce una disminución de la secreción de la gonadotropina hipofisaria y anovulación, o un hipogonadismo hipogonadótropo más intenso, según sea el grado de hiperprolactinemia y el alcance de la inhibición de la secreción de gonadotropina. El hipogonadismo crónico puede causar una osteopenia progresiva que mejora una vez restablecidos los niveles normales de prolactina, pero la densidad mineral ósea no siempre vuelve a los valores normales²⁸⁵. Aunque la hiperprolactinemia también puede producir galactorrea, la mayoría de las mujeres hiperprolactinélicas no la presentan, principalmente porque las concentraciones de estrógenos están anormalmente bajas. Aunque los prolactinomas son mucho más frecuentes en las mujeres adultas, pueden causar un crecimiento insuficiente y amenorrea primaria en las niñas²⁸⁶. Las mujeres posmenopáusicas con prolactinomas no presentan los síntomas clásicos, y a menudo sólo se identifican cuando un tumor grande causa síntomas neurológicos.

Tratamiento médico

El tratamiento con agonistas de la dopamina es el tratamiento de elección en las mujeres con adenomas lactótrofos secretores de prolactina, independientemente de su tamaño, ya que reduce las concentraciones de prolactina y el tamaño de los tumores en más del 90% de los casos²⁸⁷. La bromocriptina y la cabergolina son sumamente eficaces. Esta última, un agonista selectivo de los receptores de dopamina de tipo 2, tiene menos efectos secundarios, mayor potencia y es más eficaz que la bromocriptina para restablecer las concentraciones normales de prolactina en las mujeres con adenomas lactótrofos^{26,27}. De ahí que muchos la consideren la mejor opción. Sin embargo, incluso en dosis relativamente bajas, el uso prolongado de cabergolina puede aumentar el riesgo de cardiopatía valvular hipertrófica^{30,31}. La bromocriptina no causa ese riesgo, por lo que hay quien la considera una opción algo más segura, y reservan la cabergolina para pacientes con intolerancia o resistencia a la bromocriptina. Para minimizar los efectos secundarios, cualquier tratamiento farmacológico debe comenzar con una dosis baja (p. ej., 1,25 mg de bromocriptina antes de acostarse; 0,25 mg de cabergolina dos veces a la semana), que se puede aumentar gradualmente según las concentraciones de prolactina medidas aproximadamente 1 vez al mes. En general, cuanto mayor sea la concentración de prolactina, mayor será la dosis de agonista de la dopamina necesaria para restablecer los valores normales. Es posible que las mujeres con macroadenomas grandes y concentraciones muy elevadas de prolactina necesiten hasta 5 mg de bromocriptina dos veces al día y hasta 1,5 mg de cabergolina dos veces a la semana. Cuando hay intolerancia al tratamiento oral, cualquiera de los medicamentos puede administrarse por vía vaginal^{33,34}.

En general, las concentraciones de prolactina disminuyen durante las 2 a 3 semanas posteriores al inicio del tratamiento, y teóricamente pueden normalizarse en todas las pacientes con microadenomas y en casi todas las que presentan macroadenomas²⁸⁸. Cuando los macroadenomas causan trastornos visuales, la mejoría durante los días posteriores al inicio del tratamiento es importante, y aumenta gradualmente durante un período de meses^{289,290}. En tan sólo 6 semanas, puede comenzar a disminuir notablemente el volumen de los adenomas, que pueden evaluarse con más precisión repitiendo la RM a los 3 a 6 meses de tratamiento. Los tratamientos más prolongados logran a menudo disminuir más el tamaño del adenoma^{288,291,292}. En las pacientes con macroadenomas, el tamaño de éstos suele disminuir de forma paralela a la concentración de prolactina. Sin embargo, la respuesta general no siempre se relaciona con el nivel basal de prolactina ni con la disminución absoluta o relativa de las concentraciones; ni siquiera con la normalización de las concentraciones de prolactina. ***La imposibilidad de reducir el tamaño de un tumor a pesar de la normalización de las concentraciones de prolactina sugiere claramente que se trata de un adenoma no funcional y no de un adenoma lactótropo funcional.*** La menstruación, la ovulación y la fecundidad vuelven a la normalidad cuando se restablecen las concentraciones normales de prolactina²⁶. La seguridad de ambos fármacos para las mujeres que desean un embarazo ha quedado demostrada^{35,36}. Cuando la paciente no tolera el tratamiento con agonistas de la dopamina y, por lo tanto, continúa presentando hiperprolactinemia y anovulación, puede inducirse la ovulación con gonadotropinas exógenas.

En las pacientes con microadenomas, la dosis del agonista de la dopamina puede muchas veces reducirse tras aproximadamente un año de tratamiento, y puede intentarse la interrupción al cabo de 2 años si las concentraciones de prolactina se mantienen normales y la RM no muestra signos del adenoma. En las pacientes con macroadenomas, la RM debe repetirse a los 6 y los 12 meses de iniciar el tratamiento, para determinar cuánto se ha reducido el tamaño del adenoma. Si la concentración de prolactina ha sido normal durante un año o más y el adenoma ha disminuido significativamente de tamaño, la dosis del tratamiento puede reducirse gradualmente, siempre que la prolactina permanezca dentro del intervalo de los valores normales²⁹³. Al igual que en el caso de los microadenomas, puede intentarse la interrupción del tratamiento si las concentraciones de prolactina se mantienen normales durante 2 años y la RM no indica la presencia de un tumor. Con frecuencia, pero no siempre, las concentraciones de prolactina vuelven a aumentar después de la interrupción del

tratamiento. En un gran estudio retrospectivo, se observó hiperprolactinemia recurrente en el 75 % de las pacientes con microadenomas y en el 84 % de las pacientes con macroadenomas tratadas con bromocriptina²⁹⁴. Sin embargo, en un estudio prospectivo de 105 pacientes con microadenomas y 70 con macroadenomas, se interrumpió el tratamiento cuando las concentraciones de prolactina fueron normales y la RM mostró la ausencia de un tumor residual o una disminución del 50 % de su tamaño sin invasión del seno cavernoso y con una separación mayor de 5 mm del quiasma óptico; la hiperprolactinemia volvió a aparecer sólo en el 31 % de las pacientes con microadenomas y en el 36 % de las mujeres con macroadenomas, y no se volvió a observar un nuevo crecimiento del tumor en ninguna de las pacientes después de 2 a 5 años de observación²⁹⁵. Las mejores candidatas para la interrupción del tratamiento son aquellas con concentraciones séricas de prolactina normales y con tumores residuales visibles muy pequeños o sin ellos en la RM.

La administración de un agonista de la dopamina es el mejor tratamiento inicial para las mujeres con macroadenomas secretores de prolactina y, ciertamente, una opción adecuada; sin embargo, no es la única para las mujeres con microadenomas. Como sucede en los casos de hiperprolactinemia sin adenoma, el tratamiento puede adecuarse a las necesidades y los objetivos de las pacientes. El tratamiento con un agonista de la dopamina es la mejor opción para las mujeres preparadas para intentar un embarazo (por inducción de la ovulación) y para las que sufren una galactorrea molesta. Otras pueden recibir tratamientos cíclicos con concentraciones fisiológicas de estrógenos/progestágenos o con anticonceptivos hormonales combinados (por vía oral o vaginal), según las necesidades anticonceptivas; el riesgo de estimulación del crecimiento tumoral de estos tratamientos es bajo, si es que existe alguno^{37,38}. Sin embargo, es prudente controlar las concentraciones séricas de prolactina aproximadamente cada 6 meses, y repetir la RM transcurrido uno y dos años del diagnóstico, para volver a evaluar el tamaño del adenoma.

Tratamiento quirúrgico

Cuando las pacientes con adenomas lactótrofos no toleran o no responden al tratamiento con agonistas de la dopamina, la cirugía transesfenoidal es una alternativa adecuada. Esta opción también cuenta para las mujeres con macroadenomas muy grandes (p. ej., >3 cm) que desean intentar el embarazo, aun cuando sus tumores respondan al tratamiento farmacológico. Aunque la cirugía ofrece la posibilidad de una curación permanente, también tiene importantes limitaciones y posibles consecuencias. Desgraciadamente, es frecuente la extirpación incompleta del tumor y la persistencia de la hiperprolactinemia, y como es lógico, más frecuentes en las pacientes con macroadenomas (hasta un 90%) que en aquellas con microadenomas (aproximadamente, el 30%), aunque todo depende de la destreza y la experiencia del neurocirujano. También deben considerarse las posibles recurrencias de la hiperprolactinemia y del tumor durante los 5 años posteriores al procedimiento^{296,297}. En general, cuanto mayor sea la concentración inicial de prolactina, menor es la tasa de curación permanente. No es sorprendente que los resultados mejoren cuando el adenoma está completamente dentro de la silla, lo que destaca la importancia del tratamiento farmacológico prequirúrgico en pacientes con lesiones fuera de ella²⁹⁸. El mejor factor pronóstico de la curación a largo plazo es la concentración de prolactina al día siguiente de la cirugía. En algunas series de gran tamaño con seguimiento a largo plazo de más de 400 mujeres, la tasa de recidiva fue del 26 % cuando las concentraciones de prolactina posquirúrgicas eran de 20 ng/ml o menores²⁹⁹. Por lo demás, los riesgos y posibles consecuencias de la cirugía transesfenoidal son similares a los de otros tipos de adenomas hipofisarios (v. «Adenomas gonadótropos», anteriormente). En las pacientes con tumor e hiperprolactinemia persistente, las opciones terapéuticas incluyen el uso de agonistas de la dopamina y la radioterapia.

Radioterapia

La radioterapia puede disminuir el tamaño de los adenomas lactótrofos, pero las concentraciones de prolactina y el tamaño del tumor disminuyen muy lentamente, durante un período de varios años^{300,301}. Por lo tanto, la radioterapia se usa principalmente para las mujeres con macroadenomas grandes que presentan un tumor residual importante tras la cirugía. Aproximadamente la mitad de las pacientes tratadas con radiación desarrollaron lentamente una paninsuficiencia hipofisaria durante los 10 años siguientes al tratamiento³⁰². En consecuencia, las pacientes tratadas con radiación deben seguirse atentamente a través del tiempo, prestando atención a la aparición de signos y síntomas de deficiencias hormonales hipofisarias.

Tratamiento durante el embarazo

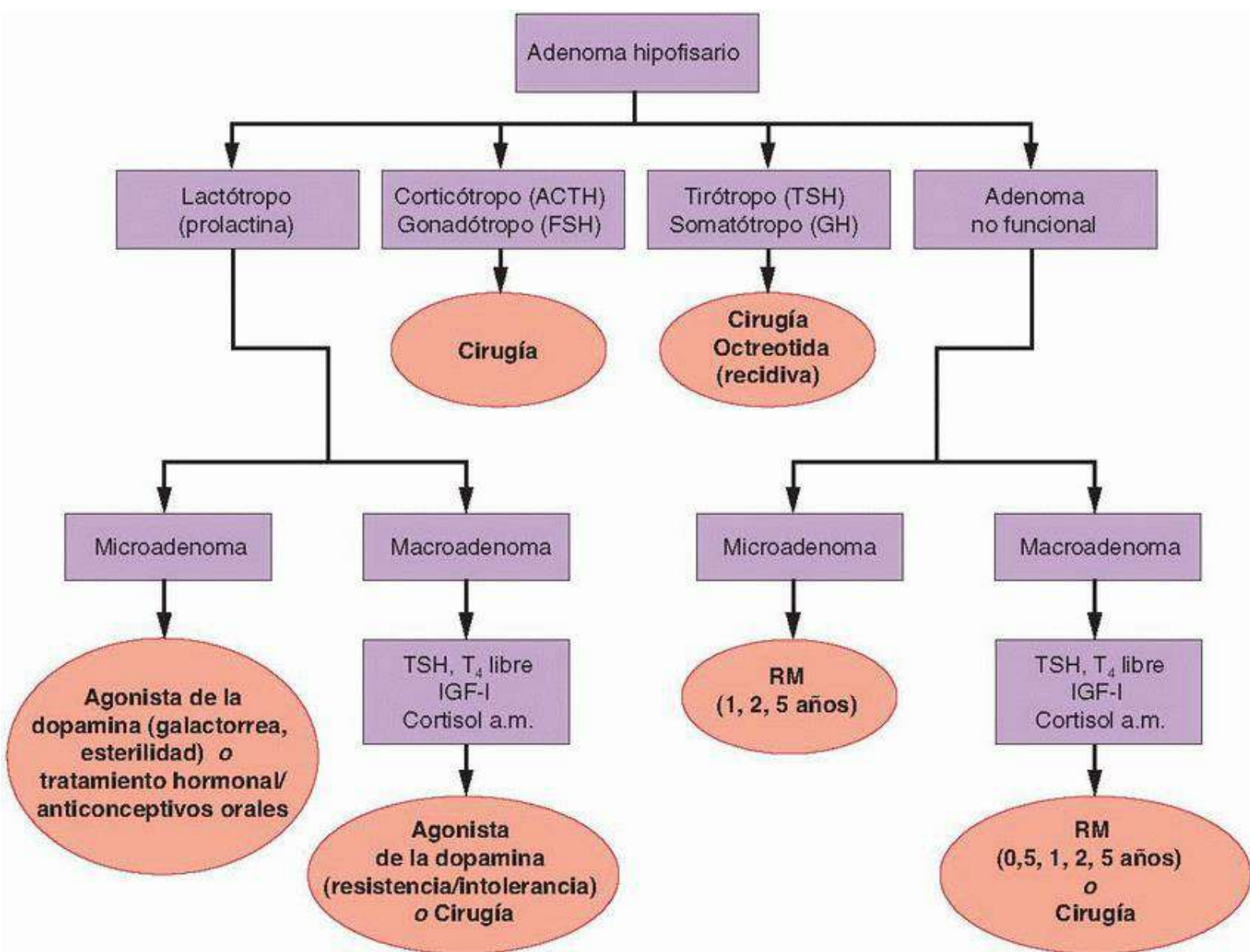
Dada la eficacia del tratamiento con agonistas de la dopamina en el restablecimiento de la ovulación y la fecundidad en casos de hiperprolactinemia, no es sorprendente que muchas mujeres con adenomas lactótrofos funcionales queden embarazadas. En general, aproximadamente el 80% de las mujeres hiperprolactinémicas, con o sin adenomas, logran embarazos con el tratamiento con agonistas de la dopamina³⁰³⁻³⁰⁵. Dado que la hipófisis sana duplica aproximadamente su tamaño al llegar al tercer trimestre del embarazo³⁰⁶ y que las concentraciones de estrógenos son muy elevadas durante ese período, existe un aumento del riesgo de que el tumor crezca durante el embarazo, aunque la incidencia de crecimiento clínicamente significativo en las mujeres con microadenomas es extremadamente baja, aproximadamente del 1% al 2%³⁰⁷. Alrededor del 5 % presentará un aumento de tamaño asintomático del tumor (según lo indican los estudios de imagen), y básicamente ninguna necesitará posteriormente una intervención quirúrgica. El riesgo es significativamente mayor

(aproximadamente 15-20%) en las mujeres con macroadenomas^{304,307}. No obstante, las mediciones seriadas de la prolactina durante el embarazo son innecesarias.

Independientemente del tamaño del adenoma, no está indicado el tratamiento con agonistas de la dopamina ni los estudios de imagen durante el embarazo cuando la paciente no presenta síntomas, y puede interrumpirse de forma segura cuando se confirma el embarazo. En las mujeres con microadenomas, se debe medir la prolactina sérica aproximadamente 2 meses después del parto o de la interrupción de la lactancia y, si continúa elevada, puede reanudarse mediante el tratamiento con agonistas de la dopamina, hormonal o con anticonceptivos hormonales, según las necesidades de la paciente. En las mujeres con macroadenomas, es aconsejable un período de tratamiento con un agonista de la dopamina antes del embarazo para disminuir el tamaño del tumor y reducir el riesgo asociado. Si los macroadenomas no se reducen con el tratamiento, debe evitarse el embarazo hasta después de la ablación quirúrgica, ya que es improbable que el tratamiento farmacológico sea eficaz si aparecen síntomas.

En las pocas mujeres que presentan un crecimiento significativo de los macroadenomas durante el embarazo, las cefaleas suelen preceder a los trastornos visuales, que pueden aparecer en cualquier trimestre. Las cefaleas no tienen características específicas, y varían en cuanto a intensidad, localización y carácter. La alteración visual clásica es la hemianopsia bitemporal (visión en túnel), aunque pueden observarse otros defectos. Por lo general, los síntomas remiten rápidamente al reanudar el tratamiento con agonistas de la dopamina. Aunque pocas veces es necesario, el tratamiento no conlleva riesgos para el feto^{35,303,308-310}. La prolactina presente en el líquido amniótico, con sus supuestas acciones sobre la regulación del equilibrio electrolítico del líquido amniótico, deriva de la decidua y su secreción está controlada por estrógenos y progesterona, no por la dopamina, que no tiene efecto sobre las concentraciones de prolactina del líquido amniótico.

La lactancia materna no supone un riesgo significativo para el crecimiento del tumor en mujeres con microadenomas o macroadenomas que permanecen asintomáticas durante el embarazo, pero está contraindicada cuando se observan síntomas neurológicos en el momento del parto³¹¹. El tratamiento con agonistas de la dopamina no debe reiniciarse hasta después de finalizar la lactancia.



Herramientas de imágenes

Incidentaloma hipofisario

La RM tiene una gran sensibilidad para detectar pequeñas lesiones y puede mostrar un tumor

hipofisario al tomar imágenes craneales por razones ajenas a la sospecha de una enfermedad hipofisaria. En resumen, en 13 estudios necrópsicos en los que se examinaron más de 10 000 hipófisis, se identificaron más de 1 000 microadenomas y 3 macroadenomas no sospechados, lo que proporciona una prevalencia global de «incidentalomas» hipofisarios de aproximadamente el 10%³¹².

Se conoce relativamente poco sobre el destino de estas masas frecuentes y asintomáticas, localizadas en la silla turca. Sin embargo, en un estudio en el que participaron 506 pacientes, todas con concentraciones de prolactina inferiores a 100 ng/ml, y sin signos de hipersecreción o deficiencia de otras hormonas hipofisarias, se practicó una intervención quirúrgica inmediata a 258, y las 248 restantes recibieron un tratamiento expectante durante aproximadamente 27 meses. En las pacientes tratadas quirúrgicamente, se detectaron 209 (81%) adenomas no funcionales y 41 quistes. Entre las pacientes que recibieron seguimiento mediante estudios de imagen seriados, la lesión creció en 30 (12%) y disminuyó en 29 (12%); no se observaron cambios en las demás. Entre las lesiones que aumentaron de tamaño, 20 medían inicialmente ≥ 10 mm, 10 eran < 10 mm y sólo 3 crecieron hasta alcanzar más de 10 mm en un período de 65 a 84 meses de observación³¹³. En dos estudios más pequeños en los que participaron 98 pacientes con incidentalomas hipofisarios, 10 de 41 (25%) tumores ≥ 10 mm y sólo uno de 57 tumores más pequeños crecieron durante el intervalo de 2 a 11 años de observación^{314,315}.

Según los datos disponibles, se recomienda en general evaluar a las pacientes con incidentalomas hipofisarios ≥ 10 mm de tamaño de la misma forma que a las que presentan macroadenomas sintomáticos, con pruebas funcionales hipofisarias y exámenes de los campos visuales, ya que dichos tumores tienden a asociarse a alteraciones de la secreción de hormonas hipofisarias y a aumentar de tamaño con

el tiempo. Los casos de macroadenomas funcionales deben tratarse en consecuencia y los de tumores no funcionales deben seguirse con pruebas y estudios por la imagen seriados a los 6 meses, al año y a los 2 años, y con menor frecuencia a partir de ese momento; todas las carencias hormonales asociadas deben tratarse adecuadamente. En las pacientes con incidentalomas más pequeños (< 10 mm), hay que medir la concentración sérica de prolactina, pero si no hay signos ni síntomas que sugieran la presencia de un tumor funcional, no es necesario realizar más evaluaciones endocrinas³¹⁶. Si no existen alteraciones clínicas ni endocrinas, la RM puede repetirse al cabo de 1-2 años, para identificar los escasos incidentalomas que puedan mostrar un crecimiento significativo.

Síndrome de la silla vacía

El «síndrome de la silla vacía» es un nombre poco apropiado porque, de hecho, la silla turca no está vacía sino aumentada de tamaño, aunque parezca vacía en las imágenes porque contiene líquido cefalorraquídeo, incluso dentro del espacio subaracnoideo pero extendiéndose hacia abajo en la fosa hipofisaria. Se incluye aquí este trastorno, en la exposición de los adenomas hipofisarios, porque en la mayoría de los casos es el resultado de la extirpación o destrucción previa de un adenoma hipofisario mediante cirugía, radiación o infarto. También puede deberse a un defecto congénito localizado en el diafragma de la silla turca («silla turca vacía primaria»). En cualquiera de los casos, el tejido hipofisario remanente, por otro lado normal, está aplanado contra el suelo de la silla, que puede desmineralizarse a causa del aumento de la presión dentro de la fosa hipofisaria.

En los estudios necrópsicos, la prevalencia de la silla vacía es de aproximadamente el 5 %, y alrededor del 85% se observa en las mujeres³¹⁷. Entre las mujeres con amenorrea y galactorrea, la prevalencia es del 4% al 15%^{284,318}. No es sorprendente que el síndrome pueda coexistir con un adenoma y, con menor frecuencia, con déficits en la secreción de hormonas hipofisarias que pueden ser importantes³¹⁹. Sin embargo, la afección es por lo general bastante benigna y no evoluciona hacia una insuficiencia hipofisaria. No hay pruebas definitivas de que la silla vacía primaria cause insuficiencia hipofisaria.

Debido a la posibilidad de que coexista un adenoma, las pacientes con hiperprolactinemia y silla vacía deben someterse a una evaluación anual (medición de prolactina y estudios por la imagen) durante algunos años para detectar cualquier crecimiento del tumor. El tratamiento de la afección estará determinado por los trastornos asociados a la secreción de hormonas hipofisarias.

Síndrome de Sheehan

El infarto agudo y la necrosis isquémica de la hipófisis causados por hemorragia puerperal e hipotensión hipovolémica se conocen como síndrome de Sheehan, una de las causas más frecuentes de hipopituitarismo en los países subdesarrollados o en vías de desarrollo^{320,321}. El síntoma inicial clásico es la imposibilidad de lactar después del parto. El resto de las características clínicas varían según la gravedad de la lesión hipofisaria, y oscilan desde el hipopituitarismo grave poco después del parto, que se manifiesta como letargo, anorexia y pérdida de peso, hasta la amenorrea secundaria, pérdida de vello sexual y síntomas menos graves de fatiga que aparecen semanas o meses después³²²⁻³²⁴. Las deficiencias más frecuentes son las de GH, prolactina y gonadotropinas, aunque las de ACTH y TSH también se observan en la mayoría. Aproximadamente un tercio de las pacientes presenta hiponatremia, pero casi nunca se observa diabetes insípida^{323,324}. La detección de la silla parcial o completamente vacía es común más adelante.

La evaluación y el tratamiento del síndrome de Sheehan no son diferentes a los del hipopituitarismo debido a otras causas, con una salvedad. Cualquier prueba de estimulación con ACTH para detectar una insuficiencia suprarrenal secundaria debe posponerse hasta aproximadamente 6 semanas después del parto. La atrofia suprarrenal causada por la deficiencia cónica de ACTH, que impide aumentar la secreción de cortisol que normalmente se produce en respuesta a un estímulo con ACTH, tarda en presentarse. Por lo tanto, las pruebas antes de las 6 semanas puede dar resultados imprecisos (falsos negativos).

Lesiones hipofisarias infiltrantes

Las lesiones hipofisarias infiltrantes que pueden causar un hipogonadismo hipogonadótropo son la hemocromatosis y la hipofisitis linfocítica.

Hemocromatosis

La hemocromatosis hereditaria es un trastorno autosómico recesivo causado por mutaciones en el gen *HFE* (en el cromosoma 6) que altera el tamaño y la forma de la proteína HFE (hemocromatosis) e impide su transporte a la superficie de la célula donde normalmente interactúa con el receptor de la transferrina, que tiene a su vez un importante papel en la regulación de la cantidad de hierro que entra en la célula³²⁵. El resultado es la absorción excesiva del hierro de la dieta, que provoca una sobrecarga férrica en el parénquima y el consiguiente daño tisular. Las células afectadas con mayor frecuencia en la hipófisis son las gonadotropas, causando un hipogonadismo hipogonadótropo³²⁶; las deficiencias de TSH y ACTH son menos frecuentes. Una forma adquirida de hemocromatosis puede deberse a transfusiones frecuentes en personas con anemias graves (drepanocitosis, β -talasemia mayor, anemia aplásica).

La mejor prueba para la detección de la hemocromatosis hereditaria es medir la saturación de la transferrina en ayunas (el cociente entre la concentración sérica de hierro y la capacidad total de unión al hierro) en forma de porcentaje³²⁷; los valores superiores al 45 % indican la necesidad de analizar el genotipo *HFE*³²⁸. El diagnóstico y el tratamiento precoces (flebotomía, tratamiento quelante) ayudan a evitar enfermedades graves relacionadas con el depósito de hierro en el hígado, el páncreas, la adenohipófisis y el corazón. Aunque la hemocromatosis hereditaria es una causa poco frecuente de hipogonadismo hipogonadótropo, hay quienes sugieren que en todas las pacientes con hipopituitarismo y estudios de imagen normales deben realizarse estudios del hierro³²⁹.

Hipofisitis linfocítica

La hipofisitis linfocítica es un trastorno autoinmunitario poco común que causa un aumento de tamaño de la hipófisis que parece un tumor hipofisario, y se observa con mayor frecuencia durante el embarazo o en los seis meses posteriores al parto^{330,331}. El proceso inflamatorio crónico produce una destrucción puntual o difusa de la adenohipófisis, de distinta gravedad, y posteriormente, fibrosis. En la fase inicial de la hipofisitis, es frecuente la hiperprolactinemia, que va seguida de un hipopituitarismo progresivo. Este trastorno debe tenerse en cuenta en las mujeres con aumento de tamaño de la silla turca poco después del embarazo, así como en las que presentan hipogonadismo y un trastorno autoinmunitario coincidente. Las pacientes con síntomas y signos de aumento de tamaño de la hipófisis y extensión suprasellar pueden tratarse con cirugía transesfenoidal, agonistas de la dopamina, antiinflamatorios o inmunodepresores, o mediante radioterapia de la hipófisis³³².

Trastornos de la función hipotalámica

La disfunción hipotalámica es una de las causas más frecuentes de amenorrea secundaria. En su forma más grave, conocida habitualmente como **amenorrea hipotalámica**, el eje HHO está muy inhibido: los niveles anormalmente bajos de secreción de GnRH hipotalámica estimulan sólo cantidades basales de secreción de gonadotropinas hipofisarias, que, a su vez, no pueden estimular el desarrollo folicular ovárico, lo que conlleva una producción muy baja de estrógenos³³³. Las manifestaciones clínicas de la secreción insuficiente de GnRH hipotalámica dependen del grado de inhibición de la secreción de gonadotropinas, tal como sucede en las mujeres con hiperprolactinemia y, probablemente, con la participación de mecanismos similares. Un trastorno leve en la secreción pulsátil hipotalámica de GnRH sólo puede causar una escasa función lútea debido a la menor estimulación por la LH de la secreción de progesterona por el cuerpo lúteo, y una disfunción más importante en el desarrollo folicular alterado y la anovulación crónica que se manifiesta como oligomenorrea o amenorrea, tal como se analizó en una sección anterior de este capítulo dedicada a la evaluación de la función ovárica (v. «Anovulación crónica»). La atención se centra aquí principalmente en el trastorno más grave, la amenorrea hipotalámica, caracterizada por el manifiesto hipogonadismo hipogonadótropo. Otras causas poco frecuentes de amenorrea de origen hipotalámico incluyen mutaciones genéticas que producen una deficiencia congénita de GnRH y enfermedades infiltrantes que afectan al hipotálamo, como el linfoma, la histiocitosis de células de Langerhans y la sarcoidosis.

Amenorrea hipotalámica

El diagnóstico de amenorrea hipotalámica se realiza por exclusión, basándose en la detección de una concentración sérica de FSH baja o normal, a pesar de los bajos niveles de producción de estrógenos, sin lesión tumoral en la silla turca ni razón para sospechar la existencia de otras causas hipofisarias poco frecuentes de hipogonadismo hipogonadótropo.

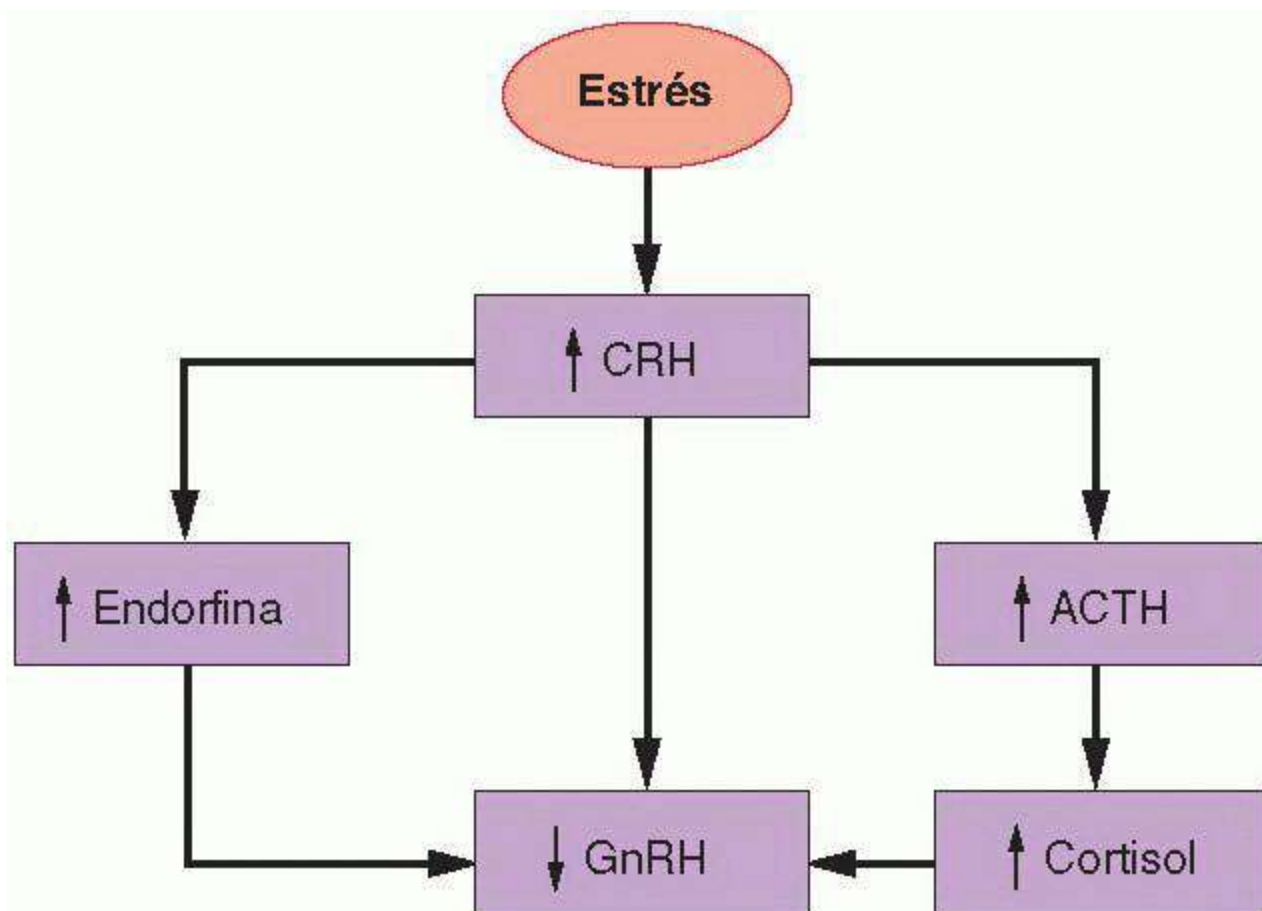
Con frecuencia, la amenorrea hipotalámica se asocia a un importante estrés físico, nutricional o emocional, lo que sugiere que representa una inhibición funcional de la reproducción como respuesta psicobiológica a acontecimientos de la vida³³⁴. Con frecuencia, las mujeres afectadas tienen bajo peso (p. ej., $\geq 10\%$ por debajo del peso corporal ideal), refieren una pérdida de peso reciente o realizan esfuerzos físicos regulares agotadores, aunque el umbral crítico en cuanto al peso y la cantidad de peso que es necesario perder o el nivel de ejercicio necesario para inducir la amenorrea varían significativamente entre una mujer y otra. Las mujeres con amenorrea hipotalámica tienen a menudo un patrón de alimentación irregular y por lo general gastan más calorías en actividades aeróbicas, consumen mayor cantidad de fibra y su porcentaje de grasa corporal es menor que el de las mujeres que tienen ciclos normales³³⁵. Muchas tienen características endocrinas, metabólicas y psicológicas que sugieren un trastorno de la conducta alimentaria subclínico^{336,337}. Sin embargo, en otras mujeres con amenorrea hipotalámica, no puede identificarse una causa evidente ni un acontecimiento precipitante

Independientemente de la causa, la gran mayoría de las mujeres con amenorrea hipotalámica presenta un patrón anómalo de secreción de GnRH hipotalámica, como se deduce del patrón de la secreción pulsátil de gonadotropina. Algunas no tienen pulsos secretores de gonadotropinas detectables (8%), y otras muestran bajas frecuencia y amplitud (27%), baja amplitud y frecuencia normal (8%), baja frecuencia y amplitud normal (43%), o pulsos de frecuencia y amplitud normales (14%); con el tiempo, pueden observarse diferentes patrones³³⁸. Las diferencias en la glucosilación de las gonadotropinas secretadas, que producen una menor bioactividad, también ayudan a explicar por qué las mujeres que presentan concentraciones séricas de gonadotropinas inmunoactivas normales tienen, no obstante,

hipogonadismo^{62,339}. Casi la mitad de ellas muestra un aumento de la secreción de LH durante el sueño y mayores concentraciones séricas de FSH que de LH, como se observa en las niñas púberes.

La observación de un aumento de la secreción de cortisol en las mujeres con amenorrea hipotalámica idiopática sugiere que el estrés puede interrumpir indirectamente la función reproductora, mediante la activación del eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal³⁴⁰⁻³⁴². Los datos que sugieren el mecanismo provienen de experimentos realizados con primates no humanos que demuestran que la corticoliberina inhibe la secreción de gonadotropinas, probablemente aumentando la secreción de opioides endógenos (endorfinas) a nivel central³⁴³. Curiosamente, las concentraciones de cortisol se normalizan meses antes del regreso de la menstruación en las mujeres con amenorrea hipotalámica, lo que sugiere una vez más la importancia del efecto del estrés, a través del eje suprarrenal³⁴⁴. Otros estudios indican que, al menos en algunas mujeres con amenorrea hipotalámica, también puede intervenir el aumento de la inhibición dopaminérgica hipotalámica de la secreción pulsátil de GnRH³⁴⁵.

En algunos estudios con seguimiento de mujeres con amenorrea hipotalámica, se ha examinado la evolución natural del trastorno. En los casos de amenorrea hipotalámica asociada a situaciones de estrés psicológico o pérdida de peso, se observó la recuperación espontánea con reanudación de la menstruación en más del 70 % tras 6-8 años de observación^{346,347}. Las mujeres que se recuperaron tenían un mayor índice de masa corporal y concentraciones de cortisol menores que las que no lo hicieron. Otros han observado que las mujeres con una causa o un acontecimiento desencadenante de la amenorrea hipotalámica conocidos (estrés, pérdida de peso, trastornos de la conducta alimentaria) tenían mayor probabilidad de recuperarse que aquellas en las que no se pudo identificar causa alguna³⁴⁸. En las pacientes con trastornos de la conducta alimentaria, el regreso de la función menstrual se asocia al aumento de peso, y la recidiva de la amenorrea a la pérdida de peso³⁴⁹.



Herramientas de imágenes

Trastornos de la conducta alimentaria

Santa Wilgefortis fue la séptima hija de un rey de Portugal, y vivió alrededor del año 1000. Cuando se enfrentó con un matrimonio concertado con el rey de Sicilia (a pesar de su voto de castidad para ingresar a un convento), se dedicó a rezar con fervor, se volvió ascética y anoréxica, y empezó a presentar un crecimiento difuso de pelo corporal e incluso barba. Ante este nuevo aspecto, el prometido retiró su oferta de matrimonio y el padre de Wilgefortis la hizo crucificar. Alrededor del año 1200, la leyenda de Wilgefortis se

difundió por toda Europa³⁵⁰.

Santa Wilgefortis se convirtió en un símbolo, una mujer que se liberó de las cargas de su condición de mujer y se convirtió en una protectora de las mujeres con problemas sexuales, incluso los asociados al parto. Las mujeres que deseaban liberarse de sus maridos le rezaban, porque ella se había resistido con éxito a su padre y a un pretendiente no deseado. En Inglaterra, se la conoció como Santa Librada (*St. Uncumber*) porque las mujeres creían que ella podía librarlas de sus maridos. La explicación medieval (con su ascenso a la santidad) de la respuesta de una joven (anorexia nerviosa) a sus miedos al matrimonio y la sexualidad es todavía, en cierto grado, viable en la actualidad, dado que la anorexia puede ser la expresión de la necesidad de ejercer control sobre ciertos aspectos de una vida que cambia rápidamente y es cada vez más exigente y estresante.

En nuestra cultura existe una obsesión por la pérdida de peso, que se demuestra claramente en la constante introducción y la amplia promoción de nuevas dietas de moda pasajeras, programas y aparatos para el ejercicio físico, y la adulación pública de modelos, actores y deportistas. En conjunto, envían un mensaje inequívoco y desafortunado a los adolescentes que están madurando, como lo reflejan los resultados de una encuesta nacional realizada en 2005, Youth Risk Behavior Survey: el 38% de las adolescentes (estudiantes entre 13 y 18 años) consideraba que tenía sobrepeso, el 62% estaba tratando de perder peso, el 17% había ayunado recientemente durante 24 h o más, el 8% había tomado píldoras para adelgazar o productos similares y el 6% había tratado recientemente de provocarse vómitos o había tomado laxantes para perder peso o evitar el aumento de peso³⁵¹. Aunque la prevalencia estimada de los trastornos de la conducta alimentaria a lo largo de la vida en las mujeres es relativamente baja, oscila entre el 0,3% y el 2%³⁵²⁻³⁵⁵; esta estadística inquietante revela la magnitud de la población en riesgo.

Además de las influencias culturales, es probable que otros factores psicológicos, biológicos, genéticos y sociales contribuyan a la aparición de trastornos relacionados con la conducta alimentaria. Varios se han asociado a su aparición, como los antecedentes de dietas³⁵⁶, la preocupación por el peso³⁵⁷, los objetivos deportistas o artísticos que favorecen la delgadez o en los que interviene el juicio subjetivo, y posiblemente, el abuso sexual³⁵⁸. Las mujeres jóvenes que tienen un familiar en primer grado con un trastorno de la conducta alimentaria, afectivo o alcoholismo tienen mayor riesgo de sufrir este trastorno. Los análisis de ligamiento han identificado un posible locus de predisposición para la anorexia nerviosa en el cromosoma 1, y para la bulimia nerviosa en el cromosoma 10^{359,360}. Los trastornos afectivos, de ansiedad y obsesivo-compulsivos, los trastornos de personalidad y la drogadicción son frecuentes en las mujeres con trastornos de la conducta alimentaria³⁶¹. Las situaciones de estrés familiar relacionadas con expectativas demasiado altas de los padres (en cuanto a éxito, logros e imagen), la escasa comunicación y la tensión conyugal también tienen importancia.

El espectro clínico de los trastornos de la conducta alimentaria oscila desde un período limitado de amenorrea asociado a una dieta muy estricta en mujeres por lo demás normales, hasta el peso excesivamente bajo de mujeres anoréxicas que tienen una imagen corporal distorsionada, y las mujeres bulímicas que con frecuencia oscilan entre ciclos de grandes ingestas compulsivas y purgas. Los criterios específicos para el diagnóstico de la anorexia y la bulimia nerviosas están definidos en el *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-IV), y se resumen aquí brevemente. El DSM-IV clasifica a las personas con patrones de alimentación y hábitos de control de peso claramente inadecuados que no reúnen los criterios específicos de anorexia o bulimia nerviosas como personas con «trastornos de la conducta alimentaria no especificados»³⁶².

Anorexia nerviosa

1. Negativa a mantener el peso corporal dentro de los límites normales para la talla y la edad (<85 % del peso corporal ideal).
2. Temor a aumentar de peso y ser obesa, incluso teniendo un peso bajo.
3. Imagen corporal distorsionada, dando excesiva importancia al peso o a la figura.
4. Amenorrea en mujeres posmenárquicas.

Se han definido dos subtipos de anorexia nerviosa: la restrictiva y la de atracones/purgas. En la primera, la restricción en la ingesta de alimentos es el método principal para lograr el control del peso. En la segunda, en la que se alternan los atracones y las purgas, el método principal para controlar el peso consiste en autoinducirse el vómito, o en el uso de laxantes o diuréticos. En ambos tipos, el ejercicio compulsivo puede ser una estrategia conductual adicional para mantener o perder peso.

Los criterios para el diagnóstico de la bulimia nerviosa son diferentes de los de la anorexia nerviosa, principalmente porque no incluyen el bajo peso corporal y la amenorrea.

Bulimia nerviosa

1. Episodios de grandes ingestas compulsivas, en los que se consumen cantidades enormes de alimentos, con una sensación de falta de control.
2. Conducta compensadora recurrente, que incluye la autoinducción del vómito y el uso incorrecto de laxantes, diuréticos u otros medicamentos, el ayuno o el ejercicio excesivo.
3. Los atracones y las purgas se producen al menos 2 veces por semana, de promedio para un intervalo de 3 meses o más.
4. Insatisfacción con el peso corporal o la figura.
5. La conducta no se produce exclusivamente durante episodios de anorexia nerviosa.

Se describen nuevamente dos subtipos: con y sin purgas. En el primero, la conducta de purga incluye la autoinducción regular del vómito o el uso indebido de laxantes o diuréticos. En el segundo, predominan otras conductas compensadoras, como el ejercicio.

Los síntomas clínicos de la anorexia nerviosa restrictiva incluyen la pérdida de peso, que con frecuencia se produce a partir de un acontecimiento específico como una enfermedad, una observación inapropiada, una reprimenda o una pérdida. Por lo general, la amenorrea precede a la pérdida de peso, que comienza con la dieta y a una restricción específica del consumo de grasas. Las mujeres afectadas suelen referir cansancio, náuseas, saciedad temprana o meteorismo después de las comidas. Muestran una imagen corporal distorsionada, negación y pensamientos alterados, y con frecuencia usan el ejercicio como una estrategia adicional para controlar el peso. En la exploración física de las mujeres con anorexia nerviosa puede observarse hipotensión, bradicardia, baja temperatura corporal, sequedad de la piel y lanugo (vello fino y suave en la espalda, las nalgas y las extremidades). Las pacientes con bulimia nerviosa muestran rasgos impulsivos y adictivos, incapacidad para controlar los atracones y las purgas, y con frecuencia tabaquismo, alcoholismo y otras drogadicciones. Muchas de ellas tienen menstruaciones irregulares, pero no amenorrea, y en la mayoría, el peso fluctúa pero no es anormalmente bajo. Otras características de la bulimia nerviosa son la hipertrofia parotídea y la erosión del esmalte dental (a causa de los vómitos frecuentes).

Las alteraciones metabólicas asociadas a la anorexia nerviosa reflejan una regulación hipotalámica disfuncional del apetito, la sed, la temperatura, el sueño, el equilibrio neurovegetativo y la secreción endocrina³⁶³. Las consecuencias clínicas pueden ser graves e incluso potencialmente mortales. Las anomalías endocrinas asociadas incluyen unas concentraciones séricas bajas de FSH, LH, estradiol, IGF-I y leptina, altas de cortisol y prolactina, normales de TSH y T₄, y bajas de T₃, mientras que la de T₃ inversa (rT₃) es alta (rT₃ es un isómero de T₃, derivado de T₄, que se une a los receptores de la hormona tiroidea, pero no los activa). Con el aumento de peso, todas las alteraciones metabólicas y endocrinas desaparecen. Aunque con el aumento de peso se restablece la secreción normal de gonadotropinas, aproximadamente un tercio sigue presentando amenorrea, lo que probablemente refleje la persistencia de la disfunción hipotalámica³⁶⁴.

El tratamiento de la anorexia y la bulimia nerviosas es complejo, pero por lo general requiere control médico y de nutrición, además de terapia cognitiva conductual; el enfoque debe ser multidisciplinar y contar con médicos, nutricionistas y profesionales especializados en salud mental. Los antidepresivos (principalmente los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina) pueden constituir una parte importante del tratamiento de la bulimia nerviosa, pero tienen menor valor en el de la anorexia. En los casos de anorexia nerviosa, el aumento de peso es la clave para que la evolución sea satisfactoria. Las pacientes con síntomas físicos o psicológicos intensos pueden necesitar hospitalización. En aproximadamente la mitad de las pacientes con anorexia nerviosa la evolución es favorable, definida por el aumento de peso y el regreso de la menstruación; aproximadamente el 25 % mejora pero continúa teniendo recidivas; el 25 % restante tiene resultados poco satisfactorios³⁶⁵. Estos últimos se han asociado a una mayor edad al inicio de la enfermedad, una duración más prolongada, un peso mínimo más bajo y una menor cantidad de grasa corporal después de aumentar de peso³⁶⁶.

La osteopenia y la osteoporosis se encuentran entre las complicaciones más graves de la anorexia nerviosa, y constituyen la consecuencia inevitable de los efectos adversos combinados de la desnutrición grave y la deficiencia de estrógenos. Aunque ambas contribuyen a la pérdida ósea, la desnutrición tiene claramente el mayor efecto e importancia^{367,368}. En las mujeres que no aumentan de peso ni recuperan la menstruación, la densidad mineral ósea disminuye un 2,5 % al año, tanto en la columna vertebral como en la cadera. Por el contrario, en las mujeres que aumentan de peso y recuperan la menstruación, la densidad ósea aumenta la misma cantidad en ambas localizaciones. En las mujeres que recuperan la menstruación, la densidad en la columna vertebral aumenta, independientemente del aumento de peso, y en las mujeres que aumentan de peso, aumenta la densidad ósea en la cadera, independientemente del reinicio de la menstruación³⁶⁹. El tratamiento hormonal, por sí mismo, produce muy poco o ningún beneficio. En las mujeres con anorexia nerviosa, el tratamiento con anticonceptivos orales no puede evitar la pérdida ósea progresiva, y generalmente tiene escaso valor³⁶⁹⁻³⁷¹, excepto, tal vez, en las que presentan una enfermedad extremadamente grave (menos del 70 % del peso corporal ideal)³⁷². Las mujeres desnutridas con trastornos de la conducta alimentaria que no logran el rápido aumento de la densidad ósea típico de la adolescencia

pueden tener para siempre la densidad ósea reducida, incluso aunque recuperen y reinicien menstruaciones normales³⁷³.

Trastornos de la conducta alimentaria y embarazo

Las necesidades calóricas del embarazo, los cambios en la forma corporal y la necesidad de aumentar de peso representan un verdadero desafío para las mujeres con trastornos de la conducta alimentaria. Para algunas, el embarazo puede ofrecer una oportunidad o una razón para recuperarse, pero para otras, la gestación aumenta el estrés y el riesgo. En general, las mujeres con conductas restrictivas tienden a aumentar relativamente poco peso durante el embarazo, y las bulímicas suelen presentar un aumento de peso excesivo.

La restricción calórica y las conductas compensadoras, como el uso de purgantes, presentan riesgos para la madre y el feto. La anorexia nerviosa aumenta el riesgo de desnutrición materna, crecimiento fetal restringido y bajo peso al nacer. El peso bajo antes del embarazo y un aumento de peso inadecuado durante el mismo aumentan por separado el riesgo de partos prematuros³⁷⁴. La incidencia de hiperemesis gravídica, aborto, parto prematuro, cesárea y depresión posparto es más alta en las mujeres gestantes con trastornos de la conducta alimentaria³⁷⁵⁻³⁷⁸. Las mujeres con anorexia nerviosa en remisión en el momento de la concepción, aumentan más de peso y tienen niños con mayor peso al nacer que aquellas cuya enfermedad está activa³⁷⁹. En la mayoría de las mujeres con bulimia nerviosa, los síntomas mejoran durante el embarazo, pero con frecuencia recidivan o empeoran después del parto³⁸⁰.

En general, los mejores resultados se logran cuando la enfermedad se controla bien antes del embarazo. En consecuencia, el tratamiento de las mujeres anovulatorias no fecundas con trastornos de la conducta alimentaria debe centrarse primero en la atención de la enfermedad subyacente antes de intentar la inducción de la ovulación³⁸¹. El objetivo de la concepción puede ser una importante fuerza motivadora y una oportunidad única para una intervención eficaz.

Durante el embarazo, deben evaluarse cuidadosamente la dieta, el aumento de peso y el crecimiento fetal, y también debe brindarse asesoramiento respecto de la nutrición. Los complementos de calcio son particularmente importantes dado que la mayoría de las mujeres con trastornos de la conducta alimentaria establecidos presentan osteopenia, que puede empeorar durante el embarazo y la lactancia. Tal como en las mujeres no embarazadas con trastornos de la conducta alimentaria, el mejor tratamiento se logra con un equipo multidisciplinar. El tratamiento activo debe continuar durante el período de posparto, cuando los síntomas pueden resurgir, y debe incluir un pediatra, porque es muy probable que las mujeres con estos trastornos alimenten de manera insuficiente a sus bebés³⁸².

Ejercicio y amenorrea

En el siglo I d. C., Sorano de Éfeso señaló en su famoso tratado «Sobre las enfermedades de la mujer» que la amenorrea se observa con frecuencia en las mujeres jóvenes, en las ancianas, en las embarazadas, en las cantantes y en las que realizan mucho ejercicio. En la cultura contemporánea, una gran proporción de mujeres en edad fecunda practica algún tipo de ejercicio físico de manera regular. Aunque el ejercicio ofrece, sin duda, beneficios importantes para la salud, también puede causar esterilidad o amenorrea, y en las adolescentes puede retrasar la pubertad³⁸³.

Las mujeres que participan en ejercicios recreativos agotadores u otras formas que demanden actividad física, como la danza, presentan una alta incidencia de irregularidades menstruales y amenorrea. Hasta dos tercios de las corredoras que menstrúan tienen una fase lútea corta y ciclos anovulatorios^{384,385}. Habitualmente, los ciclos previamente normales se vuelven irregulares después de iniciar el ejercicio y progresan hasta la amenorrea a medida que su intensidad aumenta, particularmente cuando van acompañados por la pérdida de peso. El entrenamiento físico que comienza antes de la menarquia puede retrasar su aparición hasta 3 años. ***El ejercicio físico aislado no causa amenorrea; el tipo específico de ejercicio es importante.*** Las actividades físicas asociadas a un bajo peso corporal y una masa corporal muy magra (carreras, danza, gimnasia, patinaje artístico) se asocian a una mayor incidencia de amenorrea que otras actividades como la natación. El bajo peso corporal, por sí mismo, tampoco causa amenorrea, porque el efecto del ejercicio sobre el patrón menstrual varía notablemente entre mujeres que tienen índices de masa corporal similares. ***Los posibles efectos adversos del ejercicio y el peso corporal sobre la función menstrual son sinérgicos.***

La hipótesis del peso crítico sostiene que la aparición y la regularidad de la función menstrual necesita que el peso permanezca por encima de un umbral crítico, con el nivel esencial de grasa corporal correspondiente, que se calcula que es del 17 % para la menarquia y del 22 % para la menstruación regular³⁸⁶. De acuerdo con esta hipótesis, el ejercicio excesivo o la desnutrición pueden disminuir la cantidad de grasa corporal por debajo de los valores umbrales, y provocar así el retraso de la menarquia en las adolescentes y la amenorrea en las mujeres adultas. Lógicamente, aquellas cuyo peso y grasa corporal están en el límite crítico o cerca del mismo, tendrían un mayor riesgo de perder la función menstrual³⁸⁷. Quienes critican esta hipótesis admiten la relación entre el contenido de grasa corporal y la función menstrual, pero niegan que exista una relación causa-efecto³⁸⁸. En realidad, la función menstrual normal y la anómala pueden observarse con niveles muy variados de peso corporal y contenido graso. Sin embargo, el descubrimiento de la leptina

(secretada por los adipocitos en proporción con los depósitos de grasa corporal) y los receptores de la leptina en el hipotálamo, que revela la existencia de un mecanismo de retroalimentación para la regulación central del contenido de grasa corporal, ha despertado un nuevo interés en la hipótesis del peso crítico (cap. 19).

Además de la influencia del peso y la grasa corporal sobre la función menstrual, el estrés y el gasto de energía ejercen efectos importantes e independientes, como lo demuestra el hecho de que la menstruación vuelve en las bailarinas cuando deben pasar un período de descanso a causa de una lesión, sin que se produzcan cambios en el peso corporal ni en el contenido graso³⁸⁹. Por lo tanto, no es sorprendente que las mujeres con peso corporal y contenido graso bajos que participan en actividades físicas agotadoras sean muy propensas a presentar anovulación y amenorrea. ***Parece que un equilibrio energético negativo, que se produce cuando el gasto de energía excede la energía disponible (derivada de la ingesta y de los depósitos disponibles), predispone a una interrupción de la secreción pulsátil de gonadotropinas y a una pérdida de la función menstrual***³⁹⁰.

Otros mecanismos que pueden ayudar a explicar los efectos del ejercicio sobre la función menstrual son la acción de los opioides endógenos, la activación del eje suprarrenal y la leptina. Algunos datos importantes sugieren que la secreción de opioides hipotalámicos endógenos, que inhiben la secreción de GnRH, aumenta después del ejercicio³⁹¹⁻³⁹⁴. Las concentraciones de cortisol aumentan en la amenorrea hipotalámica (incluso la relacionada con el ejercicio)^{341,395,396}, lo que sugiere una mayor actividad del eje suprarrenal, mediada por la CRH, que inhibe la secreción de GnRH³⁴³. Las concentraciones de leptina son bajas en las mujeres amenorreicas que realizan ejercicio, menores de lo que puede atribuirse sólo al contenido de grasa corporal³⁹⁷. Las mujeres amenorreicas que realizan ejercicio no muestran un ritmo diurno normal de la leptina³⁹⁸. Además, el tratamiento con leptina recombinante humana exógena puede restablecer el ritmo pulsátil de las gonadotropinas, el desarrollo folicular y la función ovulatoria en mujeres amenorreicas que realizan ejercicio³⁹⁹. La disminución de las concentraciones de leptina como resultado de los bajos depósitos de grasa corporal y el equilibrio energético negativo, pueden por lo tanto inhibir el eje HHO y el tiroideo, y estimular el suprarrenal; de ese modo, pueden producir muchas de las características endocrinas que se observan en las deportistas con amenorrea.

La hipótesis unificadora centra la atención sobre la importancia del equilibrio energético^{400,401}. Cuando la demanda de energía es alta, como sucede al hacer ejercicio, o cuando la disponibilidad es insuficiente, como sucede en presencia de trastornos de la conducta alimentaria, la reproducción se suspende a favor de funciones metabólicas más esenciales. Desde el punto de vista teleológico, el concepto tiene sentido, ya que las adaptaciones al estrés también inhiben la función menstrual porque las condiciones no favorecen una reproducción satisfactoria.

Independientemente de que el factor crítico sea el peso corporal, el porcentaje de contenido graso o el equilibrio energético, y que el efecto esté mediado por los opioides endógenos, la CRH o la leptina, el mecanismo por el que el ejercicio físico altera la función menstrual normal se relaciona directamente con los cambios en el patrón de la secreción de GnRH hipotalámica, que puede variar con la composición corporal. En las deportistas con amenorrea y con bajo peso corporal, la frecuencia y la amplitud pulsátil de LH son más bajas; la sensibilidad hipofisaria a la GnRH exógena es mayor, lo que indica además que los niveles reducidos de gonadotropinas son el resultado de la disminución de la estimulación endógena de la GnRH³³⁶. Por el contrario, cuando el ejercicio no implica cargar peso y la delgadez es menos importante, como en las nadadoras que participan en competiciones, las concentraciones de LH suelen estar ligeramente elevadas, en lugar de disminuidas, mientras que las de estradiol son normales, lo que sugiere una alteración menos grave en el ritmo pulsátil de la GnRH que produce anovulación crónica y amenorrea, pero no hipogonadismo hipogonadotrópico (amenorrea hipotalámica) como ocurre más frecuentemente en las corredoras y bailarinas⁴⁰².

Dado que la mayoría de las mujeres con amenorrea inducida por el ejercicio presentan déficit de estrógenos, tienen riesgo de sufrir sus consecuencias clínicas naturales, como atrofia genitourinaria o mamaria y osteopenia. La mayoría no presenta síntomas vasomotores asociados, lo que refleja su disfunción hipotalámica subyacente. ***Es importante destacar que los efectos beneficiosos del ejercicio con carga de peso sobre el hueso no son suficientes para evitar los efectos adversos de la deficiencia de estrógenos, particularmente en las adolescentes.*** En general, el hipogonadismo tiene mayores efectos perjudiciales sobre el hueso trabecular que sobre el cortical. Sin embargo, dado que los patrones de carga sobre el esqueleto difieren con el tipo de ejercicio, las mujeres con déficit de estrógenos a causa del ejercicio muestran diferencias en la densidad ósea en diferentes sitios. Las gimnastas tienen una mayor densidad ósea en la columna vertebral que las corredoras, a pesar de presentar patrones menstruales y de grasa corporal similares⁴⁰³. En las bailarinas de ballet, la densidad ósea cortical puede ser normal o estar aumentada en los sitios de sobrecarga de peso, como la parte proximal del fémur, pero la densidad ósea trabecular es menor en la columna lumbar⁴⁰⁴. Las que practican remo acumulan mayor densidad ósea en la columna lumbar por la carga mecánica producida por la actividad⁴⁰⁵. No obstante, los cambios compensadores normales de la densidad ósea inducidos por el estrés también pueden ser deficientes o no producirse a causa de la carencia de estrógenos⁴⁰⁶. Las fracturas, en particular las de esfuerzo y sobrecarga, son frecuentes en las deportistas, pero más aún en las que presentan alteraciones en los patrones de alimentación^{407,408}, posiblemente por el equilibrio energético negativo que origina bajas tasas de recambio óseo y favorece la

resorción.

Para algunas mujeres, basta con una explicación sobre la necesidad de mantener la ingesta calórica en un nivel de equilibrio con el gasto de energía para estimularlas a modificar su conducta (mayor ingesta calórica o disminución del ejercicio), y esto puede restablecer la menstruación⁴⁰⁷. Sin embargo, la mayoría de las mujeres con amenorrea hipotalámica inducida por el ejercicio se resisten, comprensiblemente, a la sugerencia de aumentar de peso o de reducir el ejercicio. Para muchas, el ejercicio también es una estrategia importante para el tratamiento del estrés. Es útil explicar los efectos de la dieta, el ejercicio y las hormonas, y resaltar la importancia de aumentar la masa ósea en los primeros años de la vida; casi toda la masa ósea de la cadera y las vértebras se acumula al final de la adolescencia (18 años), aunque los primeros años después de la menarquia (11 a 14 años) son particularmente importantes^{409,410}.

La pérdida ósea es la consecuencia más evidente, inmediata y demostrable de la amenorrea hipotalámica inducida por el ejercicio. ***La medición de la densidad ósea inicial que revele una osteopenia importante, y el mayor riesgo asociado de fracturas de sobrecarga debilitantes, puede ayudar a ilustrar y destacar la necesidad de un cambio en los hábitos o de un tratamiento hormonal.*** Las mediciones posteriores y periódicas de la densidad ósea son útiles para evaluar su eficacia. El aumento de la densidad mineral ósea, que por lo general acompaña al regreso de la menstruación normal, es significativamente mayor que el que se logra mediante el tratamiento con estrógenos o con anticonceptivos orales⁴¹¹⁻⁴¹⁴, probablemente porque el metabolismo óseo normal requiere una nutrición adecuada (que respalde la formación del hueso) y estrógenos (para disminuir la resorción ósea). Sin embargo, cuando una mujer no puede o no está dispuesta a hacer cambios en el estilo de vida para restablecer la función gonadal, se recomienda el tratamiento cíclico o combinado continuo con estrógenos y progestágenos o con anticonceptivos hormonales, según las necesidades y preferencias de la paciente (en cuanto a la importancia de mantener la amenorrea). A las mujeres que eligen un tratamiento hormonal fisiológico se les debe advertir que el tratamiento no evitará la ovulación ni el embarazo cuando se restablezca la función normal; la hemorragia menstrual en momentos diferentes a los previstos sugiere un restablecimiento de la función y que el tratamiento debe suspenderse para establecer un intervalo de observación. Para las mujeres que necesitan una anticoncepción fiable, la mejor opción es una dosis baja de anticonceptivos orales. Estas mujeres deben ser informadas de que la hormonoterapia puede causar un ligero aumento de peso y de la masa grasa, pero también se les debe tranquilizar, porque estos leves cambios de la composición corporal probablemente tengan muy poco efecto sobre el rendimiento físico, o no lo tengan en absoluto⁴¹¹.

Aunque deben aconsejarse los complementos de calcio (1 000-5 000 mg diarios) y vitamina D (1 000-2 000 UI diarias), los bisfosfonatos no son una buena elección para la prevención y el tratamiento de la osteopenia en las mujeres con amenorrea hipotalámica inducida por el ejercicio, por dos razones. En primer lugar, porque tienen bajos niveles de formación y recambio óseos y, por lo tanto, responden poco al tratamiento frente a la resorción ósea⁴¹³. En segundo lugar, porque los bisfosfonatos permanecen en los huesos durante 10 años o más, y son constantemente volcados a la circulación, la mayor parte de las mujeres con amenorrea hipotalámica inducida por el ejercicio no ha finalizado su edad fecunda y se desconocen los efectos de los bisfosfonatos sobre el esqueleto fetal en desarrollo.

Debe tranquilizarse a las mujeres con amenorrea hipotalámica inducida por el ejercicio, porque en el momento adecuado podrán contar con el tratamiento dirigido a inducir la ovulación y restablecer la fecundidad normal. Cuando la paciente busca el embarazo, es posible que, para inducir la ovulación, sea necesario el tratamiento con gonadotropinas exógenas, ya que el citrato de clomifeno no suele ser eficaz en casos de hipogonadismo hipogonadótropo. Naturalmente, si las bajas concentraciones de estrógenos endógenos no han podido estimular el aumento compensador adecuado de la secreción de gonadotropinas, no hay muchas razones para pensar que el tratamiento con un antagonista de estrógenos lo hará. Puede ser útil advertir a las pacientes que, aunque el aumento de peso y la disminución del ejercicio pueden no restablecer la función ovulatoria espontánea y la fecundidad, sí pueden, no obstante, mejorar lo suficiente la función hipotalámica como para permitirles responder al clomifeno y evitar los riesgos del tratamiento con gonadotropinas.

Deficiencia congénita de GnRH

En algunas mujeres, la amenorrea hipotalámica se debe a un déficit congénito de GnRH relacionado con mutaciones genéticas específicas que impiden la migración neuronal normal de GnRH durante la embriogénesis, o con mutaciones en el receptor hipofisario de la GnRH. Aunque pocas veces es necesario, el diagnóstico puede deducirse demostrando una completa ausencia de secreción pulsátil de LH y una escasa o nula secreción de LH en respuesta al tratamiento exógeno pulsátil con GnRH^{415,416}. La deficiencia congénita de GnRH es más frecuente en los hombres que en las mujeres (5:1). En las mujeres afectadas, las gónadas responden normalmente a la estimulación con gonadotropinas exógenas, que pueden usarse para inducir la ovulación y restablecer la fecundidad, al igual que en las mujeres con causas más frecuentes de amenorrea hipotalámica.

Síndrome de Kallmann

Cuando la deficiencia congénita de GnRH se asocia a anosmia o hiposmia (ausencia o deterioro del sentido de olfato), el trastorno se conoce como síndrome de Kallmann⁴¹⁷. La forma clásica del trastorno ligado al cromosoma X está causada por diversas mutaciones

genéticas en el gen *KAL* (localizado en el brazo corto del cromosoma X, Xp22.3) que codifica la anosmina 1, una molécula de adhesión neuronal que, durante el desarrollo embrionario, promueve la migración de neuronas GnRH y olfatorias desde la placa olfatoria al hipotálamo⁴¹⁸. Las portadoras forzadas en familias con la forma del trastorno ligada al cromosoma X no presentan un fenotipo específico reconocible. El síndrome de Kallmann también puede heredarse de modo autosómico dominante o recesivo. La forma autosómica dominante se ha relacionado con una mutación inactivadora en el gen que codifica el receptor del factor de crecimiento de fibroblastos de tipo 1 (*FGFR1*). Hay mutaciones similares, aunque diferentes a las del síndrome de Kallmann, que sólo afectan a la migración neuronal de la GnRH y ofrecen una explicación posible de una deficiencia de gonadotropina aislada, no acompañada por anosmia.

En la pubertad, los niños y niñas con síndrome de Kallmann presentan, generalmente, un retraso del crecimiento y del desarrollo sexual. La presencia de vello púbico, que refleja una adrenarquia normal, ayuda a distinguirlos de los que sufren un retraso constitucional de la pubertad, en quienes la adrenarquia también está retrasada. Sin embargo, la característica más distintiva del síndrome de Kallmann es la incapacidad de percibir olores, como el del café o el de los perfumes. Los pacientes con este trastorno también pueden tener antecedentes familiares de retraso de la pubertad y otras anomalías, como labio leporino/fisura palatina, anomalías urogenitales o sindactilia.

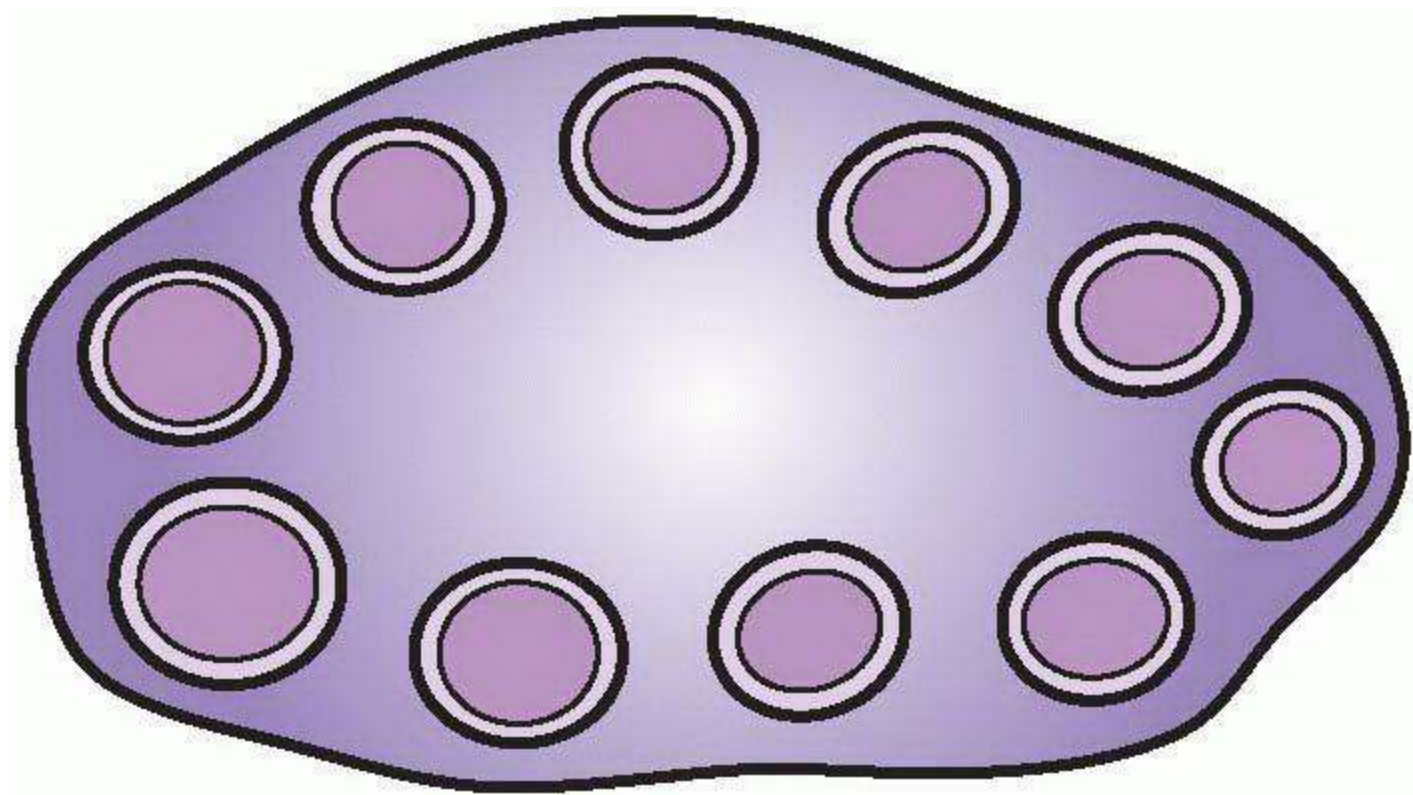
Mutaciones del receptor de GnRH

Se han descrito más de 20 mutaciones inactivadoras del gen del receptor de GnRH (*GNRHR*)^{419,420}. Algunas realmente evitan la unión de la GnRH, otras interfieren con la transducción normal de señales y ambas producen resistencia a la estimulación de la GnRH; otras predisponen al plegamiento anómalo en el lugar de síntesis dentro del retículo endoplásmico, causando la degradación antes de que se produzca el transporte a la superficie de la membrana celular⁶⁵.

El espectro fenotípico observado en pacientes con mutaciones del receptor de GnRH oscila desde la ausencia completa de desarrollo sexual hasta una pubertad retrasada y, en general, está relacionado con la respuesta secretora de LH al tratamiento exógeno con GnRH. Los tratamientos habituales para el hipogonadismo hipogonadótropo, como la hormonoterapia y la inducción de la ovulación con gonadotropinas exógenas son eficaces. La evaluación específica dirigida a identificar las mutaciones GnRH es algo a tener en cuenta cuando hay otros integrantes de la familia afectados, con fines de investigación, pero clínicamente no es necesaria ni está indicada, por lo menos hasta ahora. Curiosamente, un antagonista del receptor de la GnRH no peptídico capaz de penetrar en la célula (IN3) ha demostrado tener la capacidad de restablecer la función y fijación del ligando en varias mutaciones naturales de receptores de la gonadoliberina *in vitro*, al actuar, aparentemente, como chaperona molecular, ayudando a corregir el receptor mutado y conducirlo hacia la superficie de la membrana celular. El descubrimiento sugiere que algún día estas «farmacochaperonas» podrán tener aplicaciones terapéuticas en pacientes con mutaciones del receptor de GnRH⁶⁵.

Todas las referencias están disponibles en: <http://www.lwwes.com/fritzandsperoff>

Volver al principio



Herramientas de imágenes

La anovulación es un problema muy frecuente que se presenta a través de distintas manifestaciones clínicas, como amenorrea, hemorragia uterina disfuncional e hirsutismo. La afección también tiene consecuencias potencialmente graves, entre ellas la esterilidad y un mayor riesgo de hiperplasia y tumores endometriales. En muchas mujeres anovuladoras, la fisiopatología incluye la resistencia a la insulina, que aumenta los riesgos de sufrir diabetes mellitus y enfermedad cardiovascular. En otras, el hipogonadismo manifiesto aumenta el riesgo de aparición de osteoporosis a edades más jóvenes. Todos los médicos con pacientes femeninas deben, por lo tanto, estar familiarizados con la evaluación y el tratamiento de las mujeres anovuladoras.

La ovulación normal necesita la coordinación total del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal, y la anovulación puede deberse a una alteración en cualquiera de sus niveles. Este capítulo analiza la variedad de mecanismos que pueden causar anovulación y las consecuencias clínicas de la anovulación crónica, centrándose en el trastorno anovulador más habitual, la poliquistosis ovárica, y su tratamiento.

Causas de la anovulación

La compleja interacción de los mecanismos neuroendocrinos, intraováricos y endometriales que regulan el ciclo menstrual ovulador normal se analiza con detalle en otros capítulos de esta obra (caps. 5 y 6), aunque se resumen aquí brevemente, para proporcionar la base para el análisis posterior de la fisiopatología de la anovulación.

A medida que el cuerpo lúteo desaparece y el ciclo menstrual se completa al final de la fase lútea, las concentraciones séricas de estradiol, progesterona e inhibina A disminuyen hasta los niveles de referencia, y liberan el eje hipotálamo-hipofisario de sus efectos de retroalimentación negativa colectiva. En consecuencia, la frecuencia de la secreción de gonadoliberalina (GnRH) aumenta y estimula a su vez el aumento de la secreción de folitropina (FSH), que sirve para «reclutar» una nueva cohorte de pequeños folículos antrales o, más exactamente, para evitar la desaparición de un grupo de folículos, que ya está programada, a través de la apoptosis. Al principio de la fase folicular, la concentración sérica de inhibina B, secretada por el grupo de pequeños folículos antrales reclutados, se eleva progresivamente.

Hacia la mitad de la fase folicular, los mecanismos autocrinos y paracrinos ováricos en los que intervienen la activina y factores de crecimiento insulinoideos mejoran la actividad de la aromatasas estimuladas por la FSH en las células de la granulosa, para ayudar a crear y sostener el micromedio estrogénico necesario para el desarrollo y el crecimiento folicular continuo. Mientras que un medio folicular estrogénico promueve más crecimiento, un medio androgénico promueve la atresia. A medida que la concentración sérica de inhibina B

alcanza su máximo, las concentraciones de estradiol e inhibina A, derivados de las células de la granulosa de los folículos que crecen en el grupo, comienzan a incrementarse de forma constante. En respuesta a sus efectos inhibidores combinados, la amplitud de los pulsos de la lutropina (LH) se reduce y su frecuencia aumenta (lo que presumiblemente refleja el patrón de secreción hipotalámica de GnRH), y las concentraciones séricas de ambas, la folitropina y la lutropina, descienden gradualmente. Las concentraciones de FSH en descenso se mantienen lo suficiente para apoyar el crecimiento constante del folículo dominante seleccionado, que tiene más células de la granulosa y receptores de FSH y una microvasculatura más avanzada, pero se tornan inadecuadas para favorecer el desarrollo de los folículos más pequeños de la cohorte.

Al final de la fase folicular, la inhibina A y los factores de crecimiento insulinoides se combinan para promover la producción de andrógenos estimulada por LH en las células de la teca, que proporciona el sustrato para la aromatización estrogénica en la masa proliferativa de células de la granulosa dentro del folículo preovulatorio. A continuación, se combinan la FSH y el estradiol para inducir la expresión de los receptores de LH en las células de la granulosa que participarán en la luteinización y ovulación cuando los folículos alcancen la madurez total. Finalmente, las concentraciones séricas de estradiol derivadas del folículo preovulatorio superan la concentración mínima necesaria para poder ejercer centralmente los efectos de retroalimentación positiva, y concentran su acción en la hipófisis para inducir la elevación súbita de la LH típica de la mitad del ciclo. Esto completa la maduración folicular y desencadena una cascada de acontecimientos que causan la expulsión del ovocito y la formación del cuerpo lúteo. El ovocito completa la primera división meiótica, y la secreción local del activador plasminógeno y otras citocinas interviene en la erosión de la pared folicular, lo que permite que el ovocito emerja con el caudal de células del cúmulo circundantes. Las células parietales de la granulosa comienzan a luteinizarse y producen progesterona.

Después de la ovulación, las concentraciones séricas de estradiol descienden de forma precipitada, pero sólo de forma transitoria, antes de volver a elevarse en paralelo a la progesterona y la inhibina A producidas por el cuerpo lúteo. La progesterona transforma la morfología del endometrio, de proliferativa a secretora, y estimula una cascada, aún sin caracterizar, de acontecimientos bioquímicos que propicia la receptividad del endometrio hacia la implantación del embrión. A medida que la concentración de progesterona alcanza su máximo hacia la mitad de la fase lútea, la frecuencia de pulsos de la LH vuelve a descender y las concentraciones de gonadotropina caen progresivamente hasta llegar al punto más bajo hacia el final de la fase. Salvo que se produzca el embarazo y las concentraciones rápidamente en alza de la gonadotropina coriónica humana (GCh) rescaten el cuerpo lúteo y estimulen la secreción continua de progesterona en niveles altos, el cuerpo lúteo desaparece, las concentraciones de estradiol y progesterona descienden, el apoyo al endometrio se suprime y se produce la menstruación.

Defectos centrales

Aunque es difícil demostrarlo, la disfunción hipotalámica ofrece una explicación lógica y probable del fracaso de la ovulación. La respuesta hipofisaria normal a las señales de retroalimentación desde el folículo necesita que la secreción pulsátil de GnRH se mantenga en unos valores críticos. La aparición de la pubertad femenina se debe a la reducción de la inhibición central de la actividad neuronal GnRH y el aumento de la secreción pulsátil de GnRH, lo que estimula un aumento progresivo en la liberación de gonadotropina hipofisaria y, a su vez, el crecimiento folicular ovárico y la producción de estrógenos (cap. 10). Después de la menarquia, la duración del ciclo y las características menstruales de las adolescentes varían hasta que el eje hipotálamo-hipófiso-ovárico madura y la relación de retroalimentación positiva entre la secreción de estradiol y de gonadotropina y la ovulación queda establecida. **Los factores que reactivan los mecanismos inhibidores centrales, como la tensión emocional, nutricional (pérdida de peso, trastornos de la conducta alimentaria) o física (exceso de ejercicio), pueden inhibir la actividad neuronal de la GnRH, y conducir a los patrones disfuncionales de secreción de gonadotropinas que no pueden promover el desarrollo folicular progresivo, lo que causa la anovulación.** Aunque esas pacientes presentan con mayor frecuencia amenorrea (cap. 11), cuando los niveles de inhibición neuronal GnRH son más bajos pueden provocar niveles homeostáticos de la función hipofisaria-ovárica y una situación de anovulación crónica euestrogénica.

Tumores hipofisarios

Los tumores hipofisarios pueden causar anovulación al inhibir la secreción de gonadotropinas. Pueden comprimir las células gonadótropas hipofisarias directamente, o interrumpir el aporte de GnRH hipotalámica mediante la compresión del tallo hipofisario. Por otro lado, pueden causar hiperprolactinemia al interferir con las acciones inhibitorias de la dopamina hipotalámica (la hormona que supuestamente inhibe la prolactina) sobre las células lactótropas de la hipófisis, lo que provoca la inhibición secundaria de la secreción pulsátil de GnRH.

Hiperprolactinemia

La hiperprolactinemia es otro ejemplo concreto de anovulación causada por un defecto central¹. El mecanismo que la provoca conlleva la interrupción o inhibición del ritmo pulsátil normal de GnRH, que produce niveles ineficaces o francamente bajos de secreción de gonadotropinas. Es posible que las concentraciones elevadas de prolactina estimulen un aumento generalizado de la actividad

dopaminérgica hipotalámica, con el objetivo de inhibir la secreción de prolactina y, al mismo tiempo, las neuronas GnRH. En cualquier caso, las concentraciones crecientes de prolactina pueden provocar diversas disfunciones ovulatorias, desde una fase lútea corta hasta los ciclos anovulatorios, la amenorrea y el hipogonadismo hipogonadótropo, dependiendo del alcance de la inhibición o alteración de la gonadotropina. La hiperprolactinemia leve puede causar solamente una fase lútea corta, producto de un desarrollo folicular preovulatorio inadecuado^{2,3}. La hiperprolactinemia moderada causa frecuentemente oligomenorrea o amenorrea, y las concentraciones elevadas de prolactina provocan típicamente hipogonadismo evidente con bajas concentraciones estrogénicas^{4,5}. **La exploración mamaria comprimiéndolas suavemente para detectar la presencia de galactorrea y la medición de la concentración sérica de prolactina son partes importantes de la evaluación de todas las mujeres anovuladoras.**



Herramientas de imágenes

Dinámica secretora anómala de las gonadotropinas

Aunque no todas, muchas mujeres anovuladoras con poliquistosis ovárica presentan una dinámica secretora anómala de las gonadotropinas. La alteración más frecuente es un incremento de las concentraciones séricas medias de LH, a causa de un aumento de la frecuencia y la amplitud de los pulsos de LH^{6,7}. Las concentraciones séricas de FSH son típicamente normales o bajas. Este patrón puede deberse a una disminución de la dopamina hipotalámica o a la inhibición opioide de la secreción pulsátil de GnRH⁸, o a anomalías en la retroalimentación de las hormonas esteroideas, incluida la falta de progesterona (a causa de la anovulación)⁹ o el aumento de las concentraciones de andrógenos circulantes¹⁰. Otras pruebas a partir de estudios realizados en primates no humanos y en mujeres sugieren convincentemente que la exposición prenatal a concentraciones más elevadas de andrógenos inducidas por factores genéticos o ambientales puede programar el generador de pulsos de GnRH en el feto femenino de tal forma que se produzca una mayor secreción de LH hipofisaria, lo que causa un desarrollo folicular desordenado e hiperandrogenismo ovárico¹¹⁻¹³. El aumento en la prevalencia de la anovulación crónica y la poliquistosis ovárica en las mujeres epilépticas es otro ejemplo de cómo la disfunción del sistema nervioso central puede alterar el eje hipotálamo-hipófiso-ovárico y provocar anovulación^{14,15}.

Señales de retroalimentación anómalas

La anovulación puede producirse por dos posibles fallos de las señales de retroalimentación estrogénicas desde la periferia. Las concentraciones crónicamente elevadas de estrógenos pueden impedir el aumento de la secreción de FSH necesario para estimular o mantener el desarrollo folicular progresivo. Por el contrario, el desarrollo folicular deficiente puede no generar ni mantener la concentración de estradiol necesaria para inducir la elevación súbita de LH ovuladora.

Concentraciones crónicamente elevadas de estrógenos

El descenso de las concentraciones de estradiol que se produce normalmente al final de la fase lútea (cuando el cuerpo lúteo desaparece), es un requisito previo para la elevación de FSH entre ciclos que impulsa la onda del nuevo desarrollo folicular. Los niveles elevados constantes de retroalimentación negativa de estrógenos, causados por el aumento de la producción o la reducción de la eliminación y el metabolismo, pueden impedir cualquier aumento significativo en las concentraciones de FSH, y provocar una anovulación crónica.

El embarazo es el ejemplo más evidente y habitual de anovulación causada por niveles elevados y constantes de la producción de estrógenos. Algunos tumores ováricos poco frecuentes que producen estrógenos (p. ej., tumores de las células de la granulosa) pueden tener el mismo efecto. Aunque las glándulas suprarrenales normalmente no secretan cantidades apreciables de estrógeno directamente en la circulación, contribuyen a través de su secreción de andrógenos (androstenediona, deshidroepiandrosterona y su sulfato), que pueden convertirse en estrógenos en la periferia. El tejido adiposo tiene una importante actividad aromatasa, que convierte los andrógenos en estrógenos¹⁶, con lo que proporciona al menos un mecanismo para la asociación comprobada entre la obesidad y la anovulación crónica (v. más adelante).

El aclaramiento y el metabolismo estrogénico pueden alterarse en diversas afecciones, como enfermedades tiroideas o hepatopatías. Tanto el hipertiroidismo como el hipotiroidismo pueden causar anovulación crónica al alterar el aclaramiento metabólico y la interconversión periférica de las hormonas esteroideas¹⁷⁻¹⁹. ***El hipotiroidismo puede estar asociado a concentraciones elevadas de prolactina, lo que proporciona los fundamentos para medir la tirotropina (TSH) sérica, y también la prolactina, en la evaluación de las mujeres anovuladoras y amenorreicas.*** Las hepatopatías también alteran el aclaramiento y el metabolismo normales de los esteroides sexuales²⁰.

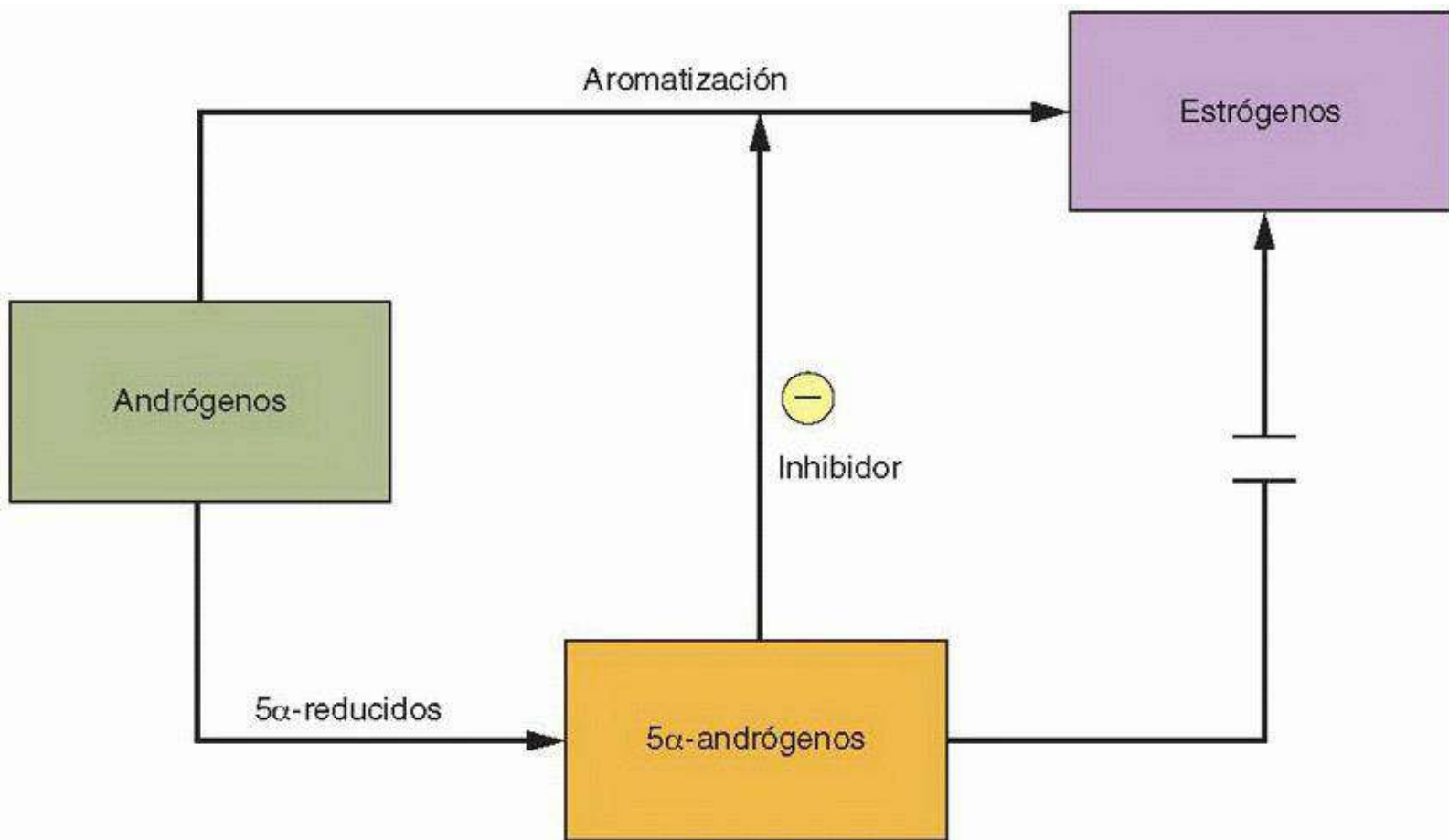
Fallo de la elevación súbita de LH

La marea creciente de estradiol que surge del folículo preovulatorio al final de la fase folicular induce la elevación súbita de LH hacia la mitad del ciclo, la cual estimula la ovulación. Es obvio que las mujeres con disgenesia gonadal o insuficiencia ovárica son anovuladoras porque no tienen folículos ováricos funcionales remanentes ni producción significativa de estrógenos. Los casos más comunes con los que se enfrentan los médicos son las pacientes con concentraciones séricas normales de gonadotropinas y estradiol que no ovulan, cuya anovulación se debe al fracaso para lograr el desarrollo folicular completo, y para generar y mantener la concentración de estradiol necesaria para inducir la elevación súbita de LH. Las mujeres normales también son anovuladoras durante los años inmediatamente anteriores a la menopausia, lo que probablemente refleja las deficiencias intrínsecas de los folículos que envejecen que alteran la maduración folicular normal.

Afecciones ováricas locales

La alteración de uno o más de los delicados mecanismos reguladores del equilibrio intraovárico, que permiten la selección del folículo dominante y luego su crecimiento y desarrollo individual frente a las concentraciones decrecientes de FSH, puede conducir a la anovulación. Las activinas, las inhibinas y los factores de crecimiento insulinoide actúan a través de mecanismos autocrinos y paracrinos locales para mejorar primero la acción de la FSH, aumentando la concentración de receptores de FSH dentro del folículo dominante, y luego combinarse para inducir la aparición de receptores de LH necesarios para mediar las acciones de la LH durante la elevación súbita de la mitad del ciclo que impulsa las etapas finales de la maduración folicular y estimula la ovulación. Es así posible, por tanto, que un folículo no pueda crecer y ovular a causa de un fallo o una interferencia de cualquiera de esos mecanismos locales (cap. 6).

La teoría sobre el desarrollo folicular ovárico conocida como «dos células, dos gonadotropinas» (caps. 2 y 6) destaca la crítica importancia de las concentraciones de andrógenos locales. En bajas concentraciones, los andrógenos sirven de sustrato para la producción de estrógenos y la aromatización inducida por FSH. En concentraciones más altas, los andrógenos se convierten alternativamente en andrógenos 5 α -reducidos más potentes, que no pueden convertirse en estrógenos y también inhiben la actividad de la aromatasa y la inducción FSH de receptores de LH en las células de la granulosa. ***Consiguientemente, las concentraciones de andrógenos locales anormalmente altas, por el motivo que sea, impiden la maduración folicular, promueven la atresia y predisponen hacia la anovulación crónica.***



Herramientas de imágenes

Obesidad

La prevalencia de la obesidad entre las mujeres con anovulación crónica y poliquistosis ovárica es alta, oscilando entre el 35 % y el 60 %²¹⁻²⁴. La obesidad predispone a la anovulación crónica al menos en tres formas características:

1. Aumento de la aromatización periférica de andrógenos, que causa concentraciones crónicamente elevadas de estrógenos.
2. Disminución de los niveles de producción de SHBG hepática, que causa un aumento de las concentraciones circulantes de testosterona y estradiol libre.
3. Resistencia a la insulina, que conduce a un aumento compensador de las concentraciones de insulina que estimula la producción androgénica en el estroma ovárico, lo que da lugar a concentraciones locales altas de andrógenos que alteran el desarrollo folicular.

En conjunto, estos efectos pueden ser difíciles de superar, pero incluso una ligera pérdida de peso, que produce una disminución de las concentraciones de insulina y andrógenos circulantes, frecuentemente restablece la función ovulatoria y la periodicidad menstrual normal²⁵⁻²⁸.

Definición de la etiología de la anovulación

Mientras que la causa de la anovulación puede ser relativamente clara en las mujeres con insuficiencia ovárica, tumores hipofisarios, trastornos de la conducta alimentaria, hiperprolactinemia u obesidad, muchas veces no es posible aislar el mecanismo específico responsable. Sin embargo, no siempre es necesario hacerlo. Independientemente de la causa, las manifestaciones clínicas y las consecuencias son predecibles, fáciles de documentar y, generalmente, sencillas de tratar. Las mujeres con anomalías o ausencia de la menstruación, pero por lo demás sanas, pueden incluirse en las siguientes categorías:

1. Insuficiencia ovárica. Hipogonadismo hipergonadótropo que refleja la incapacidad del ovario para responder a la estimulación de las gonadotropinas a causa de una depleción folicular (cap. 11).
2. Defectos centrales. Hipogonadismo hipogonadótropo que refleja la inhibición o la insuficiencia hipotalámica o hipofisaria (cap. 11).

3. Disfunción hipotálamo-hipófiso-ovárica, que causa la producción asincrónica de gonadotropinas y estrógenos, y tiene una amplia variedad de causas y manifestaciones clínicas que dependen del grado de funcionamiento ovárico, entre ellas la amenorrea (cap. 11), el hirsutismo (cap. 13), la hemorragia uterina disfuncional (cap. 15), el cáncer y la hiperplasia endometrial (cap. 18) y la esterilidad (caps. 27 y 31).

La poliquistosis ovárica (PO) es la afección más frecuente y obvia asociada a la anovulación crónica, y afecta entre el 4 % y el 6 % de las mujeres fecundas²⁹⁻³⁰. Son varios los mecanismos que contribuyen a la fisiopatología de la anovulación en los casos de PO, en cada uno de los niveles del sistema reproductor.

No es exacto afirmar que la PO es la «causa» más frecuente de anovulación, porque la PO no causa anovulación; antes bien, la PO es la consecuencia de la anovulación crónica, que puede deberse a una amplia variedad de causas. En ese contexto, la definición más precisa de este trastorno es la de anovulación crónica con ovarios poliquísticos. Aunque el término PO está firmemente acuñado en el léxico científico y clínico, es importante destacar que no es un trastorno endocrino concreto o específico originado por una sola causa o fisiopatología. En realidad, la afección debe contemplarse como una vía común final en la anovulación crónica.

Volver al principio

Poliquistosis ovárica

Los ovarios multiquisticos o «escleroquisticos» ya fueron reconocidos a mediados del siglo xviii, aunque asociados principalmente a dolor pélvico o menorragia. A principios del siglo xx, prevalecieron las hipótesis que los consideraban el resultado de una inflamación causada por una infección, de una congestión debida a presión o torsión parcial que interrumpía el flujo sanguíneo normal hacia el ovario, o de distrofia provocada por anomalías en la nutrición ovárica³¹.

En 1935, Irving F. Stein y Michael L. Leventhal describieron por primera vez un síntoma complejo vinculado a la anovulación³². Ambos ginecólogos habían nacido en Chicago, se habían graduado en el Rush Medical College y habían desarrollado toda su carrera profesional en el hospital Michael Reese³³. Stein y Leventhal describieron los casos de 7 pacientes (4 de ellas obesas) con amenorrea, hirsutismo y ovarios poliquísticos aumentados de tamaño. Según su informe, las 7 habían recuperado la menstruación regular y 2 quedaron embarazadas después de una resección en cuña bilateral ovárica, extirpando de la mitad a tres cuartas partes de cada ovario. Stein y Leventhal desarrollaron este procedimiento de resección en cuña tras observar la recuperación de la menstruación después de una biopsia ovárica en varias pacientes con amenorrea. Su hipótesis fue que la cápsula ovárica engrosada impedía que los folículos llegaran a la superficie del ovario y salieran a través de ella.

Los estudios histológicos minuciosos del denominado «ovario de Stein-Leventhal» revelaron que presentaba un área transversal que duplicaba la de los ovarios normales, la misma cantidad de folículos primordiales, el doble de folículos atrésicos y en desarrollo, una túnica con más colágeno y un 50 % más gruesa, un estroma subcortical cinco veces más grueso y el cuádruple de «nidios» celulares hiliares que los ovarios normales. Estos estudios sugirieron además que la «hipertecosis», caracterizada por la abundancia de dichas células y un estroma considerablemente aumentado, era probablemente un estadio posterior o más avanzado de un proceso progresivo³⁴.

La fisiopatología responsable de la aparición de los ovarios poliquísticos ha intrigado a ginecólogos y endocrinólogos durante muchos años, y también ha demostrado ser muy difícil de definir. Sin embargo, existe una respuesta muy sencilla, lógica y clínicamente útil. ***Los ovarios poliquísticos característicos aparecen cuando persiste un estado de anovulación crónica durante un tiempo prolongado.*** Un corte transversal en las mujeres anovuladoras en cualquier momento demostrará que aproximadamente el 75 % de ellas tiene ovarios multiquisticos o poliquísticos^{24,35}. ***Como hay muchas causas de anovulación, hay muchas causas de poliquistosis ovárica.*** Cualquiera de las causas de la anovulación indicadas anteriormente puede producir la misma presentación clínica, o una muy similar. ***La poliquistosis ovárica se debe a una alteración funcional, no a un defecto local o central específico.***

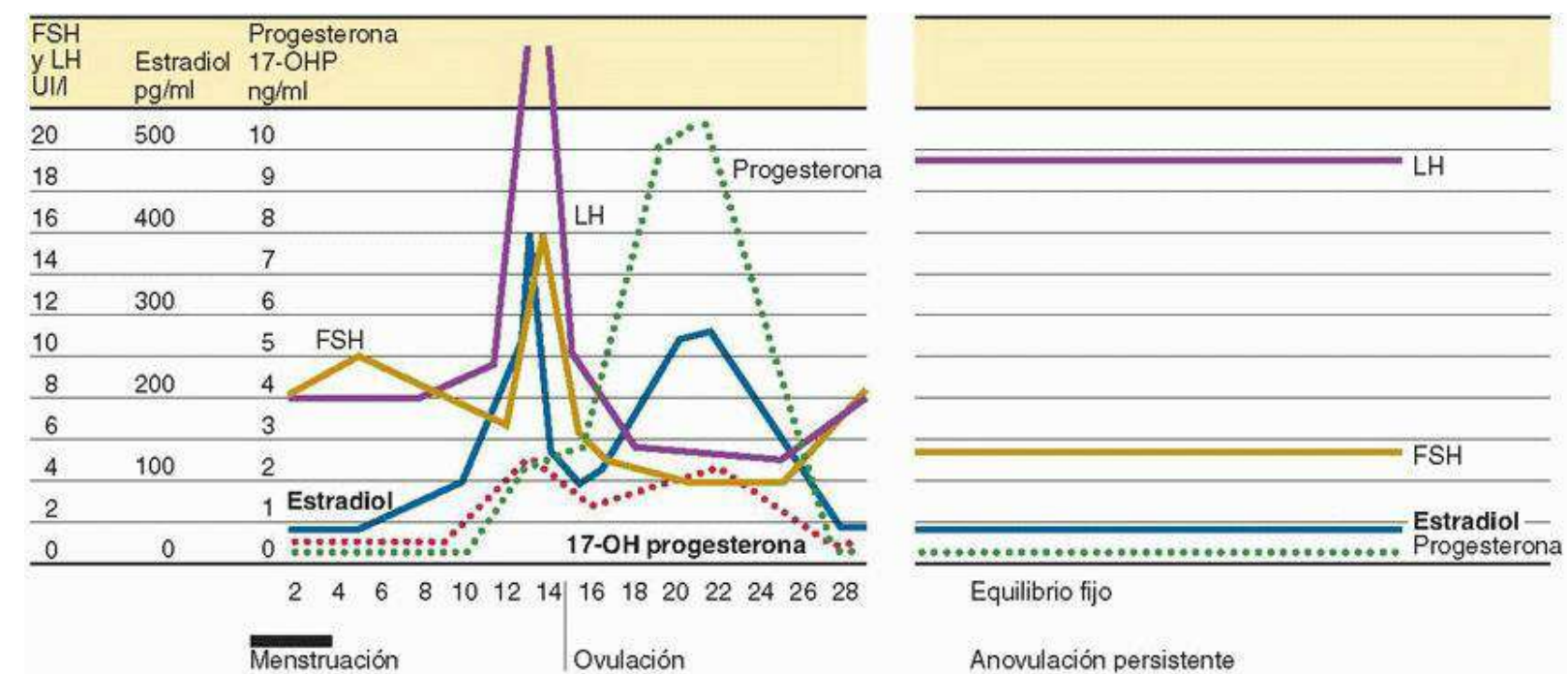
Fisiopatología

Aunque las características morfológicas de la poliquistosis ovárica se atribuyeron inicialmente a los cambios anatomopatológicos en los ovarios que impedían la ovulación³⁴, se acepta ahora que reflejan la alteración del medio endocrino por la anovulación crónica. A diferencia del patrón cíclico de concentraciones hormonales que se produce durante el ciclo normal, el medio endocrino de las mujeres con anovulación crónica se caracteriza por un «equilibrio fijo» en el que las concentraciones de esteroides sexuales y gonadotropinas varían relativamente poco, en comparación.

La producción media diaria de andrógenos y estrógenos está aumentada en las mujeres con PO, tal como lo reflejan las elevadas concentraciones séricas de testosterona, androstenodiona, deshidroepiandrosterona (DHEA), sulfato de deshidroepiandrosterona (DHEAS), 17 α -hidroxiprogesterona (17-OHP) y estrona. Los resultados del tratamiento con un agonista de acción prolongada de la GnRH (con el fin de inhibir la producción de esteroides ováricos dependiente de las gonadotropinas) indican que los aumentos en los valores séricos de testosterona, androstenodiona y 17-OHP tienen origen ovárico y dependen de la LH, mientras que los valores de DHEA y DHEAS tienen origen suprarrenal³⁶⁻³⁹.

Las concentraciones séricas de estrona están ligeramente elevadas, debido a la conversión periférica de cantidades más altas de androstenodiona. Por el contrario, las concentraciones séricas de estradiol de las mujeres con PO fluctúan, aunque generalmente permanecen dentro de los límites típicos del inicio de la fase folicular⁴⁰, lo que refleja un nivel bajo de producción a partir de un desarrollo folicular limitado^{41,42}.

El medio endocrino en las mujeres con PO refleja la anovulación crónica, que puede deberse a una gran diversidad de causas. **Las perspectivas actuales consideran la PO como un trastorno complejo, similar a la enfermedad cardiovascular y la diabetes mellitus de tipo 2, en las que numerosas variantes genéticas y factores ambientales interactúan, se combinan y contribuyen a la fisiopatología**⁴³. No sorprende entonces que la atención se haya concentrado en identificar variantes genéticas que participan en la regulación de la secreción y acción de las gonadotropinas, de la secreción y acción de la insulina, el control energético y de peso, y la síntesis y la acción de los andrógenos.



Herramientas de imágenes

Secreción y acción de las gonadotropinas

Stein y Leventhal propusieron que la poliquistosis ovárica se debía probablemente a anomalías en la estimulación hormonal de la adenohipófisis³², según las observaciones previas de que el tratamiento con un extracto urinario de hormonas adenohipofisarias podía inducir cambios similares a los detectados en la poliquistosis ovárica⁴⁴. Algunos estudios posteriores realizados con un bioanálisis de LH (basado en la respuesta ovárica de ratas hembra inmaduras o la respuesta prostática de ratas macho hipofisectomizadas a extractos urinarios) demostraron un exceso de actividad LH en las mujeres con PO⁴⁵⁻⁴⁸, que luego se confirmó con otros estudios realizados con radioinmunoanálisis⁴⁹.

En comparación con las mujeres que tienen ciclos normales, las mujeres con PO suelen presentar concentraciones séricas de LH aumentadas, concentraciones de FSH entre bajas y normales, y aumento de los cocientes entre LH:FSH^{7,50,51}. El aumento de las concentraciones séricas de LH se debe a anomalías en la dinámica secretora de la LH, caracterizada por un aumento de la frecuencia de pulsos de LH y, en menor medida, de la amplitud pulsátil también^{6,52-54}. La disminución de las concentraciones de FSH se deben al aumento de la frecuencia de pulsos de la GnRH, los efectos de la retroalimentación

negativa de las concentraciones crónicamente elevadas de estrona (producidas por la aromatización periférica de la androstenediona aumentada), y las concentraciones normales o ligeramente elevadas de inhibina B (derivadas de los folículos pequeños)^{55,56}.

La frecuencia de pulsos de la LH en las mujeres con PO no demuestra la variación cíclica normal que se observa en las mujeres ovuladoras y es relativamente constante, de aproximadamente un pulso por hora. Este patrón supuestamente refleja un aumento similar en la frecuencia pulsátil hipotalámica de la GnRH, que favorece más la secreción de LH que de FSH⁵⁷⁻⁵⁹. La respuesta de la LH a un estímulo intenso de GnRH exógena también es exagerada en las mujeres con PO, pero en menor medida en las mujeres obesas que en las delgadas; por lo tanto, la amplitud de pulso y las concentraciones séricas de la LH son generalmente algo más bajas entre las mujeres con PO que presentan obesidad^{7,60}. Las concentraciones séricas elevadas en las mujeres con PO también demuestra una bioactividad más alta en los sistemas de bioanálisis *in vitro*, lo que refleja una diferencia en la glucosilación, con predominancia de isofomas de LH más básicas (alcalinas), que tiene mayor bioactividad^{53,61-63}.

La frecuencia de pulso de la LH aproximada por hora en las mujeres con PO está entre los límites observados habitualmente a través del ciclo ovulatorio normal, lo que sugiere que se debe a un fracaso de los mecanismos que normalmente lentifican el generador de pulsos de GnRH, más que en la aceleración anormal de la frecuencia pulsátil. El aumento de ésta puede reflejar una disfunción hipotalámica intrínseca, los efectos de señales anómalas de retroalimentación desde la periferia, o ambas afecciones⁶⁴.

Dado que la dopamina y los opioides normalmente tienen actividad neuronal GnRH hipotalámica, la mayor frecuencia pulsátil de la GnRH que se observa en las mujeres con PO podría estar causada por una disminución de la estimulación neuronal dopaminérgica u opioidérgica. No obstante, los resultados experimentales de estudios realizados sobre el tratamiento con medicamentos que estimulan o inhiben esas vías no respaldan ninguno de los mecanismos. El tratamiento con un agonista de la dopamina no ha demostrado un efecto claro sobre el patrón de secreción de gonadotropina en las mujeres con PO^{65,66}. El tratamiento con un progestágeno lentifica la frecuencia de pulso de la LH⁹, tal como lo hace la progesterona durante la fase lútea normal, lo que indica que el proceso dependiente de los opioides que normalmente media los efectos de la progesterona está funcionando⁶⁷⁻⁶⁹, y sugiere que cualquier reducción en el tono opioide proviene principalmente de la falta de retroalimentación progestágena a causa de la anovulación.

La infusión de insulina exógena⁷⁰⁻⁷² y los tratamientos que reducen las concentraciones de insulina (metformina, tiazolidindionas) no tienen efectos importantes en la pauta de secreción de LH de las mujeres con PO^{72,73}. Las concentraciones de LH también son más bajas en las mujeres con PO obesas que en las delgadas, incluso cuando las de insulina son más altas en las primeras^{7,60}. Estas observaciones sugieren que la hiperinsulinemia no tiene un efecto directo significativo en la secreción de LH.

El tratamiento con estrona exógena no aumenta las concentraciones de LH basales ni estimuladas por GnRH en las mujeres con PO⁷⁴, y el tratamiento con un inhibidor de la aromataza no reduce la frecuencia pulsátil de LH⁷⁵, lo que indica que las concentraciones circulantes elevadas de estrona podrían ejercer efectos de retroalimentación negativa sobre la FSH, pero probablemente no tienen ninguna influencia directa importante en la secreción de LH entre las mujeres con PO. Mientras que la falta de retroalimentación con progesterona causada por la anovulación sin ninguna duda contribuye a aumentar la frecuencia de pulsos de la LH⁹, existen datos que sugieren que el generador de pulsos de GnRH también es menos sensible a la inhibición de la retroalimentación de los esteroides sexuales.

El tratamiento con un anticonceptivo con estrógenos-progestágenos o con dosis fisiológicas de estrógeno y progesterona exógenos reduce la frecuencia pulsátil de LH en las mujeres con PO, aunque en menor medida que en las mujeres normales⁷⁶⁻⁷⁸. No obstante, después del tratamiento previo con flutamida (un antagonista del receptor de andrógenos), los efectos del estrógeno y la progesterona en la frecuencia de pulsos de LH observada en las mujeres con PO son iguales a los que se observan en las mujeres sanas¹⁰, lo que sugiere que las concentraciones elevadas de andrógenos circulantes ayudan a mantener la frecuencia de pulsos aumentada de la LH que presentan dichas mujeres, al reducir la sensibilidad a la retroalimentación de estrógenos-progestágenos.

En las mujeres con PO, los andrógenos pueden contribuir más directamente al patrón anómalo de secreción de gonadotropinas. Los resultados de estudios realizados en ratas, ovejas, monos y mujeres indican que la exposición prenatal a concentraciones más altas de andrógenos puede afectar a la programación del generador de pulsos de la GnRH, lo que predispone a un aumento de la frecuencia pulsátil y la secreción de LH^{12,13,79-82}. Al menos en los roedores, el tratamiento androgénico prenatal también reduce las concentraciones basales e inducidas por estrógenos del receptor hipotalámico de la progesterona⁸¹, lo que sugiere un mecanismo que explica cómo los andrógenos pueden disminuir la sensibilidad hipotalámica a la retroalimentación de la progesterona. Podría ser que la hiperandrogenia de cualquier origen, que aparece durante la vida fetal (hiperandrogenismo materno, hiperplasia suprarrenal congénita clásica), la adolescencia (adrenarquia prematura, hiperplasia suprarrenal congénita no clásica) o la edad adulta (obesidad,

hiperinsulinemia) induzca anomalías en el control de realimentación de la secreción pulsátil de GnRH, que provoca una mayor secreción de LH, lo que estimula un aumento en la producción de andrógenos ováricos, en un ciclo que se perpetúa infinitamente.

Las pruebas primarias indicadoras de que la estimulación excesiva de LH desempeña un papel importante en la fisiopatología de la PO provienen de estudios que examinaron los efectos del tratamiento con antagonistas de la GnRH y agonistas de acción prolongada de la GnRH. En las mujeres con PO, el tratamiento con un antagonista de la GnRH induce una reducción intensa dependiente de la dosis en ambas concentraciones, de LH y de testosterona⁵⁴, y el tratamiento a largo plazo con un agonista puede remitir la producción androgénica ovárica a valores posmenopáusicos^{83,84}. Sin embargo, las mujeres con poliquistosis ovárica que tienen ciclos normales presentan concentraciones más altas de andrógenos e insulina y más bajas de SHBG que las mujeres con morfología ovárica normal, aun cuando las concentraciones de LH y la dinámica secretora no son diferentes⁸⁵. ***Estas observaciones sugieren que la secreción o estimulación excesiva de LH puede ser una causa importante de anomalías en el desarrollo folicular y la anovulación, pero no es la causa fisiológica próxima de la poliquistosis ovárica ni del incremento de la producción de andrógenos ováricos en las mujeres con PO.***

Secreción y acción de la insulina

La asociación entre la intolerancia a la glucosa y el hiperandrogenismo fue descubierta por Archard y Thiers en 1921, en un famoso informe que describía a una mujer diabética barbuda⁸⁶. La resistencia a la insulina fue observada por primera vez en pacientes diabéticos que necesitaban dosis de insulina cada vez más altas para mantener un control eficaz de la glucosa, la mayoría de las veces porque desarrollaban anticuerpos frente a los preparados de insulina de origen animal⁸⁷. Hoy consideramos la resistencia a la insulina como una de las características de una amplia variedad de trastornos y afecciones, que van desde los síndromes de resistencia extrema (autoanticuerpos al receptor de la insulina, mutaciones en el receptor de insulina, estados de lipodistrofia)⁸⁸⁻⁹⁰ hasta los problemas más comunes como la diabetes de tipo 2, obesidad, estrés, infecciones, embarazo y PO. La importancia de la resistencia a la insulina, la hiperinsulinemia y la acción de la insulina en la patogenia de la PO se mencionó por primera vez en un estudio realizado en 1980, y demostró las importantes correlaciones entre las concentraciones plasmáticas basales de insulina, androstenediona y testosterona, y entre las concentraciones de insulina y testosterona después de una carga de glucosa oral⁹¹.

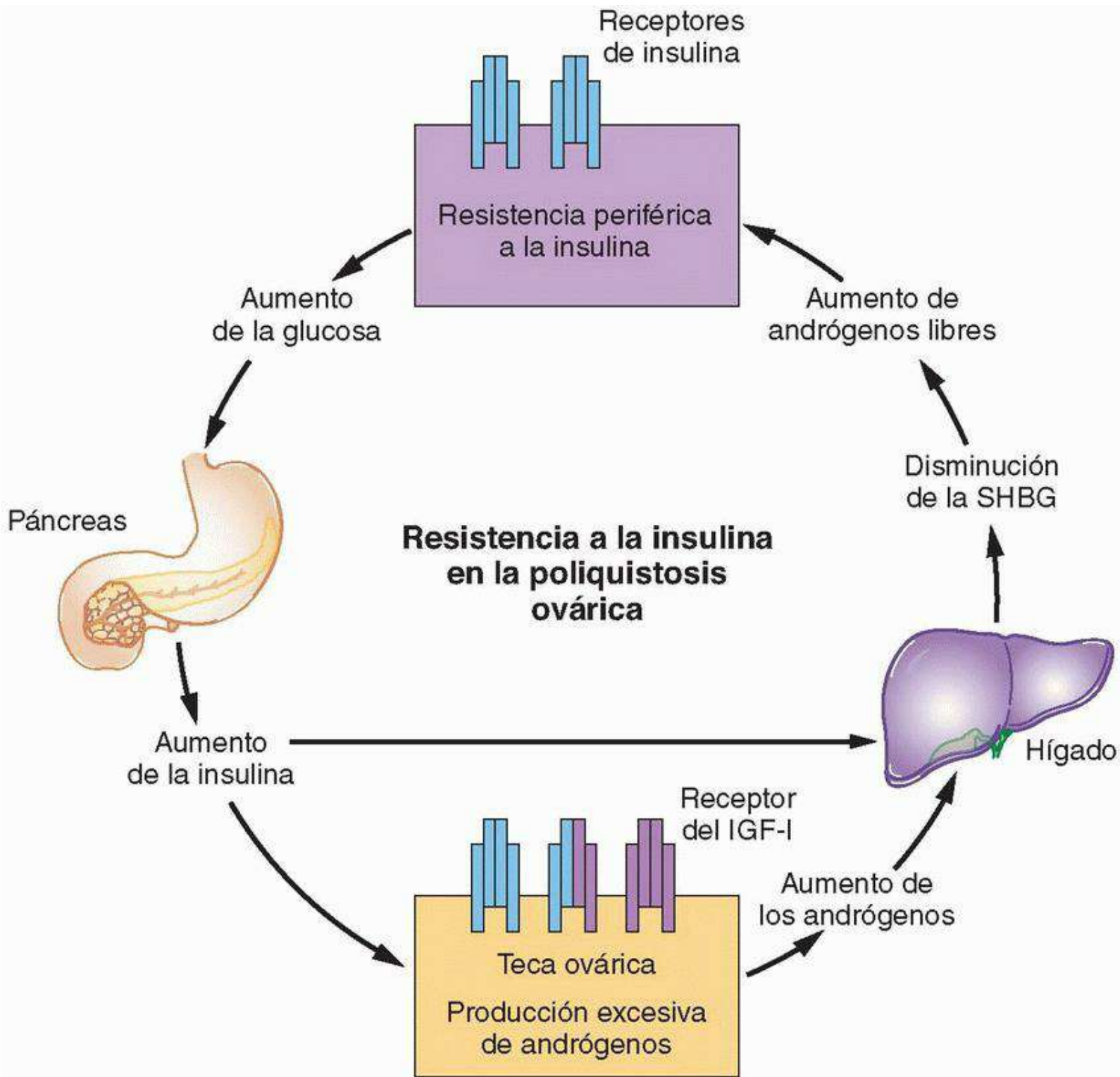
La resistencia a la insulina es una característica común en las mujeres obesas y, en menor medida, de las delgadas también, que padecen PO; la prevalencia general oscila entre el 50 % y el 75%⁹²⁻⁹⁵. La sensibilidad insulínica se reduce una media del 35 % al 40 % en las mujeres con PO, en comparación con las mujeres normales, de forma similar a lo observado entre mujeres con diabetes mellitus no insulino dependiente⁹⁶⁻⁹⁸. Hasta un 35 % de las mujeres con PO presentan una alteración de la tolerancia a la glucosa, y entre el 7 % y el 10 % cumplen los criterios de clasificación de la diabetes mellitus de tipo 2^{99,100}. Por el contrario, las probabilidades de tener PO son seis veces más altas entre las mujeres con diabetes de tipo 2 que entre las no diabéticas de la misma edad y con el mismo peso corporal¹⁰¹.

La resistencia a la insulina es una afección en la que la insulina, endógena o exógena, tiene menos efectos normales sobre el tejido adiposo, los músculos y el hígado¹⁰². En el tejido adiposo, la resistencia a la insulina produce una mayor hidrólisis de los triglicéridos almacenados y concentraciones circulantes más altas de ácidos grasos libres. La disminución del uso de la glucosa (principalmente en los músculos) y el aumento de la gluconeogénesis hepática (que normalmente inhibe la insulina) producen un aumento de la glucemia y una hiperinsulinemia compensadora (en los casos con reserva pancreática adecuada). ***Las concentraciones circulantes más altas de insulina causan o contribuyen al hiperandrogenismo en las mujeres con PO, al menos de dos formas importantes: al estimular una mayor producción androgénica ovárica y al inhibir la producción hepática de SHBG.***

Se han realizado numerosos estudios que han demostrado *in vitro* que la insulina estimula la producción de andrógenos en las células de la teca ovárica¹⁰³. Las células de la teca de las mujeres con PO también muestran mayor sensibilidad a la insulina, en comparación con las mujeres normales. Los valores fisiológicos de la insulina pueden estimular la síntesis de andrógenos en las células de la teca de las mujeres con PO, mientras que en los casos normales se necesitan concentraciones más altas de insulina^{104,105}. ***Dado que la insulina también potencia la acción de la LH¹⁰⁶, entre ambas se produce una acción sinérgica que estimula la producción de andrógenos^{104,107}.***

Las investigaciones clínicas realizadas en mujeres con PO han demostrado que la insulina también estimula la producción androgénica ovárica *in vivo*. Es notable que la suma acumulada de respuestas insulínicas durante una prueba de tolerancia a la glucosa se relaciona de forma positiva con el aumento de los valores séricos de androstenediona y testosterona por encima de las concentraciones basales¹⁰⁸. Además, la inhibición de las concentraciones séricas de insulina mediante el tratamiento con diazóxido o con un sensibilizante insulínico

(troglitazona) reduce los valores séricos de androstenediona y testosterona en las mujeres con PO^{109,110}.



Herramientas de imágenes

Las elevadas concentraciones de insulina también inhiben la producción hepática de SHBG^{111,112}, tal como lo hacen las concentraciones elevadas de andrógenos. *Las acciones combinadas de la insulina y los andrógenos reducen las concentraciones de SHBG y producen un aumento en los valores de andrógenos libres, lo que agrava la resistencia a la insulina subyacente*¹¹³. Finalmente, estas condiciones promueven un ciclo cerrado de retroalimentación positiva que se autopropaga y que puede aumentar de intensidad con el tiempo.

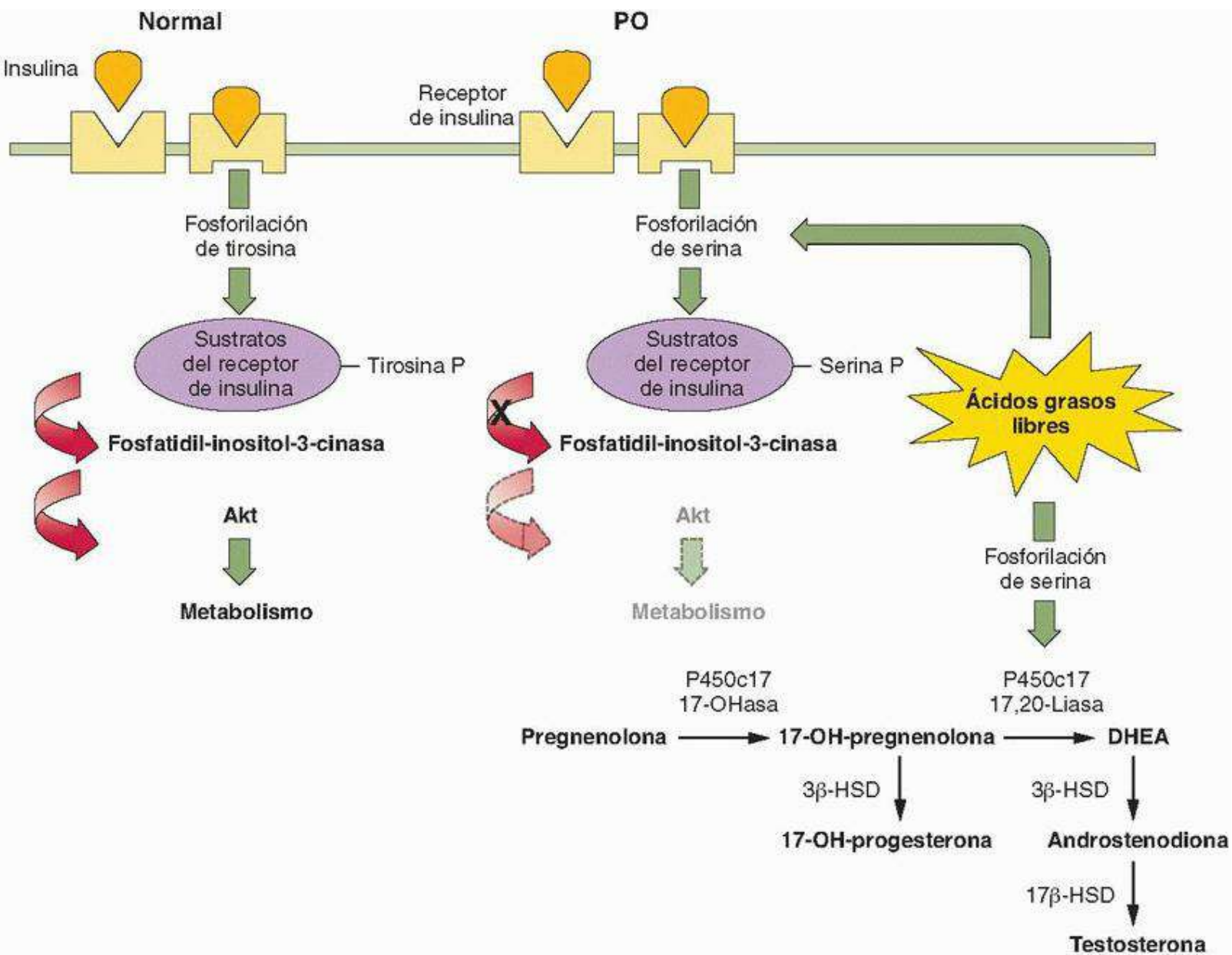
La insulina estimula la producción ovárica de andrógenos a través de los receptores de insulina en las células de la teca o intersticiales localizadas en el estroma ovárico^{105,114}. En concentraciones elevadas, la insulina también se une a los receptores de IGF-I (y

posiblemente a los receptores híbridos), que son estructuralmente similares y utilizan un mecanismo de señalización también similar⁹⁶. No obstante, las pruebas existentes indican que la insulina actúa principalmente a través de su propio receptor, al activar un sistema de señalización aparte del que participa en el transporte de la glucosa. Mientras que un anticuerpo antirreceptor de la insulina inhibe eficazmente la esteroidogénesis estimulada por insulina en cultivos de células de la granulosa humana, un anticuerpo antirreceptor de IGF carece de efecto^{105,115,116}. Un glucano que contiene D-quiro-inositol aumenta la producción *in vitro* de testosterona en las células de la teca, y su preincubación con un anticuerpo antiinositolglucano bloquea la estimulación de la insulina, pero no la de GCh¹⁰⁵. Estas observaciones sugieren que los mediadores del inositolfosfoglucono actúan como segundos mensajeros en la transducción de señales para la estimulación insulínica de la síntesis androgénica de las células de la teca, y que el mecanismo difiere del que media las acciones de la LH¹¹⁷.

Las causas de la resistencia a la insulina en las mujeres con PO no están totalmente claras. Dada la complejidad y la naturaleza poligénica del trastorno, no sorprende que los datos existentes sugieran la participación de más de un mecanismo.

Las acciones clásicas de la insulina están mediadas por su receptor y por dos vías intracelulares características. La vía de la fosfatidilinositol 3-cinasa (IP-3K) media los efectos metabólicos de la insulina, mientras que la vía de la proteína cinasa activada por mitógenos (MAPK) media las acciones proliferativas de la insulina. Normalmente, la unión de la insulina a su receptor induce un cambio de conformación, que causa la fosforilación de la tirosina del receptor y los sustratos proteicos, que se unen y activan de forma seriada la IP-3K y la Akt, una molécula efectora que desempeña el papel principal en la transducción de señales del metabolismo y la regulación de la glucosa^{118,119}. La activación de la Akt potencia la translocación del transportador 4 de la glucosa (GLUT-4) desde los compartimientos intracelulares hasta la membrana plasmática, aumentando así la captación de glucosa. Otras moléculas efectoras median la inhibición de insulina en la gluconeogénesis y la glucogenólisis^{120,121}, la estimulación de la síntesis lipídica y la inhibición del catabolismo lipídico^{122,123}. Las células de la granulosa luteinizadas obtenidas de mujeres con PO muestran un aumento selectivo en la activación de la insulina de la vía mitógena, a través de MAPK, y una resistencia en la vía metabólica de la acción insulínica mediada por IP-3K¹²⁴. ***Éstas y otras observaciones similares ilustran la forma en que las acciones insulínicas pueden ser inhibidas y aumentadas selectivamente al mismo tiempo, a través de distintas vías de señalización^{96,124}, lo que explica cómo la insulina puede estimular el hiperandrogenismo en las mujeres que no responden a la insulina («insulinorresistentes»).***

Algunos estudios realizados en cultivos de músculos, adipocitos y fibroblastos cutáneos de mujeres con PO indican que la resistencia a la insulina se debe a defectos que se producen al principio de la vía de señalización posterior al receptor^{95,125-127}. El número y la afinidad de los receptores de insulina en las mujeres con PO, tanto obesas como delgadas, no disminuyen^{128,129}, pero los receptores de insulina muestran una mayor fosforilación de los residuos de la serina y una menor fosforilación de los residuos de tirosina estimulada por la insulina. La fosforilación de serina en los sustratos del receptor de la insulina impide su unión a la IP-3K y, por lo tanto, inhibe la señalización insulínica. El aumento de la fosforilación de la serina puede estar inducida por metabolitos intracelulares de los ácidos grasos libres^{126,130}, aumentados en la mayoría de las mujeres con PO, que han demostrado causar resistencia a la insulina *in vivo*^{131,132}. Las concentraciones elevadas de ácidos grasos circulantes también pueden aumentar la producción de andrógenos en las mujeres¹³³, al inducir la fosforilación de serina de la P450c17, que produce un aumento de la actividad 17,20-liasa^{134,135}. Estas observaciones sugieren un mecanismo de resistencia a la insulina que también ayuda a explicar la relación entre la insulina y el hiperandrogenismo que se observa en las mujeres con PO.



Adaptado de Baptiste¹¹⁸.
Herramientas de imágenes

Aunque el hiperandrogenismo puede reducir la sensibilidad a la insulina, se trata de un efecto relativamente modesto¹¹³. **La resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia son los factores primarios; son la causa, no el resultado del hiperandrogenismo.** El tratamiento con un agonista de la GnRH puede normalizar las concentraciones séricas elevadas de androstenediona y testosterona en las mujeres con PO, pero tiene un efecto limitado o nulo en la resistencia a la insulina^{37,136-138}. Igualmente, aunque la cauterización ovárica bilateral puede disminuir casi un 50 % las concentraciones séricas de andrógenos en las mujeres con PO, la utilización de la glucosa (sensibilidad a la insulina) permanece sin cambios¹³⁹.

Un cúmulo de pruebas existentes sugieren que la deficiencia o disfunción de la señalización secuencia abajo mediada por inositolfosfoglucanos también puede contribuir a la resistencia a la insulina en las mujeres con PO¹⁴⁰⁻¹⁴³. Finalmente, la obesidad es habitual entre las mujeres con PO, y representa otro mecanismo importante que contribuye al desarrollo de la resistencia a la insulina, como se expone a continuación.

La resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia son sin ninguna duda una parte importante de la fisiopatología de la poliquistosis ovárica. Sin embargo, es importante destacar que entre el 25 % y el 50 % de las mujeres con PO no presenta resistencia a la insulina demostrable. Además, entre todas las mujeres con resistencia a la insulina, la prevalencia de la PO es relativamente baja (aproximadamente, un 15 %) ¹⁴⁴. Por lo tanto, la resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia no son la causa primaria ni el factor patogénico en todas las mujeres con PO.

Regulación energética y del peso

El riesgo de PO aumenta con el incremento de la obesidad¹⁴⁴⁻¹⁴⁶, al igual que la intensidad de la resistencia a la insulina, la hiperinsulinemia y la disfunción ovulatoria, y la prevalencia del síndrome metabólico, la intolerancia a la glucosa, los factores de riesgo de enfermedad cardiovascular y la apnea del sueño^{100,147-150}

La obesidad, por sí misma, se asocia a resistencia a la insulina e hiperinsulinemia compensadora. La resistencia a la insulina está más estrechamente relacionada con la obesidad intrabdominal, porque la grasa visceral es metabólicamente más activa que la subcutánea, más sensible a la lipólisis, libera más ácidos grasos libres y produce una cantidad de citocinas que participan en la resistencia a la insulina, como el factor de necrosis tumoral α (TNF- α), la interleucina 6, la leptina y la resistina¹⁵¹. La acumulación de ácidos grasos libres en los tejidos causa lipotoxicidad y resistencia a la insulina, en parte a través del TNF- α , que aumenta la fosforilación de serina y, por lo tanto, inhibe la señalización de la insulina¹⁵². La resistencia a la insulina causada por la obesidad también induce la resistencia a la leptina y reduce las concentraciones de adiponectinas, por lo que disminuye la oxidación de ácidos libres y promueve la lipotoxicidad^{151,153}. La obesidad en las mujeres con PO se distribuye habitualmente en la zona central, con mayor aumento de grasa visceral que subcutánea¹⁵⁴⁻¹⁵⁷. No obstante, incluso las delgadas tienen un porcentaje mayor de grasa corporal, un mayor cociente cintura-cadera, y mayor cantidad de grasa intrabdominal, peritoneal y visceral, en comparación con las mujeres normales con índices de masa corporal (IMC) equiparables.

La prevalencia global de la obesidad en las mujeres con PO varía entre las distintas poblaciones de pacientes¹⁵⁸; en Estados Unidos, aproximadamente el 35 % de todas las mujeres adultas y el 60 % de las mujeres con PO son obesas^{159,160}. No obstante, la prevalencia general de PO entre distintas poblaciones es similar (aproximadamente, el 7 %)^{30,161-163}. Además, la prevalencia de PO entre mujeres no seleccionadas específicamente varía relativamente poco con el aumento del IMC: 8,2 % en las mujeres de escaso peso (IMC < 18,5), 9,8 % en las de peso normal, 9,9 % en las que tiene sobrepeso (IMC 25-30), 9 % entre las obesas (IMC \geq 30), 12,4 % en las que presentan un ICM entre 35 y 40, y 11,5 % en las que sufren obesidad mórbida (IMC > 40)¹⁴⁶. ***En conjunto, estas observaciones indican que la obesidad está relacionada principalmente con factores genéticos y ambientales, y que es una característica común, pero no esencial, de la PO. La obesidad contribuye poco al riesgo de presentar PO, y se suma a la fisiopatología de las mujeres ya afectadas al agravar el nivel de resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia***^{164,165}. También es posible que la PO en sí misma pueda, hasta cierto grado, predisponer al aumento de peso y la obesidad.

La prevalencia de las irregularidades menstruales, las hemorragias disfuncionales, el hirsutismo y la esterilidad es más alta en las mujeres obesas que en las delgadas con PO¹⁶⁵⁻¹⁶⁷, al igual que el riesgo de desarrollar intolerancia a la glucosa y diabetes^{100,168}. Además, la prevalencia de abortos espontáneos, diabetes gestacional y preeclampsia es mayor en las mujeres obesas, independientemente de si también tienen PO¹⁶⁹.

Síntesis y acción de los andrógenos

El hiperandrogenismo es la característica esencial de la PO, y está causado principalmente por la excesiva producción de andrógenos en los ovarios y, en menor medida, en las suprarrenales¹⁷⁰. En las mujeres con PO, aproximadamente el 60 % de la androstenodiona circulante deriva directamente de los ovarios, y el resto de las suprarrenales; del mismo modo, el 60 % de la testosterona circulante es secretado directamente por los ovarios, aunque la mayoría del remanente deriva de la conversión periférica de la androstenodiona¹⁷¹.

Los mecanismos primarios que impulsan el aumento de la producción de andrógenos ováricos en los casos de PO incluyen una mayor estimulación de LH causada por anomalías en la dinámica secretora de LH, y un aumento de la bioactividad de LH e hiperinsulinemia debida a la resistencia a la insulina, lo que potencia la acción de la LH y empeora con la obesidad. Otros datos indican que el aumento de la síntesis de andrógenos ováricos en las mujeres con PO también se relaciona probablemente con el mayor volumen de células de la teca en un estroma ovárico expandido, y con una mayor sensibilidad hacia la estimulación de LH^{172,173}, posiblemente a causa de la sobreexpresión del receptor de LH en las células de la teca e intersticiales (del estroma)¹⁷⁴. La producción de andrógenos permanece elevada en los cultivos prolongados de células de la teca de las mujeres con PO¹⁷⁵, incluso después de la inhibición de las concentraciones de LH mediante el tratamiento con un agonista de la GnRH¹⁷⁶. Esto sugiere que el aumento de la producción androgénica en las mujeres con PO también refleja, en cierta medida, una desregulación intrínseca de enzimas esteroideogénicas esenciales, como la 3β -hidroxiesteroide dehidrogenasa (3β -HSD) y la 17,20-liasa^{104,172,177-179}, que puede tener un base genética¹⁸⁰.

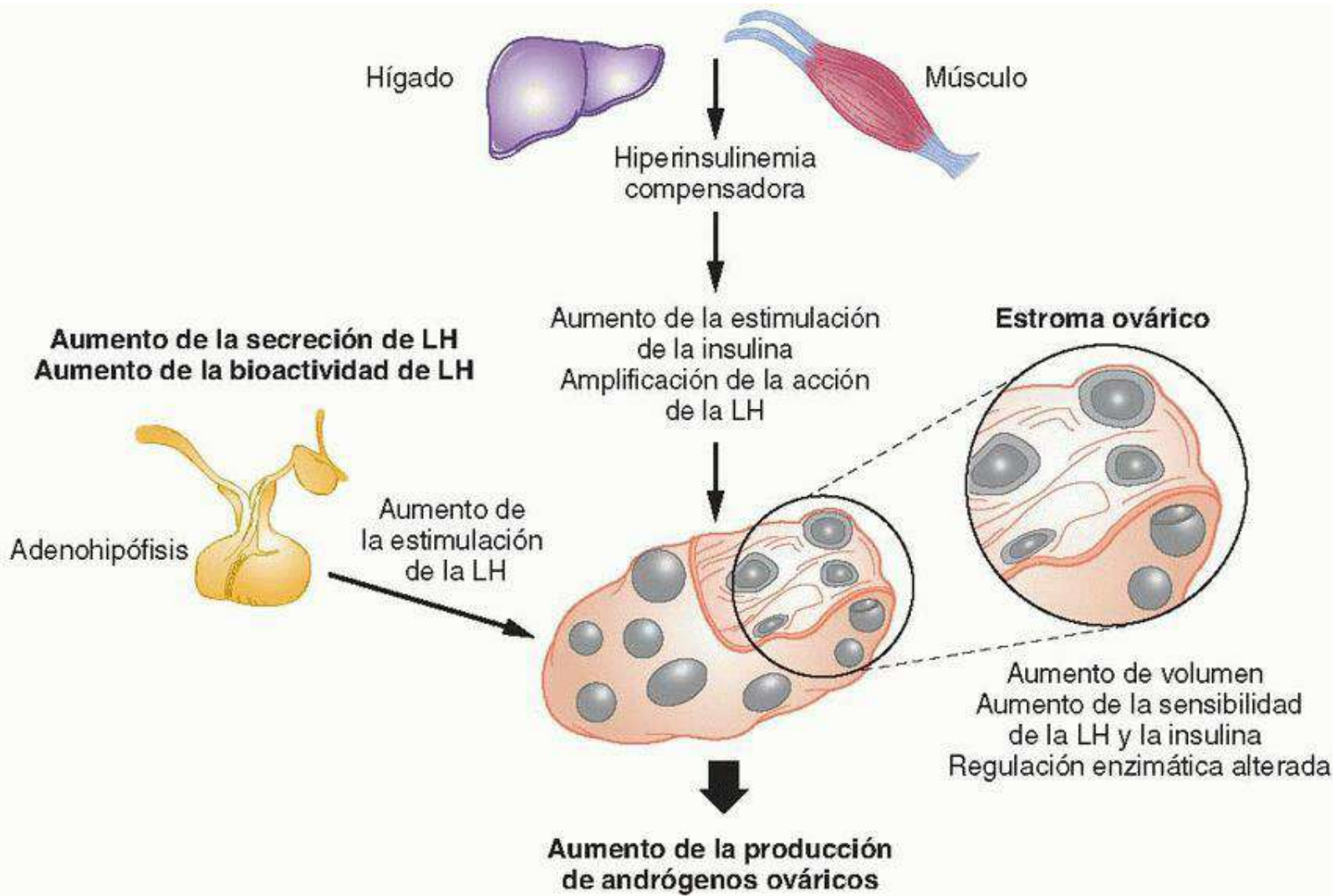
La producción de andrógenos suprarrenales (androstenodiona, DHEA, DHEAS) también está aumentada en las mujeres con

PO; más de la mitad presentan concentraciones circulantes de DHEAS ligeramente más altas¹⁸¹. Cuando la síntesis ovárica es inhibida por un tratamiento con un agonista de acción prolongada de la GnRH, los niveles de andrógenos suprarrenales se mantienen más elevados en las mujeres con PO que en las mujeres sanas^{92,172,176,182}. La actividad androgénica intrínseca de los andrógenos suprarrenales es escasa o inexistente, pero contribuye a la fisiopatología de la PO a través de su conversión a testosterona en la periferia.

Se han investigado varios posibles mecanismos del aumento de la producción de andrógenos suprarrenales, pero la explicación sigue siendo incierta. La estimulación estrogénica crónica debida a anovulación puede disminuir la actividad suprarrenal de la 3 β -HSD, como lo hace en la corteza suprarrenal fetal, pero los datos que confirman este mecanismo son confusos^{84,183-186}. El aumento de la secreción de ACTH hipofisaria o de la sensibilidad a la ACTH puede ser una explicación, pero ninguno de los dos ha podido demostrarse^{181,187,188}. En algunas mujeres con PO, aunque claramente no en todas, el exceso de andrógenos suprarrenales puede deberse a la elevación intrínseca de la actividad de la P450c17 y la 17,20-liasa^{39,135,189-191}, o por hiperinsulinemia¹⁹²⁻¹⁹⁶. **En resumen, no hay un mecanismo que explique por sí mismo el exceso moderado de andrógenos suprarrenales que suele observarse en las mujeres con PO.**

Las concentraciones locales elevadas de andrógenos contribuyen a la morfogénesis poliquística de los ovarios, mediante la conversión en andrógenos 5 α -reducidos más potentes, que no pueden aromatizarse a estrógenos e inhiben tanto la actividad de la aromatasa como la inducción por la FSH de los receptores de LH en las células de la granulosa; esto impide o evita así el desarrollo folicular progresivo. Las células de la granulosa obtenidas de ovarios poliquísticos no presentan deficiencias funcionales. Son sensibles a la FSH y a los factores de crecimiento insulinoideos, producen estrógenos¹⁹⁷⁻²⁰¹, pero no pueden generar ni mantener el medio folicular estrogénico necesario para alcanzar etapas de desarrollo más avanzadas. Por lo tanto, el nuevo crecimiento folicular continúa, pero se detiene mucho antes de alcanzar la maduración completa, lo que produce múltiples quistes foliculares pequeños (que, típicamente, miden entre 2 mm y 10 mm de diámetro), rodeados por células de la teca hiperplásicas, que a menudo se luteinizan a causa del aumento de la estimulación de LH. Los folículos atrésicos finalmente contribuyen a la expansión del estroma ovárico, que aumenta su volumen con el tiempo e incrementa aún más la masa celular que produce los andrógenos, en otro ciclo autopropagador que predispone a la anovulación crónica.

La importancia de las concentraciones locales altas de andrógenos ováricos en la fisiopatología de la PO queda demostrada por los resultados de la resección ovárica en cuña y por observaciones en mujeres con otras afecciones asociadas a hiperandrogenemia. La resección en cuña produce una reducción constante de las concentraciones androgénicas, que precede al retorno de los ciclos ovulatorios, lo que indica que las altas concentraciones intraováricas de andrógenos efectivamente inhiben el desarrollo folicular e impiden la ovulación²⁰²⁻²⁰⁵. El éxito de la resección ovárica en cuña está relacionado directamente con la cantidad extirpada del tejido del estroma productor de andrógenos; incluso una ovariectomía unilateral puede restaurar los ciclos menstruales y la ovulación en mujeres anovuladoras con poliquistosis ovárica²⁰⁶. Aunque los procedimientos laparoscópicos, como la «perforación» ovárica con una aguja electroquirúrgica o con láser han reemplazado a la resección en cuña clásica, los resultados son similares. También se ha observado poliquistosis ovárica en mujeres con ovarios productores de andrógenos y tumores suprarrenales²⁰⁷⁻²⁰⁹, y en transexuales mujer-varón tratados con andrógenos exógenos^{210,211}. **Estas observaciones vuelven a ilustrar el importante punto de que la poliquistosis ovárica no es una manifestación típica de un trastorno endocrino específico. Se debe a una alteración funcional en el desarrollo folicular inducida o sostenida por las concentraciones intraováricas de andrógenos aumentadas a consecuencia de una anovulación crónica, cualquiera que sea su causa.**



Herramientas de imágenes

Consideraciones genéticas

La agrupación familiar de hiperandrogenismo, anovulación y poliquistosis ovárica sugiere una base o causa genética subyacente. Se ha identificado al menos un grupo de pacientes con una forma de PO hereditaria asociada al cromosoma X, si bien es cierto que con un fenotipo muy variable²¹². Los estudios realizados en familias de gran tamaño sugieren una herencia autosómica dominante, con calvicie prematura como fenotipo masculino^{213,214}. Otros estudios realizados en hermanos y progenitores de las mujeres con PO han detectado una alta prevalencia de hiperinsulinemia e hipertrigliceridemia, poliquistosis ovárica en las mujeres y calvicie prematura en los hombres^{215,216}. Casi el 50 % de las hermanas de las mujeres con PO tienen concentraciones de testosterona biodisponibles o totales elevadas²¹⁷, y aproximadamente el 35 % de sus madres también están afectadas^{218,219}. Los familiares en primer grado de las mujeres con PO también presentan otras anomalías metabólicas como la dislipidemia, que puede predisponer a un aumento en el riesgo de enfermedad cardiovascular²²⁰⁻²²³. Estas observaciones sugieren además una predisposición o susceptibilidad genética.

Es comprensible que los esfuerzos para identificar los genes asociados a una predisposición a la anovulación y la poliquistosis ovárica se han centrado en genes relacionados con sustratos y el receptor de la insulina²²⁴⁻²²⁶ y genes que codifican las enzimas de escisión de la cadena lateral de P450 (*CYP11*) y P450c17 (*CYP17*)²²⁷⁻²³¹. Sin embargo, parece probable que la PO sea un trastorno poligénico que implica la interacción de numerosas variantes genómicas y la influencia de factores ambientales²³². Los genes candidatos incluyen la larga lista de moléculas que participan en cualquiera de las vías metabólicas y reproductoras afectadas en el síndrome, destacando una vez más que la PO no es un trastorno endocrino específico, sino el resultado de la anovulación crónica causada por una amplia variedad de causas.

RESUMEN — Puntos esenciales:

- La poliquistosis ovárica no es un trastorno endocrino específico que tiene una sola causa. Antes bien, es un trastorno complejo, en el que numerosas variantes genéticas y factores ambientales interactúan, se combinan y contribuyen a la fisiopatología.

- Los ovarios poliquísticos y las manifestaciones clínicas de la poliquistosis ovárica reflejan una alteración funcional del desarrollo folicular, que provoca la anovulación crónica. Como existen numerosas causas de anovulación, hay también muchas causas de ovarios poliquísticos y poliquistosis ovárica.
- Las mujeres con poliquistosis ovárica presentan generalmente aumento de las concentraciones séricas de LH, concentraciones de FSH entre bajas y normales, y un aumento de los cocientes LH:FSH. El aumento de las concentraciones séricas de LH se debe a alteraciones de la dinámica secretora de la LH, caracterizada por aumentos de la frecuencia y la amplitud de los pulsos de LH, que reflejan el patrón de secreción pulsátil de la GnRH. La disminución de las concentraciones de FSH se debe al aumento de la frecuencia de pulsos de la GnRH y a la retroalimentación negativa de concentraciones crónicamente elevadas de estrona (producidas por la aromatización periférica del aumento de androstenodiona) y concentraciones normales o elevadas de inhibina B (derivada de los folículos pequeños).
- La resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia compensadora son características habituales en las mujeres con poliquistosis ovárica y desempeñan un importante papel en su fisiopatología. Hasta un 35 % de las mujeres con poliquistosis ovárica presenta una alteración de la tolerancia a la glucosa, y hasta el 10 % de ellas cumplen los criterios de clasificación de la diabetes mellitus de tipo 2.
- El aumento de LH y la estimulación de la insulina impulsa la producción ovárica de andrógenos, que se combinan con la insulina para inhibir la producción hepática de SHBG, generando así más andrógenos libres, lo que agrava la resistencia a la insulina subyacente en un ciclo cerrado de retroalimentación positiva que se autopropaga y que puede aumentar de intensidad con el tiempo.
- La obesidad contribuye al riesgo de poliquistosis ovárica, y se suma a la fisiopatología de las mujeres ya afectadas agravando el grado de resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia.
- El hiperandrogenismo es una importante manifestación de la poliquistosis ovárica, y se debe principalmente a la excesiva producción de andrógenos ovárica y, en menor medida, suprarrenal. El incremento en la estimulación de la LH y la insulina son los mecanismos primarios que impulsan la producción ovárica elevada de andrógenos. Hay otros, entre ellos la expansión del estroma ovárico que posee mayor sensibilidad a la insulina y la LH, y la disregulación intrínseca de enzimas esteroidogénicas clave.
- La poliquistosis ovárica es un trastorno poligénico que conlleva probablemente la interacción de numerosas variantes genómicas y la influencia de factores ambientales. Los genes candidatos incluyen todas las moléculas que participan en las vías metabólicas y reproductoras afectadas.

Diagnóstico de la poliquistosis ovárica

Se acepta en general que la PO no es un trastorno endocrino específico, sino un síndrome representado por una agrupación de signos y síntomas, y que ningún signo, síntoma o prueba tiene capacidad diagnóstica. No es sorprendente que establecer los criterios para el diagnóstico de la PO haya sido hasta ahora un desafío abierto a intensos debates.

Se ha argumentado que es importante disponer de una definición clara y específica de la poliquistosis ovárica porque las mujeres afectadas tienen mayor riesgo de sufrir diversos problemas (esterilidad, hemorragias disfuncionales, cáncer del endometrio, obesidad, diabetes mellitus de tipo 2, dislipidemia, hipertensión arterial y enfermedad cardiovascular), porque el diagnóstico puede tener implicaciones para la salud de otros miembros de la familia y porque la necesidad de tratamiento a largo plazo puede afectar el acceso a los seguros médicos en sistemas como el de Estados Unidos^{43,233}. ***En nuestra opinión, la ventaja más importante de tener unos criterios específicos para el diagnóstico de la PO se relaciona con la investigación, ya que los criterios que varían dificultan las conclusiones y cuestionan la posibilidad de generalizar los resultados a partir de estudios realizados en mujeres con «PO». En la práctica clínica, el simple conocimiento y la comprensión de las implicaciones y consecuencias para la salud de la anovulación crónica y los métodos para su tratamiento eficaz son mucho más importantes que la asignación de un diagnóstico específico de PO.***

Las bases del diagnóstico de PO han cambiado con el tiempo y los avances en la medicina y las tecnologías asociadas. Las primeras descripciones del trastorno se basaron en los hallazgos de ovarios aumentados de tamaño, hirsutismo y disfunción menstrual³². La incorporación de los análisis hormonales desplazó el foco a las concentraciones séricas de gonadotropinas y andrógenos²³⁴. Los avances más recientes en las técnicas ecográficas y el reconocimiento de la importancia de la resistencia a la insulina en su fisiopatología han trasladado la atención hacia la morfología ovárica²³⁵ y las consecuencias metabólicas del trastorno.

Se han realizado tres esfuerzos separados y distintivos para establecer o ajustar los criterios para el diagnóstico de la poliquistosis

ovárica. El primero fue una conferencia patrocinada por el NICHD (National Institute of Child Health and Human Development) en 1990, en la que se concluyó que los criterios principales eran, por orden de importancia: 1) hiperandrogenismo y/o hiperandrogenia; 2) disfunción menstrual, y 3) exclusión de otros trastornos conocidos con cuadro clínico similar²³³. El segundo fue una conferencia copatrocinada por la ESHRE (European Society for Human Reproduction and Embryology) y la ASRM (American Society for Reproductive Medicine), llevada a cabo en Rotterdam, Países Bajos, en el año 2003, y cuyas conclusiones fueron que el diagnóstico de la PO debía basarse en al menos dos de tres criterios principales: 1) oligoanovulación; 2) signos clínicos o bioquímicos de hiperandrogenismo, y 3) ovarios poliquísticos (identificados mediante ecografía), descartando también otros trastornos causados por el exceso de andrógenos^{236,237}. El tercero fue un grupo de trabajo nombrado por la AE-PCOS (Androgen Excess and PCOS Society) en el año 2006, que concluyó que el diagnóstico de PO requiere la presencia de: 1) hiperandrogenismo (hirsutismo y/o hiperandrogenia); 2) disfunción ovárica (oligoanovulación y/o ovarios poliquísticos), y 3) exclusión de otros trastornos asociados al exceso de andrógenos⁴³.

Los criterios originales de la NICHD de 1990 se basaron en los conceptos tradicionales de PO, que necesita pruebas concluyentes de *ambas* afecciones, hiperandrogenismo (hiperandrogenia o hirsutismo) y disfunción menstrual (oligomenorrea). Los criterios ESHRE/ASRM del 2003 («de Rotterdam») trataron de reconocer e incluir un espectro más amplio del trastorno, y consideraron a los ovarios poliquísticos como prueba de la disfunción ovárica e incluyeron a mujeres que *no* presentaban *ni* hiperandrogenia *ni* hirsutismo. Los criterios de la AE-PCOS del 2006 aceptaron que los ovarios poliquísticos podían considerarse un signo de disfunción ovárica, pero destacaron que la PO se caracteriza, en primer lugar y principalmente, por la presencia de hiperandrogenismo, e incluyeron mujeres que presentaban oligomenorrea *o bien* ovarios poliquísticos, pero excluyeron a las que *no* presentaban hiperandrogenia *ni* hirsutismo.

Irónicamente, aunque el propósito de las conferencias de consenso y el grupo de trabajo fue definir la PO con rigor científico para fines de investigación, puede argumentarse que los distintos conjuntos de criterios sólo lograron éxito en la creación de controversia y confusión donde se necesitaba más claridad. ***Los estudios clínicos publicados en los que participaron mujeres con PO deben revisarse exhaustivamente para determinar los criterios diagnósticos aplicados al seleccionar la población de cada uno de ellos.***

Hiperandrogenia

Las pruebas bioquímicas de hiperandrogenismo se basan en el hallazgo de concentraciones circulantes elevadas de andrógenos. La testosterona es el andrógeno más importante que produce el ovario y también la base habitual para el diagnóstico de hiperandrogenia. Los otros andrógenos que pueden estar elevados en las mujeres con PO son la androstenodiona, la DHEA y el DHEAS.

Las concentraciones de testosterona están elevadas en la mayoría de las mujeres con PO, aunque no en todas. La concentración de testosterona libre ofrece más sensibilidad para el diagnóstico de trastornos hiperandrogénicos⁴³, pero la medición de esos valores presenta varias limitaciones. Los radioinmunoanálisis directos de la testosterona libre son muy inexactos²³⁸⁻²⁴⁰, particularmente en los valores más bajos y en las mujeres con concentraciones de SHBG reducidas²⁴¹. Hay otros métodos más sofisticados y precisos (diálisis en equilibrio, espectrometría de masas con cromatografía en fase líquida o gaseosa) son técnicamente complejos, muy costosos y de disponibilidad limitada²⁴². Además, en los tejidos sensibles a los andrógenos la testosterona se convierte en dihidrotestosterona (DHT), de acción más prolongada, de modo que las concentraciones séricas totales de testosterona no necesariamente reflejan la bioactividad androgénica.

Con fines de investigación clínica, la concentración de testosterona libre puede calcularse mediante ecuaciones derivadas de la ley de masas, las concentraciones séricas de testosterona total, la SHBG y la albúmina, y las constantes de asociación de las interacciones de la testosterona con la SHBG y la albúmina^{239,243}. Los valores calculados generalmente se correlacionan bien con los que pueden determinarse mediante diálisis en equilibrio^{238,239}, aunque la precisión varía según los análisis específicos utilizados para medir la testosterona total y la SHBG. ***Con fines clínicos, la medición o el cálculo de la concentración de testosterona libre, o incluso de la concentración sérica de testosterona total, son generalmente innecesarios²⁴⁴. En la mayoría de los casos, el hirsutismo es suficiente prueba del hiperandrogenismo y, salvo que sea grave, de aparición súbita o progresión rápida, o que esté asociado a síntomas o signos de virilización, no hay demasiados motivos para preocuparse por la presencia de un tumor productor de andrógenos (cap. 13).***

La medición de la concentración sérica de androstenodiona puede suministrar pruebas de hiperandrogenia, pero los limitados datos disponibles sugieren que las concentraciones son elevadas en menos del 20 % de las mujeres con PO²⁹. La medición de los valores séricos de DHEA también tiene un valor diagnóstico escaso o nulo porque las concentraciones son relativamente bajas, presentan un patrón diurno y una gran variabilidad entre las personas, y son sensibles al estrés^{43,245}.

La concentración sérica de DHEAS es el marcador tradicional del exceso de andrógenos suprarrenales²⁴⁶⁻²⁴⁸, porque deriva casi

exclusivamente de las glándulas suprarrenales²⁴⁹⁻²⁵¹, y sus concentraciones son relativamente altas y permanecen estables a lo largo del día y del ciclo^{252,253}. En total, la concentración sérica de DHEAS es moderadamente elevada en más de la mitad de las mujeres con PO¹⁸¹. Algunas presentan un aumento aislado de los valores séricos de DHEAS, lo que sugiere una deficiencia de 3 β -HSD, pero no se ha detectado ninguna mutación genética en la enzima^{254,255}. ***Aunque la AE-PCOS Society considera que la concentración sérica elevada de DHEAS es prueba suficiente de hiperandrogenismo como para respaldar el diagnóstico de PO⁴³, en nuestra opinión, la prueba tiene un valor clínico muy limitado, si es que tiene alguno.*** En primer lugar, carece de sensibilidad y especificidad para identificar a las mujeres con causas suprarrenales de hiperandrogenismo²⁵⁶. En segundo lugar, el DHEAS, al igual que la DHEA y la androstenodiona, tiene una actividad androgénica escasa o incluso nula, y requiere la conversión a testosterona para ejercer efectos androgénicos. En tercer lugar, la concentración de DHEAS puede ser extremadamente alta (≥ 700 $\mu\text{g}/\text{dl}$) en las mujeres con tumores secretores de andrógenos poco comunes, pero en la mayoría de estas pacientes, la concentración sérica de testosterona también es mucho más alta²⁵⁷, debido a la conversión periférica de las concentraciones circulantes altas de DHEAS o porque el tumor también secreta testosterona.

Hiperandrogenismo clínico

Los signos clínicos del hiperandrogenismo incluyen hirsutismo, acné y alopecia androgénica, todos relacionados con el efecto de los andrógenos en las unidades pilosebáceas. Dado que la sensibilidad de estas unidades varía notablemente entre las personas, la correlación entre estas manifestaciones clínicas y las mediciones bioquímicas de hiperandrogenismo es relativamente deficiente^{258,259}.

El hirsutismo es el crecimiento de vello terminal en la cara o el cuerpo con un patrón masculino. ***El hirsutismo es el indicador clínico más evidente del exceso de andrógenos, y también una importante característica de la PO.*** Mientras que afecta entre a un 65 % y a un 75 % de las mujeres blancas, negras y del sureste asiático^{43,260}, la prevalencia es menor en los grupos raciales o étnicos que tienen relativamente menos vello corporal²⁶⁰⁻²⁶². La escala modificada de Ferriman-Gallwey es el método más común para clasificar el alcance del hirsutismo, asignando una puntuación de 0 a 4 en cada una de las 9 áreas sensibles a los andrógenos, según se describe e ilustra en el capítulo 13^{263,264}. El umbral que define al hirsutismo no está firmemente establecido, pero generalmente se sitúa entre 6 y 8^{29,260,264}. ***La escala modificada de Ferriman-Gallwey es el estándar aceptado para evaluar la intensidad del hirsutismo en las investigaciones clínicas. No obstante, en la práctica clínica, la forma más fácil y práctica es determinar el método y la frecuencia de la eliminación del vello (p. ej., rasurándose, depilándose con cera en frío o en caliente), lo que también permite una medición clínicamente relevante para evaluar la respuesta al tratamiento.***

El acné puede ser otra manifestación de hiperandrogenismo. Al igual que el hirsutismo, la prevalencia entre las mujeres con PO varía según el grupo étnico al que pertenecen. La prevalencia del acné es del 12 % al 14 % entre las mujeres blancas con PO^{159,161,262}, más alta entre las de ascendencia asiática india o mediterránea (aproximadamente, el 25 %)^{262,265} y más baja entre las originarias de las islas del Pacífico²⁶¹. Sin embargo, no se sabe con certeza si el acné tiene mayor prevalencia entre las mujeres con PO que en la población general. Aproximadamente el 20 % de las mujeres menores de 20 años, el 15 % de las de 20 a 30 años y el 10 % de las de 30 a 40 años refieren la presencia de acné²⁶⁶⁻²⁷⁰. El alcance de la participación de la PO en el aumento de riesgo del acné, si es que hay alguna, es por lo tanto incierto.

La alopecia androgénica, que describe la pérdida de cabello en las mujeres, también puede estar causada por hiperandrogenismo, y es una manifestación conocida, aunque poco común, de la PO^{23,159,271-273}; menos del 5 % de las mujeres con PO presentan síntomas de pérdida de cabello. Típicamente, esta pérdida se limita a la parte superior de la cabeza, no a la línea de cabello frontal^{272,274}. La alopecia androgénica puede ser más común de lo que se reconoce, porque para ser evidente es necesario perder un 25 % o más de la cabellera^{159,274}.

Disfunción ovulatoria y menstrual

Las reglas cíclicas normales son provocadas por la función ovulatoria normal. Los intervalos normales entre menstruaciones oscilan entre 24 y 35 días, y las reglas que se producen con más o menos frecuencia son una indicación de la disfunción ovulatoria. La menstruación cíclica que se produce a intervalos normales son un fuerte indicio, aunque nunca una prueba, de la presencia de ovulación.

La mayoría de las mujeres con PO, aproximadamente el 60 % al 85 %, presentan una importante disfunción menstrual^{43,158,161}. Las anomalías más comunes son la oligomenorrea y la amenorrea. La polimenorrea (ciclos regulares a intervalos de menos de 25 días) es poco frecuente, y se observa en menos del 2 % de las mujeres con PO sin tratamiento¹⁵⁹. Típicamente, la disfunción menstrual en las mujeres con PO aparece antes de la menarquia, pero muchas refieren ciclos regulares durante distintos intervalos antes de la aparición

de la oligomenorrea.

En general, las mujeres anovuladoras pocas veces tienen una menstruación regular²⁷⁵. No obstante, los ciclos regulares son algo más frecuentes en las mujeres hiperandrogénicas anovuladoras^{43,276}. En algunos estudios de la función menstrual en el que participaron mujeres con hiperandrogenismo, aproximadamente el 15 % al 40 % de ellas fueron eumenorreicas, a pesar de las pruebas de oligoanovulación²⁷⁷⁻²⁸⁰. La prevalencia de la eumenorrea entre las mujeres con PO es significativamente mayor cuando se aplican los criterios para el diagnóstico de Rotterdam, porque se incluyen mujeres eumenorreicas con hirsutismo y con ovarios poliquísticos. La ausencia de cualquier patrón reconocible de síndrome premenstrual en las mujeres eumenorreicas sugiere que son anovuladoras.

Ovarios poliquísticos

La poliquistosis ovárica toma su nombre de la presencia de ovarios poliquísticos aumentados de tamaño que se observan frecuentemente en las mujeres con anovulación crónica hiperandrogénica³². Las observaciones de hiperandrogenia y resistencia a la insulina leves en algunas mujeres con ovarios poliquísticos asintomáticas han proporcionado la base teórica para incluir los ovarios poliquísticos entre los criterios diagnósticos de Rotterdam, como un signo de disfunción^{85,281-284} ovárica.

Los ovarios poliquísticos presentan habitualmente un mayor tamaño y volumen del estroma, y un menor número de folículos pequeños. Los criterios de Rotterdam consideran únicamente la cantidad total de folículos, y exigen 12 o más que midan de 2 mm a 9 mm de diámetro (media entre ambos ovarios)^{236,237,285-287}. Otros han definido los ovarios poliquísticos según su volumen (> 7-7,5 ml) y arquitectura^{288,289}. La prevalencia de ovarios poliquísticos es francamente alta entre las mujeres con exceso de andrógenos (> 80 %) ^{235,277,290-295}. **No obstante, entre el 8 % y el 25 % de las mujeres normales, y hasta el 14 % de las que utilizan anticonceptivos orales, también cumplen los criterios ecográficos establecidos para los ovarios poliquísticos**^{281,296-299,300}. Además, los ovarios poliquísticos se observan habitualmente durante el desarrollo puberal normal e incluso en mujeres con hiperprolactinemia y amenorrea hipotalámica^{301,302}.

Los criterios diagnósticos de Rotterdam del año 2003 ampliaron aproximadamente un 50 % la población de mujeres a las que puede asignarse el diagnóstico de PO, en comparación con los criterios establecidos previamente por la NICHD, debido exclusivamente a la inclusión de los ovarios poliquísticos³⁰³. El cambio de criterios despertó importantes controversias, principalmente por la gran frecuencia con que se observan ovarios poliquísticos en las mujeres sanas y en otras afecciones. El hallazgo, en sí mismo, tiene además escasa importancia clínica. **Las mujeres con ovarios poliquísticos, pero por lo demás, sanas suelen tener ciclos menstruales regulares, concentraciones séricas de gonadotropina y ováricas de hormonas esteroideas normales, y no son estériles**^{85,297,304-306}.

Una vez más, el punto importante es que la PO es un trastorno funcional en el que la presencia de ovarios poliquísticos se debe a anovulación crónica. Aunque se encuentran en la mayoría de las mujeres con anovulación hiperandrogénica crónica, los ovarios poliquísticos no establecen ni son necesarios para el diagnóstico de la PO^{163,182,296}.

Otras manifestaciones de la poliquistosis ovárica

La PO tiene otras características comunes además del hiperandrogenismo y la disfunción ovulatoria que no están incluidas en ningún criterio de diagnóstico establecido, entre ellas los patrones anómalos de secreción de gonadotropinas, la resistencia a la insulina y las anomalías metabólicas relacionadas, como la dislipidemia.

Secreción anómala de gonadotropinas

Los patrones anómalos de secreción de gonadotropinas se reconocen desde hace mucho como una característica común de las mujeres con PO. Como se comentó anteriormente en la sección de este capítulo dedicada a la fisiopatología del trastorno, las concentraciones séricas altas de LH, las concentraciones normales bajas de FSH y las proporciones mayores LH:FSH son características típicas de las mujeres con PO, pero más en las delgadas que en las obesas. En el pasado, una mayor proporción LH:FSH (p. ej., > 2:1) se consideraba como un marcador de PO, pero esa proporción varía según los análisis utilizados para medir las concentraciones de gonadotropinas, y la prevalencia de la obesidad es alta entre las mujeres con PO^{7,60,307-309}. **Por lo tanto, las concentraciones de gonadotropinas o dichas proporciones no son un criterio de diagnóstico fiable; ni establecen ni excluyen el diagnóstico.**

Resistencia a la insulina

La resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia son características comunes pero no universales de las mujeres con PO, sin importar qué método se utilice para medir la sensibilidad a la insulina^{92,94,310}. **La prevalencia total de la resistencia a la insulina entre las mujeres**

con PO se encuentra entre el 50 % y el 75 %, y es mayor entre las obesas que entre las delgadas.

La mayoría de las mujeres con PO y resistencia a la insulina son jóvenes y tienen amplia reserva de células β -pancreáticas. Por lo tanto, pueden generar una hiperinsulinemia compensadora que les permite mantener la homeostasis normal de la glucosa, al menos en ayunas¹⁰⁰. Aunque, por tanto, la mayoría presenta una respuesta insulínica exagerada a la estimulación con glucosa, otras también muestran una disfunción de las células β ³¹¹⁻³¹³, particularmente las que tienen antecedentes familiares de diabetes mellitus de tipo 2³¹⁴.

A pesar de que no se debate que la resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia desempeñan un papel importante en la fisiopatología de la PO, o que la prevalencia de la diabetes sin detectar es lo suficientemente alta como para justificar pruebas que descarten ese diagnóstico en las mujeres con PO, la importancia de detectar la resistencia a la insulina y qué pruebas deben realizarse, si hay que realizar alguna con ese fin, sigue siendo un tema muy controvertido.

El patrón de referencia para medir la sensibilidad a la insulina, con el que se compararán todos los demás métodos, es el **pinzamiento euglucémico hiperinsulinémico**³¹⁵. La técnica implica una infusión intravenosa de insulina a velocidad fija y una infusión intravenosa simultánea de glucosa, variando la velocidad según sea necesario para establecer una concentración plasmática de glucosa estable dentro de los límites normales en ayunas. La velocidad de infusión de la glucosa en la situación estable calcula la velocidad de captación tisular de la glucosa para la concentración plasmática de insulina definida, y es inversamente proporcional al grado de resistencia a la insulina; cuanto menor sea la velocidad de infusión de la glucosa en situación estable, mayor será el grado de resistencia a la insulina. La sensibilidad a la insulina se define como el cociente entre la tasa de eliminación de glucosa y la concentración de insulina en situación estable (tasa de eliminación de glucosa [mmol/kg] \times min por mU/l \times 100). La técnica de pinzamiento y otros métodos que conllevan infusiones intravenosas de glucosa o insulina (p. ej., la prueba de tolerancia a la glucosa con muestras frecuentes, la prueba de sensibilidad a la insulina, la prueba de tolerancia a la insulina y la infusión continua de glucosa con evaluación del modelo) se han utilizado ampliamente en las investigaciones clínicas de la dinámica de la glucosa y la insulina. Sin embargo, no tienen una aplicación clínica verdaderamente práctica porque conllevan mucho tiempo, son invasivos y costosos, y su administración necesita personal con experiencia.

La complejidad de las técnicas de pinzamiento y otros métodos que requieren infusiones intravenosas y múltiples muestras de sangre alentaron los esfuerzos por encontrar un método cuantitativo económico y simple para evaluar la sensibilidad a la insulina. Se ha identificado y descrito diversas mediciones en ayunas (homeostáticas), todas ellas basadas en la medición en ayunas de las concentraciones de glucosa e insulina mediante cálculos sencillos³¹⁶. Un punto débil común que comparten todos esos métodos es que suponen una relación lineal entre la glucosa y la insulina, cuando, de hecho, esa relación es parabólica.

La **concentración sérica de insulina en ayunas** es fácil de obtener y no requiere ningún cálculo³¹⁷; en las mujeres con PO caucásicas y euglucémicas, los valores mayores que 20-30 μ U/ml sugieren la presencia de resistencia a la insulina. La **proporción glucosa en ayunas/insulina** se ha usado ampliamente como un índice de sensibilidad a la insulina entre las mujeres con PO; una proporción inferior a 4,5 es razonablemente sensible y específica para la resistencia a la insulina⁹⁴. La **evaluación del modelo homeostático de la resistencia a la insulina (HOMA-IR)** es otra medición de la sensibilidad a la insulina utilizada frecuentemente en estudios epidemiológicos de mayor tamaño. La HOMA-IR se calcula dividiendo el producto de las concentraciones de glucosa en ayunas (mg/dl) y la insulina (μ U/ml) por una constante: [glucosa (mg/dl)][insulina (μ U/ml)]/405, o [glucosa (mmol/l)][insulina (μ U/ml)]/22,5^{318,319}. El valor obtenido mediante HOMA-IR se relaciona relativamente bien con los resultados de los estudios realizados con pinzamiento^{320,321}, y a diferencia de la concentración de insulina en ayunas y el cociente glucosa/insulina, compensa por la hiperglucemia en ayunas; valores mayores de 3,2-3,9 generalmente indican la presencia de resistencia a la insulina^{43,95,322}. El **índice cuantitativo de sensibilidad a la insulina (QUICKI)** es otro método para evaluar la sensibilidad a la insulina en investigaciones clínicas. Como el índice HOMA-IR, el índice QUICKI puede aplicarse en pacientes euglucémicos e hiperglucémicos³²³. El valor QUICKI es el inverso de la suma de las concentraciones de glucosa y de insulina en ayunas, expresado de forma logarítmica: $(1/[\log(\text{glucosa})+\log(\text{insulina})])$; los valores mayores de 0,33 indican resistencia a la insulina^{43,324}. Hay otros métodos que utilizan una combinación ponderada de las concentraciones de insulina y de triglicéridos en ayunas y el IMC para calcular la sensibilidad a la insulina³¹⁵. Todos los índices calculados tienen limitaciones, principalmente la falta de un análisis estandarizado de insulina. **Como la cantidad total de distintas mediciones de la resistencia a la insulina lo indica, no existe una prueba uniformemente aceptada para esta medición en el entorno clínico. Por lo tanto, no se recomienda hacer un cribado rutinario para detectar la resistencia a la insulina.**

La **prueba oral de tolerancia a la glucosa (POTG)** es el elemento esencial de los métodos para diagnosticar la alteración de la tolerancia a la glucosa y la diabetes mellitus, y puede usarse también para determinar la sensibilidad a la insulina, si está indicado (se comenta más adelante). Aunque hay distintas técnicas, todas implican las mediciones plasmáticas de glucosa e insulina a intervalos de 2 h a 4 h, después de una carga oral de 75 g o 100 g de glucosa. **Se recomienda realizar una POTG basal a intervalos de 2 h para**

todas las mujeres con PO, ya que hasta un 35 % de ellas presentan una alteración de la tolerancia a la glucosa y hasta un 10 % diabetes mellitus^{99,237,325,326}.

El cribado para detectar la intolerancia a la glucosa también se recomienda para las niñas que presentan adrenarquia prematura o irregularidades menstruales que persisten más de 2 años a partir de la menarquia, ya que muchas veces la causa es la hiperinsulinemia, y tienen un riesgo elevado de sufrir diabetes e hiperandrogenismo grave³²⁷⁻³³⁰. En esta población, el cribado específico para detectar la resistencia a la insulina también es necesario porque las pruebas indican que la intervención temprana en las pacientes afectadas puede impedir una enfermedad debilitante progresiva^{329,331,332}. El cribado específico para la resistencia a la insulina también se recomienda en las mujeres con concentraciones séricas muy elevadas de andrógenos (≥ 150 ng/dl), a fin de poder distinguir los síndromes de resistencia grave a la insulina (descritos más adelante) de los tumores secretores de andrógenos.

<i>Interpretación</i>	<i>Glucosa a las 2 h</i>	<i>Insulina a las 2 h</i> ⁴³
Normal	< 140 mg/dl	
Alteración de la tolerancia a la glucosa	140-199 mg/dl	
Diabetes mellitus	≥ 200 mg/dl	
Normal		< 80-100 μ U/ml
Resistencia a la insulina		> 80-100 μ U/ml
Resistencia grave a la insulina		> 300 μ U/ml

Dislipidemia

La dislipidemia es tal vez la alteración metabólica observada con mayor frecuencia en las mujeres con PO. Si se aplican las directrices del National Cholesterol Education Program, casi el 70 % de ellas tiene al menos una concentración lipídica límite o elevada³³³, aunque muchas tienen perfiles lipídicos totalmente normales³³⁴⁻³³⁷. La resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia se asocian a una disminución de las concentraciones de colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (HDL) y niveles elevados de triglicéridos, y se han realizado numerosos estudios que permitieron observar estas anomalías en mujeres con PO^{334,338,339}. También se han observado concentraciones elevadas de lipoproteínas de baja densidad (LDL)^{333,335-337}, que habitualmente no se asocian a estados resistentes a la insulina y pueden tener su origen en un hiperandrogenismo o reflejar una influencia alimentaria o genética^{223,340,341}.

Obesidad

La obesidad es una manifestación habitual de la poliquistosis ovárica. Su prevalencia es de aproximadamente 50 % en total¹⁵⁹, aunque varía notablemente según el país de origen. La prevalencia más elevada es la de Estados Unidos, y probablemente refleja la mayor prevalencia total de obesidad¹⁶¹; en otros países, las mujeres con PO suelen ser más delgadas^{294,342-344}.

El riesgo de PO aumenta con la obesidad^{145,345}. Aunque el efecto parece ser relativamente modesto¹⁴⁶, queda claro que la obesidad se suma a la fisiopatología de las mujeres ya afectadas o predispuestas, al empeorar el grado de resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia^{164,165}. Como se indica en una sección anterior de este capítulo dedicada a la fisiopatología de la PO, las concentraciones altas de insulina estimulan la producción ovárica de andrógenos e inhiben la producción hepática de SHBG, aumentando así la biodisponibilidad de andrógenos. A su vez, las concentraciones elevadas de andrógenos y las concentraciones crónicamente elevadas de estrógenos (derivadas de la aromatización de andrógenos en el tejido adiposo), ayudan a inducir o perpetuar un patrón irregular de secreción de gonadotropinas (alta de LH, baja de FSH) al aumentar la frecuencia y la amplitud de pulsos de la LH e inhibir la

secreción de FSH.

Exclusión de otros trastornos por exceso de andrógenos

La PO es un diagnóstico de exclusión, después de considerar y eliminar otras causas de anovulación crónica (principalmente trastornos tiroideos e hiperprolactinemia) y el exceso de andrógenos. En conjunto, la hiperplasia suprarrenal congénita, los tumores secretores de andrógenos, los síndromes de resistencia grave a la insulina, el síndrome de Cushing y el hirsutismo idiopático son responsables de un 10 % a un 30 % del hiperandrogenismo femenino^{159,274,279,346}. ***Aunque todas estas afecciones deben tenerse en cuenta y excluirse, muy pocas justifican la realización de pruebas específicas.***

Trastornos tiroideos

Los trastornos tiroideos se asocian a disfunción menstrual y también pueden tener graves efectos adversos en la evolución de la gestación y el desarrollo infantil³⁴⁷⁻³⁵². ***La alta prevalencia global de los trastornos tiroideos en las mujeres justifica la realización de pruebas específicas para descartar el diagnóstico (valor sérico de la tirotropina, TSH) en todas las mujeres anovuladoras, incluidas las que tienen hiperandrogenismo, pero no para diagnosticar la PO.***

Hiperprolactinemia

La hiperprolactinemia está estrechamente asociada a la disfunción menstrual y es una de las causas más frecuentes de amenorrea secundaria. En los capítulos 11 y 16, se analizan con detalle las numerosas causas de hiperprolactinemia. La hiperprolactinemia se asocia a la producción elevada de andrógenos suprarrenales *in vivo* e *in vitro*^{353,354}, pero la prevalencia entre las mujeres con hiperandrogenismo es bastante baja, generalmente inferior al 3 %^{159,274,342,346,355-358}. ***La alta prevalencia de hiperprolactinemia en las mujeres con disfunción menstrual justifica la realización de pruebas específicas para descartar el diagnóstico en todas las mujeres anovuladoras, pero no para diagnosticar la PO.***

Hiperplasia suprarrenal congénita no clásica

La hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) está causada por defectos de enzimas esteroidogénicas suprarrenales que generan una excesiva producción de andrógenos suprarrenales. La causa más frecuente es la deficiencia de 21-hidroxilasa; otros defectos enzimáticos (11 β -hidroxilasa, 3 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa) son relativamente poco frecuentes. En general, la fisiopatología se debe a una disminución de la producción de cortisol, que estimula un aumento compensador de la secreción de ACTH hipofisaria, que causa hiperplasia suprarrenal; las concentraciones elevadas de las hormonas esteroideas proximales con respecto al bloqueo enzimático buscan una vía metabólica alternativa, lo que causa un aumento de la producción de andrógenos. El trastorno se hereda de forma autosómica recesiva y se analiza con detalle en los capítulos 9, 10 y 13.

Las mujeres con HSC clásica (la forma con pérdida de sales y la forma virilizante simple) típicamente presentan genitales ambiguos al nacer³⁵⁹⁻³⁶¹, algo que casi nunca se confunde con la PO; sin embargo, las mujeres con la forma no clásica o «de aparición tardía» de la HSC acuden más tarde, durante la infancia o al inicio de la adolescencia con signos de pubertad precoz, o como adultas jóvenes con signos de hiperandrogenismo, mucho más parecidos a los de la PO³⁶². ***Aunque es lógico recomendar la exclusión específica de la HSC no clásica en todas las mujeres con hiperandrogenismo⁴³, creemos que las pruebas específicas pueden reservarse sin riesgo para pacientes con aparición temprana de hirsutismo (aparición pre o perimenárgica, incluso en aquellas con adrenarquia prematura), mujeres con antecedentes familiares del trastorno, y las que pertenecen a grupos étnicos de alto riesgo (hispanas, mediterráneas, eslavas, o con herencia judía askenazí o esquimal yupic).*** Los resultados de los cribados sistemáticos son muy escasos, porque el trastorno no es muy común^{158,159,363}. La prevalencia de la HSC no clásica entre las mujeres blancas o hispanas estadounidenses con hiperandrogenismo es del 1 % al 4 %³⁶⁴. En otros países, la prevalencia declarada varía entre cifras de tan sólo el 0,3 %, entre las mujeres del norte de Italia, hasta otros porcentajes de hasta el 6-10 %, entre las mujeres de Israel, India y Jordania^{365,366}. Además, un diagnóstico de HSC no clásica generalmente no modifica la mejor opción terapéutica, porque en las mujeres con esta afección, los glucocorticoides son menos eficaces que los anticonceptivos con estrógenos y progestágenos o con antiandrógenos para el tratamiento de la anovulación crónica y el hirsutismo^{367,368}. Aunque es importante identificar a las mujeres con riesgo de concebir un hijo con la forma clásica más grave del trastorno, el riesgo entre las mujeres con hiperandrogenismo sólo existe para las portadoras de una mutación clásica y un alelo variante asociado a una deficiencia enzimática leve (heterocigotos compuestos), cuya pareja masculina es portadora de una mutación clásica oculta. Los datos proporcionados por los programas de cribado neonatal para la detección de la HSC clásica indican que la prevalencia total es de 1 por cada 15 000 nacimientos vivos, pero varía según la raza, con valores que oscilan desde 1 por cada 28 000 chinos³⁶⁹, a 1 por cada 5 000 a 1 por cada 23 000 en la población blanca^{370,371} y, entre los esquimales Yupic, incluso 1 por cada 280³⁷². En Estados Unidos, la prevalencia de la HSC clásica es de 1 por cada 15 500 entre los

caucásicos y 1 por cada 42 000 entre los afroamericanos³⁷³.

Independientemente de si se realiza un cribado selectivo o universal para detectar la HSC no clásica, una concentración sérica en la mañana de 17-OHP durante la fase folicular inferior a 200 ng/dl descarta el diagnóstico, y una concentración mayor de 800 ng/dl lo establece³⁷⁴⁻³⁷⁶. Las concentraciones entre los dos valores límite sugieren la posibilidad, que puede confirmarse con una prueba de estimulación con ACTH, obteniendo muestras de sangre antes y 60 min después de administrar tetracosactida (ACTH 1-24 sintética; 0,25 mg i.m. o i.v.); en la mayoría de las mujeres con HSC no clásica, las concentraciones de 17-OHP superarán los 1 500 ng/dl^{363,365,377}.

Tumores ováricos y suprarrenales secretores de andrógenos

Los tumores ováricos y suprarrenales secretores de andrógenos son poco frecuentes. La prevalencia de los ováricos está entre 1 por cada 300 y 1 por cada 1 000 en las mujeres con hiperandrogenismo^{159,346,357,378}, y es incluso más baja en los tumores suprarrenales³⁵⁶. Además, los tumores secretores de andrógenos casi siempre van acompañados por hirsutismo intenso o de rápida progresión, o síntomas y signos de virilización (voz más grave, calvicie temporal o con patrón de distribución masculino, atrofia de las mamas, aumento de la masa muscular y clítoromegalia). **La presencia de un tumor se excluye principalmente mediante la anamnesis y la exploración física. Muy pocas mujeres necesitan evaluaciones específicas para excluir el diagnóstico.**

Las evaluaciones recomendadas para las mujeres que presuntamente tienen un tumor secretor de andrógenos se analizan en detalle en el capítulo 13, y aquí sólo se resumen brevemente. Una **concentración sérica de testosterona total** mayor de 150 ng/dl identifica a casi todas las mujeres con un posible tumor productor de andrógenos. No obstante, en las mujeres que presentan una rápida progresión del hirsutismo, o síntomas o signos de virilización, la presencia del tumor debe sospecharse y excluirse incluso aunque la concentración sérica de testosterona esté por debajo del umbral máximo. La **ecografía transvaginal** permite identificar casi todas las masas sólidas ováricas, aunque los tumores muy pequeños localizados en la región hiliar pueden no detectarse. La **tomografía computarizada (TC) suprarrenal** es extremadamente sensible para detectar tumores suprarrenales secretores de andrógenos poco frecuentes, la mayoría de los cuales son malignos. Puede considerarse el **cateterismo venoso selectivo del ovario** para las pocas pacientes que no presenten masas ováricas o suprarrenales demostrables, pero debe reservarse sólo para aquellas en las que se sospeche firmemente la presencia de un tumor.

Síndrome de resistencia grave a la insulina

La resistencia grave a la insulina es una característica específica de una variedad de trastornos clínicos poco habituales. El síndrome de resistencia a la insulina de tipo A tiene su origen en defectos del receptor de la insulina y afecta principalmente a mujeres delgadas. El síndrome de tipo B es un trastorno autoinmunitario que afecta al receptor de la insulina. El síndrome de tipo C es una variante del de tipo A y se caracteriza por una intensa acantosis *nigricans*, hiperandrogenismo, obesidad y ausencia de defectos en el receptor de la insulina; se conoce también como síndrome de hiperandrogenismo con insulinoresistencia y acantosis *nigricans* (HAIR-AN). Hay otros trastornos poco frecuentes que involucran la resistencia grave a la insulina, entre ellos leprechaunismo, síndrome de Rabson-Mendenhall y una variedad de síndromes lipodistróficos^{43,379}.

Aunque el síndrome de tipo C puede razonablemente considerarse como una forma grave o un fenotipo de la PO, la resistencia más profunda a la insulina y las anomalías metabólicas en el síndrome diferencian uno del otro^{380,381}. La hipertecosis ovárica, caracterizada por acumulaciones de células de la teca luteinizadas dispersas por el estroma ovárico y asociadas al hiperandrogenismo grave^{382,383}, es común en las mujeres con síndromes de resistencia grave a la insulina. Los acrocordones y la acantosis *nigricans* (una decoloración gris o marrón aterciopelada de la piel, a veces verrugosa, observada con mayor frecuencia en la nuca, la ingle, las axilas y debajo de las mamas) son otras características comunes de la resistencia grave a la insulina. El mecanismo por el que se desarrollan no se conoce con certeza.

Aunque no se han establecido criterios específicos para el diagnóstico de la resistencia grave a la insulina, el diagnóstico puede inferirse ante valores muy elevados en las concentraciones de insulina, por lo general superiores a 80 µU/ml en ayunas, o superiores a 300 µU/ml a las 2 h de una carga de glucosa oral^{380,381}. Como es de esperar, la mayoría de los pacientes presentan valores normales de glucosa en los primeros estadios del trastorno, pero tienen un riesgo elevado de presentar insuficiencia de células β, diabetes y dislipidemia. Por lo tanto, necesitan estrecho seguimiento y tratamiento a largo plazo.

Síndrome de Cushing

El síndrome de Cushing se produce por la secreción excesiva de cortisol suprarrenal y puede ser dependiente de la ACTH (tumores secretores de ACTH hipofisarios y ectópicos) o independientes de la ACTH (adenomas suprarrenales, tratamientos con glucocorticoides

exógenos). *El trastorno tiene características frecuentemente observadas en las mujeres con PO, entre ellas disfunción menstrual, hiperandrogenismo y obesidad central. Sin embargo, la prevalencia del síndrome de Cushing entre las mujeres con hiperandrogenismo es extremadamente baja, muy por debajo del 1 %^{158,159,274,346,384}. Por lo tanto, el cribado sistemático no está justificado y debe limitarse a las pocas pacientes que también presentan signos y síntomas distintivos del hipercortisolismo.* Estos son: hipertensión, cansancio intenso y debilidad muscular, atrofia de la piel y del tejido subcutáneo (fácil aparición de hematomas y estrías púrpuras en el abdomen y los flancos), hiperpigmentación (causada por el exceso de secreción de α -melanotropina [hormona estimuladora de los melanocitos], como bioproducto de las síntesis de la ACTH a partir de la proopiomelanocortina, la molécula precursora habitual) en las zonas más expuestas a la luz (cara, cuello y dorso de las manos) o en zonas con traumatismos crónicos leves, fricción o presión (codos, rodillas, nudillos y hombros), diabetes y alteraciones cognitivas.

Los métodos de cribado del síndrome de Cushing, las pruebas específicas para las que dan resultados positivos y la evaluación para diferenciar las causas del síndrome de Cushing se analizan detalladamente en el capítulo 13. *La prueba de inhibición con dexametasona durante la noche es la mejor por su simplicidad y capacidad de discriminación.* La prueba se realiza administrando 1 mg de dexametasona entre las 11:00 p.m. y la medianoche, y midiendo el cortisol sérico a las 8:00 a.m. de la mañana siguiente; los valores menores de 1,8 $\mu\text{g/dl}$ son normales³⁸⁵.

Hirsutismo idiopático

El hirsutismo idiopático se define clásicamente como el hirsutismo acompañado por funciones ovulatoria y menstrual normales, sin hiperandrogenia. Con esta definición, la prevalencia del hirsutismo idiopático entre las mujeres hirsutas es de, aproximadamente, el 5 % al 7 %^{158,159,279,280,386}. Si se utilizan los criterios de Rotterdam definidos en el año 2003 para el diagnóstico de la PO, la definición también incluye la ausencia de ovarios poliquísticos, lo que reduce aún más la prevalencia del hirsutismo idiopático.

Por definición, el diagnóstico del hirsutismo idiopático requiere la medición de las concentraciones séricas de andrógenos, lo que no es necesario en los casos de hirsutismo leve (cap. 13). Generalmente, se supone que el hirsutismo idiopático se debe al aumento de la actividad periférica 5α -reducida, lo que amplía la acción de las concentraciones circulantes normales de testosterona mediante una mayor conversión intracelular al andrógeno más potente, la dihidrotestosterona. Dado que muchas mujeres eumenorreicas hirsutas serán identificadas como oligoovuladoras en un examen más profundo, la realización de una prueba de ovulación (p. ej., progesterona sérica durante la fase lútea supuesta) ayudará a diferenciar a las mujeres con PO de las que sufren hirsutismo idiopático.

<i>Diagnóstico</i>	<i>Método de exclusión</i>
HSC no clásica	17-OHP sérica por la mañana durante la fase folicular < 2 ng/ml (hirsutismo de aparición temprana, antecedentes familiares de HSC, grupo étnico de alto riesgo)
Tumor secretor de andrógenos	Principalmente por anamnesis y exploración física; testosterona sérica
Síndrome de resistencia grave a la insulina	Principalmente por anamnesis y exploración física; POTG a intervalos de 2 h (concentraciones de glucosa, insulina)
Síndrome de Cushing	Principalmente por anamnesis y exploración física; prueba de inhibición con dexametasona durante la noche
Hirsutismo idiopático	Antecedentes menstruales, progesterona sérica (en fase lútea supuesta), testosterona sérica

RESUMEN — Puntos esenciales:

- La poliquistosis ovárica no es un trastorno endocrino específico, sino un síndrome representado por una variedad de signos y síntomas, y ningún signo, síntoma o prueba tiene capacidad diagnóstica.

- El diagnóstico de la poliquistosis ovárica se basa principalmente en la anamnesis y la exploración física. Las principales manifestaciones clínicas de la poliquistosis ovárica son el hiperandrogenismo y la disfunción menstrual.
- Aunque se encuentren en la mayoría de las mujeres con anovulación hiperandrogénica crónica, los ovarios poliquísticos no establecen ni son necesarios para el diagnóstico de la poliquistosis ovárica.
- Las concentraciones de gonadotropina o sus proporciones no son criterios para el diagnóstico fiable de la poliquistosis ovárica.
- El simple conocimiento y la comprensión de las implicaciones y consecuencias para la salud de la anovulación crónica y los métodos para su tratamiento eficaz son mucho más importantes que la asignación de un diagnóstico específico de PO.
- La evaluación de las mujeres con presunta poliquistosis ovárica debe incluir:
 - Tirotropina sérica.
 - Prolactina sérica.
 - Prueba de tolerancia oral a la glucosa a las 2 h.
 - Perfil lipídico en ayunas.
 - Muestra endometrial (en las mujeres cuyos antecedentes sugieren una posible exposición prolongada a una estimulación estrogénica sin oposición).
 - Testosterona sérica (en mujeres con hirsutismo grave o moderado).
 - 17 α -Hidroxiprogesterona sérica por la mañana durante la fase folicular (en mujeres con aparición del hirsutismo antes o después de la menarquia, antecedentes familiares de hiperplasia suprarrenal congénita o de un grupo étnico de riesgo elevado).
 - Prueba de inhubición con dexametasona durante la noche (en mujeres con signos o síntomas de hipercortisolismo).

Tratamiento médico

El tratamiento de las mujeres con PO debe dirigirse a corregir o impedir las consecuencias clínicas inmediatas y a largo plazo, que pueden incluir cualquiera de las siguientes:

- Alteraciones menstruales.
- Aumento del riesgo de hiperplasia y neoplasias endometriales.
- Hiperandrogenismo (hirsutismo, acné, alopecia).
- Esterilidad.
- Aumento del riesgo de diabetes de tipo 2.
- Aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular.

En muchos casos, los cambios de los hábitos de vida son una parte importante del tratamiento, y requieren una sólida información, asesoramiento, estímulo y seguimiento. Cuando las pacientes no desean intentar un embarazo de forma inmediata, los anticonceptivos con estrógenos y progestágenos permiten el tratamiento eficaz de la disfunción menstrual, y protegen frente al riesgo de hiperplasia y cáncer endometriales. Tanto esos anticonceptivos como los antiandrógenos ayudan a impedir o reducir el hiperandrogenismo. Las mujeres con intenciones de concebir son candidatas para la inducción de la ovulación. Las mujeres con alteraciones en la intolerancia a la glucosa que tienen riesgo de presentar diabetes de tipo 2 o presentan señales del síndrome metabólico, lo que indica un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular, pueden justificar el tratamiento con sensibilizantes de la insulina u otros medicamentos prescritos específicamente para reducir esos riesgos. Lo importante es destacar que las mujeres con anovulación crónica requieren un tratamiento clínico completo que aborde sus necesidades inmediatas, tenga también en cuenta su salud a largo plazo e incorpore las estrategias adecuadas para reducir los riesgos.

Cambios de los hábitos de vida

La estrecha relación entre la obesidad, el hiperandrogenismo, las alteraciones en la tolerancia a la glucosa, las alteraciones menstruales y la esterilidad destacan la importancia de tener en cuenta el estilo de vida de las mujeres con PO, especialmente los hábitos de nutrición y actividad física. Al menos el 50 % de las mujeres con PO son obesas. ***Es importante resaltar que incluso una ligera reducción de peso (2-5 %) puede provocar mejoras significativas en la función metabólica y reproductora***³⁸⁷⁻³⁹². La pérdida de grasa abdominal puede ser el mejor predictor de los efectos de la pérdida de peso.

La reducción de peso es el tratamiento óptimo para las mujeres obesas³⁹³. La pérdida de peso aumenta las concentraciones de SHBG, con lo que se reducen las concentraciones de andrógenos libres y la estimulación androgénica en el pelo y la piel. También mejora la función ovulatoria, y de ese modo aumenta las tasas de concepción y posiblemente también reduce el riesgo de abortos espontáneos. ***Una disminución total significativa del aporte calórico es más importante que la composición específica de la dieta; no hay pruebas convincentes de que sea mejor consumir menos carbohidratos o menos grasas***³⁹⁴⁻³⁹⁶. ***Aunque el tratamiento con metformina puede facilitar la pérdida de peso***^{390,397-399}, ***principalmente al reducir el apetito***⁴⁰⁰, ***el efecto global es ligero y poco uniforme***⁴⁰¹⁻⁴¹⁰. ***Por lo tanto, la metformina no debe administrarse de manera principal con el objeto de reducir el peso.***

Los beneficios del ejercicio físico para mejorar la diabetes y la salud cardiovascular han sido ya demostrados en la población general. La incorporación de ejercicio moderado a las actividades de la vida diaria parece ser tan eficaz en la reducción del riesgo de diabetes y enfermedad cardiovascular como los de la actividad física energética, es más fácil de continuar de forma constante y es esencial para mantener el peso perdido a lo largo del tiempo⁴¹¹.

Alteraciones menstruales y riesgo de cáncer endometrial

La oligomenorrea es la manifestación más habitual de las mujeres con anovulación crónica, aunque muchas presentan amenorrea o hemorragias uterinas disfuncionales, y otras hasta tienen una menstruación regular. La paciente típica presenta menstruación irregular o infrecuente o amenorrea, lo que elimina la necesidad de cualquier evaluación formal de la función ovulatoria (p. ej., temperatura corporal basal, valores séricos de progesterona). La cantidad total de ciclos menstruales es menos importante que impedir el sangrado anómalo y las demás posibles consecuencias de la anovulación crónica. La evaluación y el tratamiento de la amenorrea se analizan más profundamente en el capítulo 11. La hemorragia uterina disfuncional se trata en el capítulo 15.

Tanto la anovulación crónica como la obesidad y la hiperinsulinemia se asocian al riesgo de sufrir cáncer endometrial⁴¹²⁻⁴¹⁶. Presumiblemente, el mecanismo se relaciona con la estimulación estrogénica constante e inexorable del endometrio, que predispone a patrones irregulares de crecimiento. La hiperplasia endometrial, e incluso el cáncer endometrial, pueden observarse en mujeres jóvenes anovuladoras⁴¹⁷⁻⁴¹⁹. En total, el riesgo de cáncer endometrial puede ser hasta tres veces mayor. Por consiguiente, la obtención de una muestra endometrial para excluir hiperplasia en los casos de anovulación prolongada es una precaución prudente. ***La decisión sobre la conveniencia de realizar una biopsia endometrial no debe basarse en la edad de la paciente, sino en la prolongación de la posible exposición a la estimulación estrogénica sin oposición.*** Mientras que el engrosamiento extremo del endometrio (mayor que 12 mm) sugiere claramente la posibilidad de una hiperplasia endometrial⁴²⁰, el engrosamiento normal no excluye el diagnóstico^{421,422}.

El tratamiento mediante anticonceptivos con estrógenos y progestágenos es el más frecuente para las alteraciones menstruales asociadas a la anovulación crónica, porque induce una menstruación cíclica regular y atenúa el crecimiento del endometrio, con lo que impide las hemorragias uterinas disfuncionales y disminuye el riesgo de hiperplasia y neoplasias endometriales. Cuando existe una contraindicación o la paciente se niega a utilizar anticonceptivos con estrógenos y progestágenos, pueden lograrse los mismos resultados con el tratamiento cíclico o continuo mediante progestágenos únicamente. Sin embargo, los progestágenos hacen perder algunas de las otras acciones importantes de los anticonceptivos con estrógenos-progestágenos que ayudan a tratar el hiperandrogenismo, según se describe a continuación. La metformina es otra alternativa para restablecer la menstruación ovulatoria en muchas mujeres con PO. Sin embargo, los resultados varían ampliamente y pueden requerir hasta 6 meses de tratamiento hasta que se puedan conocer⁴²³⁻⁴³⁰.

Hirsutismo

La virilización verdadera es poco frecuente, pero casi el 70 % de las mujeres anovuladoras presentan síntomas de hirsutismo estéticamente desagradable, cuya intensidad depende principalmente del nivel de hiperandrogenia, pero también de la sensibilidad genética de los folículos pilosos a los andrógenos. El hirsutismo es más habitual en las mujeres anovuladoras porque las concentraciones de andrógenos libres aumentan con el IMC a causa de la resistencia a la insulina, la hiperinsulinemia y los efectos inhibidores combinados de la insulina y los andrógenos en la producción hepática de SHBG. Los trastornos del pelo y la piel pueden ser perjudiciales desde el punto de vista físico y psicológico. La gama completa de tratamientos para el hirsutismo se comenta en el capítulo 13, aunque se resume aquí brevemente.

El hirsutismo focal leve puede controlarse eficazmente con medidas estéticas (rasurado, depilación en frío, depilación con cera), pero la mayoría de los casos que acuden a la consulta ya están utilizando uno o más de esos métodos y necesitan tratamiento. Las opciones médicas incluyen principalmente los anticonceptivos con estrógenos y progestágenos y los antiandrógenos (p. ej., espironolactona).

Los anticonceptivos con estrógenos-progestágenos son eficaces para el hirsutismo principalmente porque inhiben la producción ovárica de andrógenos dependiente de la LH y estimulan la producción hepática de SHBG⁴³¹⁻⁴³⁶. Hay quienes han cuestionado la idoneidad y seguridad de los anticonceptivos con estrógenos y progestágenos en las mujeres con PO, en especial porque algunos estudios han indicado su asociación con ligeras reducciones de la sensibilidad a la insulina⁴³⁷⁻⁴⁴¹. Sin embargo, las pruebas existentes respaldan en conjunto la seguridad de su uso en mujeres con PO, con o sin resistencia a la insulina^{407,442-452}.

Los antiandrógenos constituyen un tratamiento eficaz para el hirsutismo, pero es mejor utilizarlos en combinación con anticonceptivos con estrógenos y progestágenos o con otro método anticonceptivo de gran eficacia (p. ej., un dispositivo intrauterino) porque existe la posibilidad de que afecten al desarrollo sexual de fetos de sexo masculino si la paciente concibe inesperadamente durante el tratamiento. Las opciones incluyen el uso de espironolactona (50-100 mg dos veces al día)^{453,454}, acetato de ciproterona (12,5-100 mg/día, o en combinación con anticonceptivos orales que contengan progestágenos)⁴⁵⁵ y flutamida (62,5 mg diarios)⁴⁵⁶.

Aunque los sensibilizantes de insulina (metformina, tiazolidinonas) reducen las concentraciones circulantes de insulina y andrógenos en las mujeres con PO^{110,457-463}, una revisión sistemática de 9 estudios controlados por placebo concluyó que no ofrecen importantes beneficios para el tratamiento del hirsutismo⁴⁶⁴, por lo que la Endocrine Society sugiere en sus guías que no son apropiados para este tratamiento²⁴⁴.

Esterilidad

La anovulación crónica es una de las causas más frecuentes de esterilidad. En las mujeres con PO, puede haber otros factores que contribuyan, relacionados con la calidad del ovocito y las anomalías endometriales o de la implantación⁴⁶⁵. Las mujeres anovuladoras estériles que desean concebir son candidatas para la inducción de la ovulación. Los métodos para inducir la ovulación constituyen el tema del capítulo 31, aunque se describen aquí brevemente.

La primera opción farmacológica es el citrato de clomifeno, que se administra habitualmente de forma escalonada empírica para identificar la mínima dosis eficaz (50-150 mg diarios por 5 días, a partir de los días 3 a 5 del ciclo). La tasa de embarazos acumulativa con el tratamiento con clomifeno es de aproximadamente el 50 % después de 3 ciclos ovulatorios inducidos, y alcanza el 75 % en un intervalo de 6 a 9 ciclos de tratamiento⁴⁶⁶. El riesgo de gestaciones múltiples es de aproximadamente el 5 % al 8 %. Aproximadamente el 20 % de las pacientes no responde al tratamiento con clomifeno, y la mayoría de ellas tienen hiperandrogenismo importante u obesidad⁴⁶⁷.

El tratamiento con sensibilizantes de la insulina (metformina, tiazolidinonas, D-qui-ro-inositol) puede aumentar las tasas de ovulación en algunas mujeres con PO^{463,468,469}. La metformina se ha utilizado mucho con ese propósito, pero no existe una forma práctica de predecir con seguridad quiénes van a responder. Los datos preliminares sugieren que la respuesta a la metformina puede ser menos probable en las mujeres que presentan un polimorfismo de un gen que codifica una serina-treonina cinasa (*STK11*) hepática⁴⁷⁰. Las concentraciones de insulina y las proporciones glucosa:insulina en ayunas no permiten predecir la respuesta a la metformina⁴⁷¹, y en general, esta sustancia parece ser más eficaz en las pacientes que también responden al clomifeno^{469,472}.

Un metaanálisis de estudios sobre el tratamiento con metformina en mujeres con PO realizado en el año 2003 concluyó que la eficacia para mejorar la función ovulatoria se comparaba favorablemente con la del clomifeno⁴⁷¹. Sin embargo, otros estudios multicéntricos posteriores aleatorizados que compararon ambos medicamentos, solos y en combinación, detectaron que el clomifeno era claramente superior a la metformina, y observaron que el tratamiento combinado no ofrece beneficios adicionales significativos⁴⁷³⁻⁴⁷⁵. En el estudio de mayor tamaño, el clomifeno produjo una tasa notablemente más alta de nacimientos vivos que la metformina (22,5 % frente a 7,2 %) y los resultados del tratamiento combinado no fueron significativamente mejores (26,8 %)⁴⁷⁴. En algunos estudios pequeños en los que participaron mujeres anovuladoras con PO que no respondían al tratamiento con clomifeno, el tratamiento combinado aumentó las tasas de ovulación y embarazo más que el tratamiento con clomifeno solo⁴⁷⁶⁻⁴⁷⁹. Un metaanálisis realizado en el año 2008 que incluyó 17 estudios aleatorizados concluyó que el tratamiento combinado con metformina y clomifeno permite lograr tasas de ovulación y embarazo más altas que el que usó solo clomifeno⁴⁶⁹. Aunque no hay pruebas convincentes de que el tratamiento combinado con metformina y clomifeno puede lograr un mayor aumento en las tasas de nacimientos vivos que el tratamiento con clomifeno únicamente⁴⁸⁰, el intento parece justificarse en las mujeres que tienen pocas alternativas más allá de la perforación ovárica o el tratamiento con gonadotropinas

exógenas. Algunas pruebas indican que el tratamiento combinado con metformina y rosiglitazona⁴⁸¹, o con clomifeno y rosiglitazona⁴⁸², no es más eficaz que el tratamiento con metformina sola. ***En resumen, el clomifeno debe ser la primera opción terapéutica para inducir la ovulación en las mujeres con PO, mientras que en las que demuestren no responder a él, puede considerarse el uso de tratamiento combinado con metformina y clomifeno antes de proceder a una perforación ovárica o al tratamiento con gonadotropinas.***

Aunque no existen pruebas de que el tratamiento con metformina durante el embarazo esté asociado a un mayor riesgo de malformaciones fetales importantes⁴⁸³, la seguridad de su uso en ese período no se ha establecido aún. Hay quien ha sugerido que el tratamiento con metformina reduce el aumento del riesgo de abortos espontáneos en las mujeres con PO, lo que podría estar relacionado con un trastorno metabólico subyacente^{150,484-486}. No obstante, los grandes estudios aleatorizados realizados no han permitido observar diferencias en las tasas de abortos espontáneos de mujeres que habían y no habían recibido tratamiento con metformina⁴⁷³⁻⁴⁷⁵. También se ha propuesto que el tratamiento con metformina durante el embarazo reduce el riesgo de diabetes gestacional y otras complicaciones del embarazo en las mujeres con PO⁴⁸⁷. En las mujeres diabéticas, el uso de metformina durante el embarazo se ha asociado a una mayor prevalencia de preeclampsia y mortalidad perinatal según algunos estudios⁴⁸⁸, aunque no según otros⁴⁸⁹. Actualmente, el tratamiento sistemático con metformina no está recomendado para las mujeres con PO⁴⁷².

La inducción de la ovulación con gonadotropinas exógenas es muy eficaz, pero requiere una supervisión estrecha para evitar los riesgos intrínsecos de gestaciones múltiples y síndrome de hiperestimulación ovárica (SHEO). Muchas mujeres son muy sensibles a dosis bajas del medicamento y presentan intervalos terapéuticos relativamente limitados⁴⁹⁰⁻⁴⁹⁵. Aunque no se sabe con certeza si el tratamiento con metformina puede mejorar los resultados de las mujeres con PO en ciclos estimulados por gonadotropinas^{485,496,497} o por fecundación *in vitro*^{403,498,499}, las pruebas existentes indican que el riesgo de SHEO puede ser menor⁵⁰⁰.

La perforación ovárica laparoscópica con láser o diatermia también puede ser eficaz para restaurar la función ovuladora en las mujeres con PO, pero tiene el riesgo de causar adherencias posquirúrgicas de los anejos uterinos y reducir la reserva ovárica⁵⁰¹. No existen pruebas de que el tratamiento con metformina mejore los resultados obtenidos con la perforación ovárica⁵⁰⁰.

Alteraciones metabólicas y riesgos de salud asociados

Las mujeres con anovulación crónica suelen presentar resistencia a la insulina y otros factores de riesgo de diabetes de tipo 2 y enfermedad cardiovascular. Estas observaciones han puesto mucha atención en la importancia de incorporar estrategias de reducción de riesgos en el tratamiento de las mujeres con PO.

La resistencia a la insulina provoca hiperinsulinemia compensadora, que predispone a una disminución progresiva en la reserva pancreática de células β , que a su vez conduce a la intolerancia a la glucosa y, finalmente, a la diabetes mellitus de tipo 2. En las mujeres con PO, la disfunción de las células β -pancreáticas puede demostrarse antes de que la intolerancia a la glucosa sea evidente, y la velocidad de progresión entre esa intolerancia y la diabetes que presentan está aumentada^{99,502,503}; hasta el 10 % de las mujeres con PO presentan diabetes a los 40 años de edad^{99,100}. La obesidad aumenta el riesgo al agravar la resistencia a la insulina subyacente. En total, el riesgo de alteraciones en la tolerancia a la glucosa o diabetes de tipo 2 es de tres a siete veces mayor en las mujeres con PO que entre las de la misma edad sin esta afección^{99,100,503}.

Aunque se carece de pruebas directas de que la incidencia de enfermedad cardiovascular sea más alta en las mujeres con PO, la prevalencia de factores de riesgo conocidos es sustancialmente más alta⁵⁰⁴. La resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia se asocian a inflamaciones crónicas leves, como lo refleja la elevación de los valores de proteína C reactiva, interleucina 6, recuento leucocítico y otros marcadores inflamatorios⁵⁰⁵⁻⁵¹³. La hiperinsulinemia también se asocia a hipertensión y al aumento de la producción del inhibidor del activador del plasminógeno de tipo 1 (PAI-1), el principal inhibidor del activador del plasminógeno tisular (tPA) y la urocinasa, con lo que se inhibe la fibrinólisis^{514,515}. Las concentraciones elevadas de andrógenos predisponen al aumento de colesterol LDL y agravan la resistencia subyacente a la insulina. En consecuencia, muchas mujeres con PO presentan algún grado de dislipidemia, como el colesterol-HDL más bajo, y el aumento en el colesterol total y LDL y los triglicéridos^{338,516}. Muchas otras presentan obesidad central y algunas de ellas cumplen los criterios para el diagnóstico del síndrome metabólico, que predice un alto riesgo de enfermedad cardiovascular⁵¹⁷⁻⁵²⁰.

El ***síndrome metabólico***, conocido originalmente como síndrome X⁵²¹, representa una constelación de factores de riesgo cardiovascular estrechamente relacionados, y varios estudios han observado una mayor prevalencia de este síndrome entre las mujeres con PO^{517,522}. Se ha propuesto una cantidad de definiciones diferentes para el síndrome metabólico, haciendo hincapié alternativamente en las alteraciones del metabolismo de la glucosa (resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, intolerancia a la glucosa, diabetes mellitus), la

obesidad central y los factores de riesgo cardiovascular (hipertensión, aumento de los triglicéridos, disminución del colesterol HDL)⁵²³⁻⁵²⁶. Aunque todas las definiciones proponen valores comparables de la prevalencia general del síndrome metabólico, identifican diferentes poblaciones en distintos grupos étnicos⁵²⁷. Por ejemplo, el riesgo de diabetes de tipo 2 aumenta con niveles muy inferiores de grasa corporal en los asiáticos que en los europeos (individuos blancos de origen europeo)⁵²⁸. La definición propuesta por la IDF (International Diabetes Federation) en 2005 intentó reconciliar las diferencias entre las definiciones, y elaborar una consensuada que fuera útil para identificar los casos de riesgo de patología cardiovascular en todas las poblaciones y, al mismo tiempo, permitir estudios comparativos a largo plazo⁵²⁶. La definición de la IDF considera la obesidad central (definida por la circunferencia de la cintura) como un componente esencial del síndrome metabólico, dado el peso de las pruebas que vinculan esa circunferencia con la enfermedad cardiovascular y otras características del síndrome, y la gran probabilidad de que la obesidad central sea un paso inicial en la cascada fisiopatológica que conduce a la expresión completa del síndrome metabólico⁵²⁶. ***En general, el diagnóstico del síndrome metabólico requiere tres de las siguientes cinco características clínicas***⁵²⁹:

- Aumento en la circunferencia de la cintura (población específica, > 88 cm en Estados Unidos).
- Aumento de la presión arterial (≥ 130 mm Hg sistólica; ≥ 85 mm Hg diastólica).
- Aumento de los triglicéridos (≥ 150 mg/dl).
- Disminución del colesterol HDL (< 50 mg/dl).
- Aumento de la glucosa en ayunas (≥ 100 mg/dl) o diabetes mellitus establecida previamente.

Nuestra percepción del papel central de la resistencia a la insulina en la fisiopatología de la PO y nuestro conocimiento sobre sus posibles consecuencias a largo plazo para la salud han centrado gran parte de la atención en los beneficios de los sensibilizantes a la insulina y otros medicamentos diseñados para reducir los riesgos de diabetes y patología cardiovascular.

La metformina, una biguanida oral sensibilizante a la insulina, es actualmente el medicamento más usado en todo el mundo para el tratamiento de la diabetes mellitus de tipo 2. La metformina reduce la producción hepática de glucosa y la absorción intestinal de la glucosa, aumenta la sensibilidad periférica a la insulina y también inhibe la lipólisis, todo lo cual reduce las concentraciones circulantes de ácidos grasos libres, lo que ayuda a reducir la gluconeogénesis hepática^{472,530,531}. El mecanismo de acción no se ha identificado claramente, pero conlleva la activación de la vía de la cinasa activada por monofosfato de adenosina en el hígado y los músculos esqueléticos⁵³²⁻⁵³⁶.

La metformina está disponible en dos formas, de liberación regular y de liberación prolongada; esta última puede estar asociada a menos efectos secundarios gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea, estreñimiento, inflamación, flatulencia, acidez, indigestión, sabor metálico desagradable). Para aumentar la tolerancia y reducir los efectos secundarios, suele recomendarse empezar el tratamiento con una dosis baja (250-500 mg diarios), con un incremento gradual durante 4 a 6 semanas hasta alcanzar la dosis deseada. Este fármaco puede también interferir con la absorción intestinal de vitamina B₁₂, de modo que las pacientes deben ser alertadas de los posibles síntomas de la deficiencia de esa vitamina, como adormecimiento de la piel, parestesias, macroglosia, pérdida de memoria, cambios de comportamiento y anemia perniciosa. Otra complicación poco frecuente del tratamiento con metformina es la acidosis láctica, por ese motivo, no debe administrarse a los pacientes con insuficiencia renal, hepatopatía o alcoholismo⁵³⁷.

Una gran cantidad de estudios realizados han detectado los beneficios de la metformina en las mujeres con PO; en la mayoría de estos casos, las dosis han sido de 1 500 mg a 2 000 mg diarios. ***En general, el tratamiento con metformina aumenta la sensibilidad a la insulina***^{402,410,481,538-541}, ***reduce el peso y el IMC***^{402,406,410,542}, ***y disminuye la presión arterial y el colesterol LDL***⁴⁰¹. Un metaanálisis de 31 estudios concluyó que la metformina había aumentado la sensibilidad a la insulina hasta en un 20 %, reducido el peso y el IMC entre un 3 % y un 5 %, disminuido la glucosa en ayunas casi un 5 %, y aumentado el colesterol HDL y reducido los triglicéridos en aproximadamente el 10 % de los pacientes con mayor riesgo de diabetes⁵⁴³. La resistencia a la insulina mejora durante el tratamiento con metformina, sin importar su intensidad, y tanto en las mujeres delgadas, con sobrepeso u obesas que tienen PO^{410,538,539,541}. La pérdida de peso mejora los efectos de la metformina⁴¹⁰. La metformina reduce aparentemente las concentraciones de proteína C reactiva y las moléculas solubles de adhesión celular vascular (VCAM), lo que refleja el bajo nivel de inflamación crónica asociado a la resistencia a la insulina^{506,544,545}. Algunas pruebas indirectas sugieren que la metformina también puede mejorar la función endotelial vascular y el flujo coronario en las mujeres con PO⁵⁴⁶⁻⁵⁴⁹.

Las tiazolidindionas son otro tipo de sensibilizantes a la insulina que se utilizan para mejorar la resistencia a la insulina en las mujeres con PO. Entre ellas se cuentan la rosiglitazona, la pioglitazona y, anteriormente, la troglitazona (retirada del mercado a causa de su posible

toxicidad hepática). Las tiazolidindionas son agonistas sintéticos del receptor y activado por un proliferador de peroxisomas (PPAR γ), que actúa como factor de transcripción nuclear en la regulación de genes que intervienen en el metabolismo de los hidratos de carbono, los lípidos y las proteínas (los ácidos grasos libres y los eicosanoides son los ligandos naturales de los receptores). En algunos estudios sobre mujeres con PO, el tratamiento con troglitazona mejoró la sensibilidad a la insulina y la tolerancia a la glucosa de forma dependiente de la dosis^{110,458,468}. Otros estudios que examinaron los efectos de la rosiglitazona y la pioglitazona en las mujeres con PO han dado como resultado observaciones similares^{481,482,550-553}. No obstante, la experiencia general con las tiazolidindionas es muy limitada, y dichas sustancias se han asociado a complicaciones cardíacas. La metformina aumenta la sensibilidad a la insulina tanto o más que las tiazolidindionas y actualmente se mantiene como el sensibilizante a la insulina preferido para las mujeres con PO^{472,481,539,540}.

Aunque los beneficios de los anticonceptivos con estrógenos y progestágenos para el tratamiento de las mujeres con PO son incuestionables, por lo general no corrigen todas las anomalías metabólicas que se observan frecuentemente en esas pacientes^{407,554-558}. Si bien los preparados con drospirenona pueden tener algún efecto limitado⁴⁵⁶, otros datos sugieren que incluso los que contienen progestágenos antiandrogénicos pueden agravar una afección inflamatoria crónica subyacente^{506,508,557}. No sorprende entonces que la combinación de terapias dirigidas a un tratamiento amplio sean cada vez más comunes, entre ellas el uso de anticonceptivos con estrógenos-progestágenos y metformina o las dosis bajas de metformina (850 mg diarios) y un antiandrógeno (flutamida, 62,5 mg diarios), con o sin anticonceptivos estrógenos-progestágenos⁴⁵⁶. En las mujeres que usan anticonceptivos con estrógenos-progestágenos, la adición de metformina mejora la resistencia a la insulina y reduce aún más el hiperandrogenismo^{409,444,559}. La combinación de dosis bajas de metformina (850 mg diarios) y un antiandrógeno (flutamida, 62,5 mg diarios) mejora la composición corporal (pérdida de grasa y ganancia de masa magra) y los niveles lipídicos, y aumenta las concentraciones de adiponectina, una proteína antiinflamatoria sintetizada en el tejido adiposo que modula la regulación de la glucosa y el metabolismo de los ácidos grasos³³². El tratamiento combinado con un anticonceptivo con estrógenos-progestágenos y un antiandrógeno tiene efectos similares, que a su vez mejora cuando se añade metformina al régimen⁵⁰⁸. ***En su conjunto, estas observaciones demuestran que el espectro de anomalías metabólicas que acompañan a la poliquistosis ovárica pueden mejorar notablemente con el tratamiento con dosis bajas de metformina y antiandrógenos en las adolescentes, y también cuando se añaden anticonceptivos con estrógenos y progestágenos en las mujeres jóvenes***⁴⁵⁶. Al menos en teoría, el tratamiento alternativo o complementario con metformina y antiandrógenos es atractivo porque puede mejorar o revertir las alteraciones «al alza» y ayudar a impedir sus consecuencias «a la baja». ***La experiencia con estos regímenes de tratamiento combinado todavía es limitada, pero crece continuamente, lo que sugiere que su uso puede muy pronto establecerse en la práctica clínica.***

La dislipidemia es frecuente en las mujeres con PO, y muchas de ellas presentan una disminución del colesterol HDL o un aumento del colesterol total y LDL o de los triglicéridos^{338,516}. Ya que la metformina no tiene un impacto importante o sistemático en los niveles lipídicos^{408,541}, el interés se ha centrado ahora en los potenciales beneficios del tratamiento con estatinas. En el primer estudio clínico que reclutó mujeres con PO, los perfiles lipídicos mejoraron más en las que habían sido asignadas aleatoriamente al tratamiento con un anticonceptivo oral y una dosis de simvastatina (20 mg diarios), que en las tratadas sólo con el anticonceptivo⁵⁶⁰. Entre las tratadas con simvastatina, los marcadores de inflamación sistémica y función endotelial también mejoraron, y las concentraciones séricas de testosterona se redujeron notablemente^{560,561}. En un estudio controlado por placebo, el tratamiento con atorvastatina produjo una disminución significativa de la testosterona sérica, la proteína C reactiva y la resistencia a la insulina, y además mejoró los perfiles lipídicos⁵⁶². En un estudio que comparó los efectos de la simvastatina y la metformina, ambos fármacos redujeron la testosterona y mejoraron los marcadores de inflamación sistémica y función endotelial de manera similar, pero los perfiles lipídicos y la sensibilidad a la insulina mejoró sólo en las que recibieron la simvastatina; los resultados del tratamiento combinado no fueron diferentes de los obtenidos con la simvastatina sola⁵⁶³.

Las estatinas ejercen sus efectos principalmente al inhibir la 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) reductasa, el paso limitante de velocidad en la vía del mevalonato que conduce a la síntesis del colesterol⁵⁶⁴. Los efectos de las estatinas en las concentraciones de testosterona pueden estar relacionados con la disponibilidad reducida de productos de la vía del mevalonato (incluido el colesterol), con la inhibición de la vía de la proteína cinasa activada por mitógenos que interviene en las acciones proliferativas de la insulina, o con otros mecanismos que regulan la esteroidogénesis^{563,565}. ***Las estatinas pueden convertirse en un nuevo y prometedor enfoque para el tratamiento de las mujeres con PO que tienen riesgo de sufrir diabetes y patología cardiovascular. Sin embargo, es importante destacar que las estatinas pueden ser teratógenas y su uso está contraindicado durante el embarazo***⁵⁶⁶.

Indicaciones para el tratamiento con metformina

El mejor enfoque general del tratamiento de la anovulación crónica y la poliquistosis ovárica es actualmente algo polémico. Durante décadas, los anticonceptivos con estrógenos y progestágenos han sido el tratamiento habitual para las mujeres sin interés inmediato por

un embarazo, por buenas razones. Sin embargo, el papel central de la resistencia a la insulina en la PO y los escasos datos existentes sugieren que estos anticonceptivos pueden agravar la resistencia a la insulina, de ahí que se discuta si el tratamiento puede aumentar los riesgos a largo plazo de diabetes y cardiopatías en mujeres que ya están predispuestas a sufrir estas afecciones⁵⁵⁵.

No hay duda de que la mayoría de las mujeres con PO, delgadas y obesas, son insulinoresistentes^{22,567-569}, y de que la prevalencia de las alteraciones en la tolerancia a la glucosa y la diabetes es mayor en las mujeres con PO^{99,100,502}. En las pacientes delgadas, la resistencia a la insulina es intrínseca pero no siempre se entiende^{97,126,570}, y en las mujeres obesas, representa un inconveniente metabólico adicional⁵⁷¹. No se discute que la resistencia a la insulina y la PO se asocian a un mayor riesgo de hipertensión^{157,572,573}, dislipidemia^{335,520,574,575} y otros marcadores y factores de riesgo de cardiopatías^{333,458,505,521,525,576-578}. Es comprensible que algunos consideren la PO como un signo temprano, o incluso como un componente, del síndrome metabólico femenino⁵⁵⁵.

Algunos estudios han observado que los anticonceptivos con estrógenos y progestágenos reducen la sensibilidad a la insulina^{404,440,442,579}. En conjunto, los datos sugieren que los efectos de los anticonceptivos con estrógenos-progestágenos sobre la resistencia a la insulina y la tolerancia a la glucosa varían con la dosis de etinilestradiol, con la dosis y el tipo de progestágeno, con el fenotipo y, en general, no son clínicamente importantes^{407,409,580}. No se han realizado estudios amplios que analicen el riesgo de diabetes 2 en las mujeres con PO específicamente. Algunos estudios realizados en mujeres sanas han observado un ligero aumento en el riesgo relativo entre las pacientes que habían utilizado o utilizaban anticonceptivos con estrógenos y progestágenos, en comparación con las que nunca lo hicieron, aunque las diferencias no fueron significativas^{581,582}. ***Los anticonceptivos con estrógenos y progestágenos pueden reducir la sensibilidad a la insulina o la tolerancia a la glucosa, en cierta medida y en algunas mujeres, pero las afirmaciones de que el riesgo sea sustancialmente mayor en las mujeres con PO y resistencia a la insulina subyacente no son fundadas.***

Igualmente, no se han realizado grandes estudios que analicen los efectos de los anticonceptivos con estrógenos y progestágenos sobre el riesgo de aparición de patologías cardiovasculares en las mujeres con PO específicamente. Se han documentado alteraciones en la función vascular y endotelial, y se han observado tasas de mortalidad más altas a causa de patología cardiovascular en las mujeres con antecedentes de irregularidades menstruales⁵⁸³. Los estudios de casos y controles han observado que los anticonceptivos con estrógenos y progestágenos se asocian a un mayor riesgo de infarto de miocardio, pero estos episodios son poco frecuentes y el riesgo se limita casi en su totalidad a las mujeres con hipertensión y a las fumadoras⁵⁸⁴⁻⁵⁸⁸. ***La preocupación sobre el mayor riesgo de estos anticonceptivos para las mujeres con PO es comprensible, pero no existen pruebas convincentes de que realmente lo causen.***

El tratamiento con metformina puede realmente reducir el riesgo de diabetes y cardiopatías en las mujeres con PO, pero las pruebas de esos beneficios son indirectas, derivadas principalmente de estudios en pacientes con alteraciones de la tolerancia a la glucosa³⁹³, y de estudios que analizaron factores de riesgo y marcadores indirectos para las cardiopatías; todavía no se dispone de pruebas concluyentes. Las dos características más comunes y clásicas de la PO son la anovulación y el hiperandrogenismo, y la metformina tiene poco impacto en cada una de ellas. La metformina mejora la periodicidad menstrual y la función ovulatoria en algunas mujeres con PO, pero no en la mayoría, y los tratamientos convencionales para la esterilidad anovulatoria son claramente más eficaces. En consecuencia, para la gran mayoría de las mujeres con PO, el tratamiento con metformina únicamente no es suficiente; necesitarán también anticonceptivos con estrógenos y progestágenos, o citrato de clomifeno. ***La pregunta más importante desde el punto de vista clínico es saber quién se beneficia más del tratamiento con metformina.***

Las candidatas más lógicas para el tratamiento con metformina (diseñada para impedir o demorar la progresión de la diabetes de tipo 2 y reducir los riesgos a largo plazo de la patología cardiovascular), son las mujeres con alteraciones de la tolerancia a la glucosa o diabetes, las que presentan pruebas de una resistencia grave a la insulina (acantosis nigricans)⁵⁸⁹ y las que tienen otras manifestaciones del síndrome metabólico, como obesidad central, hipertensión y dislipidemia. ***Todas las mujeres con PO deben por lo tanto someterse a una prueba de tolerancia a la glucosa oral en el momento en que acuden, que se repetirá cada 2 años; las que presentan alteraciones en la tolerancia a la glucosa deben hacerse un control anual³²⁶. La evaluación debe también incluir la presión arterial, la circunferencia de la cintura y un perfil lipídico, para ayudar a identificar las que presentan signos del síndrome metabólico.*** El estudio Diabetes Prevention Trial ha demostrado que el tratamiento con metformina puede reducir el riesgo de progresión de la diabetes en los casos de intolerancia a la glucosa en aproximadamente un 30 % (aunque los mejores resultados se observaron en los que habían recibido intervenciones intensivas en los hábitos de vida)³⁹³. Un estudio retrospectivo de 50 mujeres con PO tratadas con metformina (entre ellas 11 con alteración de la tolerancia a la glucosa en el momento inicial), permitió detectar que la alteración persistió en 5 de 11 (45 %) y revirtió en las restantes (6 de 11, 55 %), en un seguimiento promedio de 43 meses⁵⁹⁰.

Las adolescentes anovuladoras son otro grupo que justifica los controles periódicos para detectar intolerancia a la glucosa, y pruebas específicas para la resistencia a la insulina, especialmente si son obesas o tuvieron bajo peso al nacer^{591,592}. Ambas características se

asocian a adrenarquia prematura y a la aparición de PO durante la adolescencia, y las pruebas indican que la hiperinsulinemia es un factor patogénico clave³²⁷⁻³³⁰. Aunque la irregularidad menstrual es común durante un tiempo después de la menarquia, en los casos en que persiste más de 2 años se recomienda hacer un escrutinio más profundo. Hay pruebas sustanciales de que el tratamiento temprano con metformina puede reducir la hiperinsulinemia y el hiperandrogenismo, y también restablecer la función menstrual ovulatoria en niñas con resistencia a la insulina demostrable, al menos en las que no son obesas^{329,331}. La adición de una dosis baja de antiandrógenos tiene efectos beneficiosos adicionales en la composición corporal y los niveles lipídicos³³². ***Estas observaciones son convincentes e indican que el tratamiento con metformina, solo o en combinación con antiandrógenos, puede tener un enorme impacto y muchos beneficios para esta importante población.***

Aunque la mayoría de las mujeres con PO presentan resistencia a la insulina, al menos el 25 % de ellas no sufre esta afección, independientemente del método utilizado para medir la sensibilidad a la insulina^{92,94,310}. ***El cribado sistemático para detectar la resistencia a la insulina no se recomienda, principalmente porque no existe una prueba uniformemente aceptada para esta medición en el entorno clínico.*** Los métodos más precisos no tienen aplicación clínica debido a su complejidad, y los índices calculados están restringidos por la carencia de análisis de insulina estandarizados y de cualquier información que demuestre que los marcadores de la resistencia a la insulina predicen también la respuesta al tratamiento. El tratamiento sistemático con metformina es difícil de justificar para las mujeres con PO que no presentan tolerancia anormal a la glucosa, acantosis *nigricans* o signos de síndrome metabólico. Sin embargo, la supervisión continua y los controles periódicos son necesarios y recomendables.

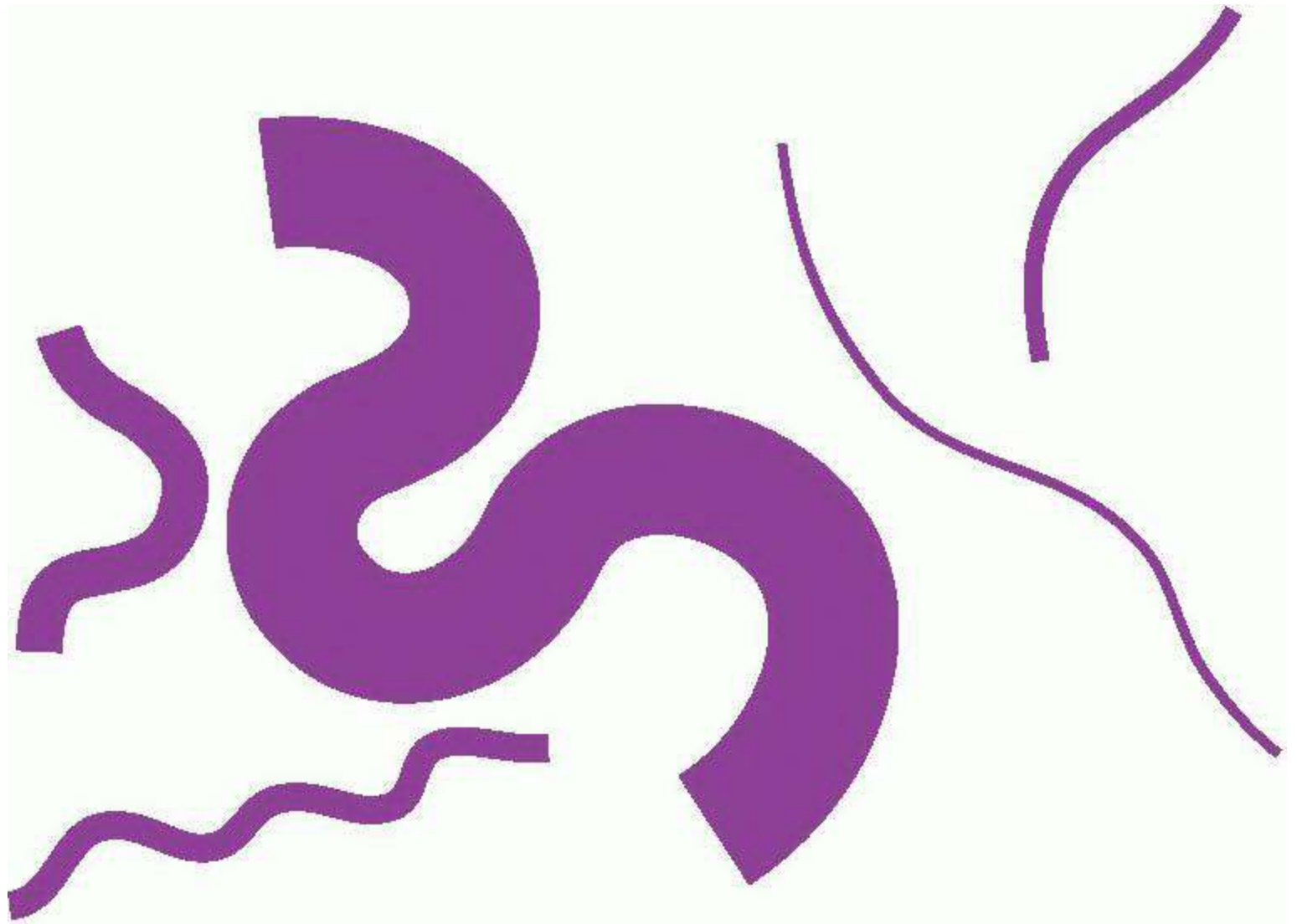
Volver al principio

Conclusión

Estamos obviamente ante una nueva era del conocimiento y el tratamiento de las mujeres con poliquistosis ovárica. En el pasado, tratábamos con eficacia los problemas específicos de esterilidad, hemorragia uterina disfuncional e hirsutismo. Ahora tenemos la oportunidad, en realidad la obligación, de ofrecer intervenciones que pueden ayudar a impedir o revertir algunas de las consecuencias metabólicas del trastorno que tienen un efecto importante en la salud general y en la calidad y el tiempo de vida de las mujeres que lo sufren.

Todas las referencias están disponibles en: <http://www.lwwes.com/fritzandsperoff>

Volver al principio



Herramientas de imágenes

El hirsutismo, definido como un excesivo crecimiento del vello facial y corporal en las mujeres según un patrón masculino, afecta al 5-10 % de las mujeres en edad fecunda¹. El hirsutismo puede ser el signo inicial o el único signo del exceso de andrógenos y por lo general es consecuencia de una anovulación crónica. La virilización describe los signos y síntomas de un exceso de andrógenos más intenso, entre ellos voz más grave, calvicie temporal (alopecia andrógena), atrofia de las mamas, cambios en la constitución física y clitoromegalia. La virilización es poco frecuente y por lo general se debe a una hiperplasia suprarrenal congénita, o a tumores ováricos o suprarrenales productores de andrógenos.

El hirsutismo es un problema endocrino y estético, y merece una respuesta interesada y comprensiva. El crecimiento excesivo de vello en el rostro, el tórax o el abdomen es comprensiblemente perturbador y da origen a preocupaciones y preguntas acerca de la posibilidad de la existencia de una enfermedad subyacente, de los efectos sobre la sexualidad y la fecundidad, y sobre los tratamientos disponibles.

En este capítulo, se revisa la biología del crecimiento del pelo, y las causas y la fisiopatología del hirsutismo, y se presenta un método sencillo y eficaz para la evaluación diagnóstica y el tratamiento clínico.

Biología del crecimiento del pelo

El pelo es una característica distintiva de los mamíferos, y tiene diferentes funciones, entre ellas la termorregulación, la protección física, la actividad sensorial y las interacciones sociales.

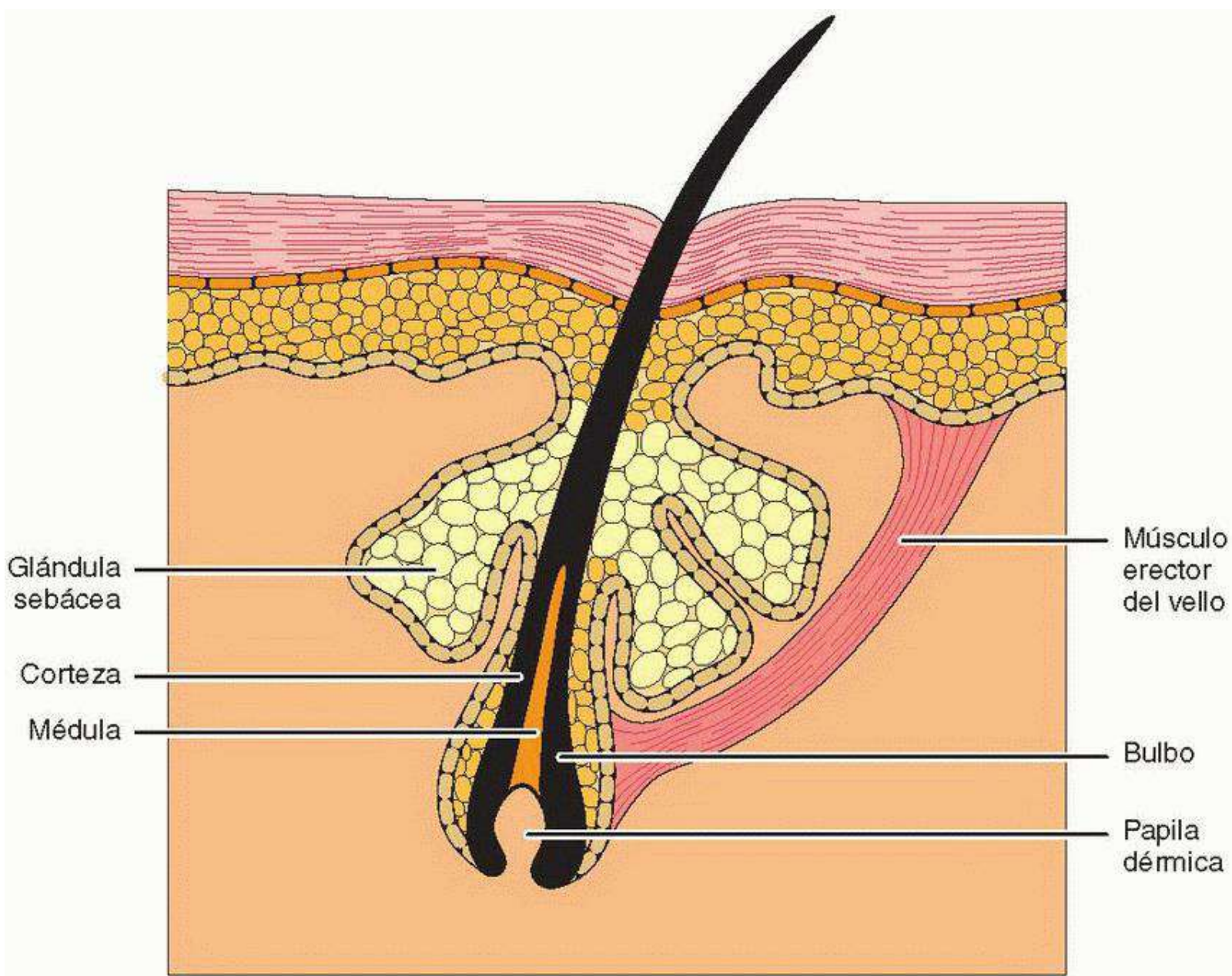
Se necesitan andrógenos para el desarrollo del vello sexual y las glándulas sebáceas, pero están involucrados muchos otros factores

como la somatotropina, la insulina, los factores de crecimiento insulinoides, los glucocorticoides, los estrógenos y la hormona tiroidea^{2,3}.

Embriología

Los folículos pilosos se desarrollan aproximadamente entre las semanas 8 y 10 de la gestación a partir de un pequeño grupo de células epidérmicas que recubren el mesénquima indiferenciado. Miembros de la superfamilia del factor de crecimiento transformador β , las activinas y las proteínas morfogénicas óseas en particular, tienen un papel importante en la comunicación entre los compartimentos epitelial y mesenquimatoso durante el desarrollo del folículo piloso normal^{4,5}. Inicialmente, el folículo está compuesto por una columna sólida de células que prolifera desde las capas basales de la epidermis y se extiende hacia abajo dentro de la dermis. A medida que la columna se alarga, encuentra un grupo de células mesenquimatosas (la papila dérmica) que envuelve su punta bulbosa (bulbo). A continuación, la columna epitelial sólida se ahueca para crear un canal piloso, y se forma la **unidad pilosebácea** (un folículo piloso, una glándula sebácea y un músculo erector del pelo). El color del pelo está determinado por pigmentos producidos por melanocitos localizados en el bulbo.

La dotación total de folículos pilosos está determinada a las 22 semanas de gestación, y a partir de ese momento no se desarrollan nuevos folículos pilosos. La concentración de folículos pilosos en la piel del rostro no difiere significativamente entre los sexos, pero sí difiere entre las razas y los grupos étnicos. Mientras las mujeres asiáticas y las indígenas americanas por lo general tienen poco vello corporal, las descendientes de mujeres mediterráneas tienen habitualmente mayor cantidad de vello corporal, aunque las concentraciones séricas de andrógenos son similares en los tres grupos⁶. Es probable que las diferencias existentes en el crecimiento del vello entre las razas y los grupos étnicos también reflejen diferencias entre los niveles locales de la actividad de la 5α -reductasa, la enzima que convierte la testosterona en un andrógeno más potente y activo, la dihidrotestosterona (DHT)⁷.



Herramientas de imágenes

Ciclo de crecimiento del pelo

El crecimiento del pelo es más cíclico que continuo, y tiene tres fases diferentes, conocidas como **telógeno** (fase de reposo), **anágeno** (fase de crecimiento) y **catágeno** (fase de involución)². En la fase de reposo (telógeno), el vello es relativamente corto y está escasamente unido a la base (el bulbo) del conducto epitelial. Al comenzar el crecimiento (anágeno), las células de la matriz epitelial, en la base del folículo piloso, empiezan a proliferar hacia abajo, hacia el interior de la dermis en una columna que se extiende aproximadamente cuatro a seis veces con respecto a su longitud en la fase de telógeno. Con un rápido crecimiento continuado, la columna epitelial también empuja hacia arriba, hacia la superficie de la piel, rompiendo su contacto endeble con el vello anterior, del que se despoja. Las células epiteliales más superficiales se diferencian para formar una columna queratinizada y el crecimiento continúa mientras persiste la mitosis activa de las células epiteliales basales. Cuando la fase de crecimiento va llegando a su fin, la columna se contrae rápidamente y el bulbo se reseca (fase de catágeno) antes de que el folículo piloso entre nuevamente en una fase de reposo (telógeno).

La longitud del vello está determinada principalmente por la duración de la fase de crecimiento. El pelo del cuero cabelludo permanece en anágeno durante 2 a 5 años, y sólo pasa un tiempo relativamente corto en telógeno. En otros sitios, como en el antebrazo, el ciclo del pelo tiene una corta fase de anágeno y una larga de telógeno, dando lugar a un vello corto de una longitud relativamente estable. El aspecto exterior de crecimiento continuo o de la pérdida periódica refleja el grado en que el folículo piloso actúa en sincronía con otros en la misma zona. Por lo general, el pelo de la cabeza es asincrónico y, por lo tanto, siempre parece estar creciendo, la fase de reposo de algunos cabellos (aproximadamente, el 10 % al 15 %) no es evidente. Si una mayor proporción de cabellos se torna sincrónica e ingresa

en la fase de telógeno simultáneamente, puede producirse una pérdida de cabello apreciable que se conoce como *efluvio telógeno*. Aunque las mujeres en ocasiones pueden notar y quejarse por la pérdida de cabello del cuero cabelludo, el intervalo de pérdida no suele durar más de 6 a 8 meses. El crecimiento se reanuda cuando se vuelve a establecer la asincronía. El efluvio telógeno puede precipitarse por el embarazo, algunos medicamentos y por enfermedades febriles.

El cabello tiene categoría de *vello* (fino, suave, corto y no pigmentado) o de *terminal* (largo, grueso y pigmentado)³. El vello que cubre el cuerpo de los lactantes se denomina *lanugo*. La *hipertrichosis* describe una afección infrecuente que se caracteriza por un aumento generalizado del vello corporal, habitualmente asociado a ciertos medicamentos (p. ej., fenitoína, penicilamina, diazóxido, minoxidil, ciclosporina), con enfermedades sistémicas (p. ej., hipotiroidismo, anorexia nerviosa, desnutrición, porfiria, dermatomiositis) o neoplasias (como un síndrome paraneoplásico). El hirsutismo implica una transformación del pelo en vello terminal.

Control del crecimiento del pelo

El destino de un folículo piloso depende de la salud y de la función de la papila dérmica. A pesar de una agresión importante a su componente epitelial (p. ej., congelación, rayos X o un injerto cutáneo), el folículo piloso se regenerará y volverá a crecer el vello si la papila dérmica sobrevive intacta. Una lesión grave o la degeneración de la papila dérmica (p. ej., eliminación del vello por electrólisis o láser), producirá una pérdida permanente del pelo.

El pelo sexual es el que responde a los corticoesteroides sexuales y crece principalmente en el rostro, el pecho, la parte inferior del abdomen, el pubis y las axilas. En zonas sensibles a los andrógenos, éstos estimulan los folículos pilosos, induciendo el crecimiento de pelos más gruesos, largos y oscuros. ***A partir de aquí, el pelo muestra ciclos típicos de crecimiento, involución y reposo, pero no cambia su carácter, aunque no se mantengan concentraciones elevadas de andrógenos.*** Como la estimulación androgénica de los folículos pilosos requiere la conversión de la testosterona en DHT, la sensibilidad de los folículos pilosos a los andrógenos está determinada, en parte, por la actividad local de la 5 α -reductasa, lo que ayuda a explicar el diferente grado de hirsutismo que se observa en mujeres con concentraciones similares de exceso de andrógenos⁸.

Según datos procedentes de estudios realizados en animales y de patrones de la enfermedad en los seres humanos, los efectos de las hormonas esteroideas sobre el crecimiento del pelo se resumen en:

1. Los andrógenos, particularmente la testosterona, estimula el crecimiento y aumenta el diámetro y la pigmentación del pelo. Los andrógenos también aumentan el tiempo que el pelo terminal permanece en la fase anágena⁹, excepto en el cuero cabelludo, donde los andrógenos disminuyen la duración de la fase.
2. Los estrógenos tienen acciones opuestas a las de los andrógenos, que por lo general causan un crecimiento más lento de pelo más fino y claro.
3. Los progestágenos tienen poco o ningún efecto sobre el crecimiento del pelo.
4. El embarazo, que se caracteriza por concentraciones elevadas de estrógenos y progesterona, puede inducir una sincronía mayor entre los folículos pilosos, lo que da lugar a períodos de crecimiento o pérdida de pelo.

Observaciones en estudios sobre los efectos de la castración de machos muestran una importante característica clínica del crecimiento del pelo. A los machos castrados antes de la pubertad no les crece barba ni otro vello sexual, pero cuando se castran después de haber finalizado la pubertad, la barba y el pelo sexual continúan creciendo, aunque más lentamente y de menor calibre.

Los trastornos endocrinos pueden afectar al crecimiento del pelo sexual y no sexual. El crecimiento del pelo está muy reducido en las personas con hipopituitarismo. Aproximadamente, del 10 % al 15 % de los pacientes con acromegalia presentan hirsutismo. En ocasiones, el hipotiroidismo se asocia a pérdida de cabello, de vello púbico y axilar y, curiosamente, del tercio lateral de las cejas. El hipertiroidismo por lo general da lugar a un vello más fino que se pierde fácilmente. El factor de crecimiento insulinoide I (IGF-I), que estimula la actividad de la 5 α -reductasa¹⁰, con frecuencia está aumentado en las mujeres con anovulación crónica, resistencia a la insulina e hiperinsulinemia.

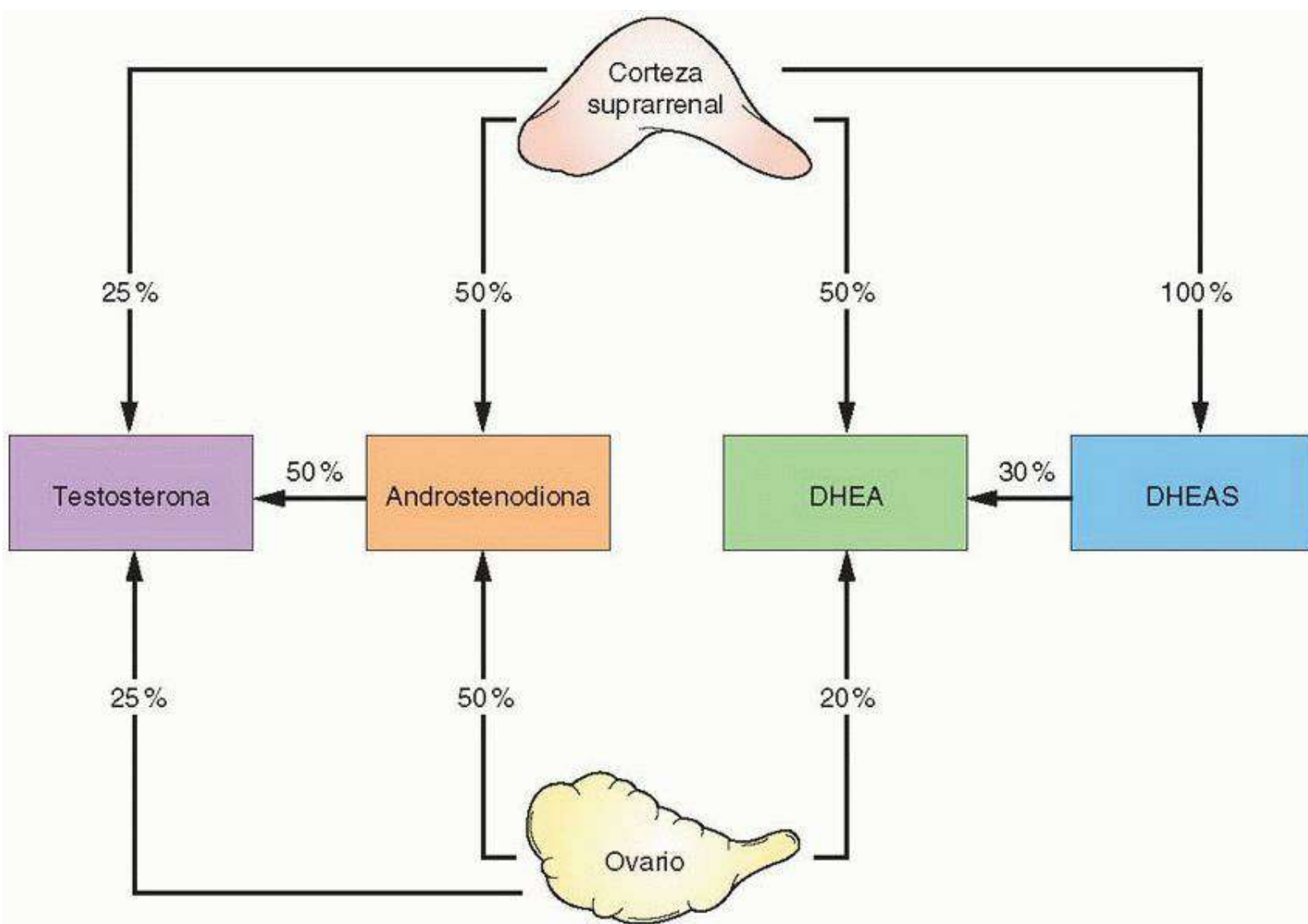
El crecimiento del pelo también depende de otros factores, como la temperatura local de la piel, el flujo sanguíneo y el edema. El pelo crece más rápidamente en el verano que en el invierno¹¹. El crecimiento del pelo también puede asociarse a enfermedades del sistema nervioso central (p. ej., encefalitis, traumatismo craneoencefálico, esclerosis múltiple) y a determinados fármacos.

Volver al principio

Producción de andrógenos

El hirsutismo refleja la interacción entre las concentraciones de andrógenos circulantes y la sensibilidad de los folículos pilosos a la estimulación androgénica. En las mujeres, los andrógenos circulantes más importantes (en orden descendente según la concentración sérica) son el sulfato de deshidroepiandrosterona (DHEAS), la deshidroepiandrosterona (DHE), la androstenodiona y la DHT¹². **El DHEAS, la DHEA y la androstenodiona pueden considerarse prehormonas porque tienen poca o ninguna actividad androgénica intrínseca y necesitan la conversión a testosterona para ejercer efectos androgénicos.**

El DHEAS se produce casi exclusivamente por las glándulas suprarrenales, a un ritmo que oscila entre 3,5 mg/día y 20 mg/día¹³; la concentración sérica normal es de 100 µg/dl a 350 µg/dl en la mayoría de los laboratorios. La DHEA está producida por las glándulas suprarrenales (50 %), los ovarios (20 %), y por la conversión periférica de DHEAS (30 %). La tasa de producción de DHEA es de 6-8 mg/día¹⁴ y las concentraciones séricas normales oscilan entre 1 ng/ml y 10 ng/ml. La producción de androstenodiona está dividida en partes iguales entre los ovarios y las suprarrenales; la tasa de producción es de 1,4 mg/día a 6,2 mg/día y la concentración sérica normal es de 0,5-2 ng/ml^{15,16}. Los inmunoanálisis séricos para DHEAS, DHEA y androstenodiona suelen reflejar la cantidad de hormona disponible biológicamente porque ninguna de las tres está ligada a proteínas en una medida significativa.



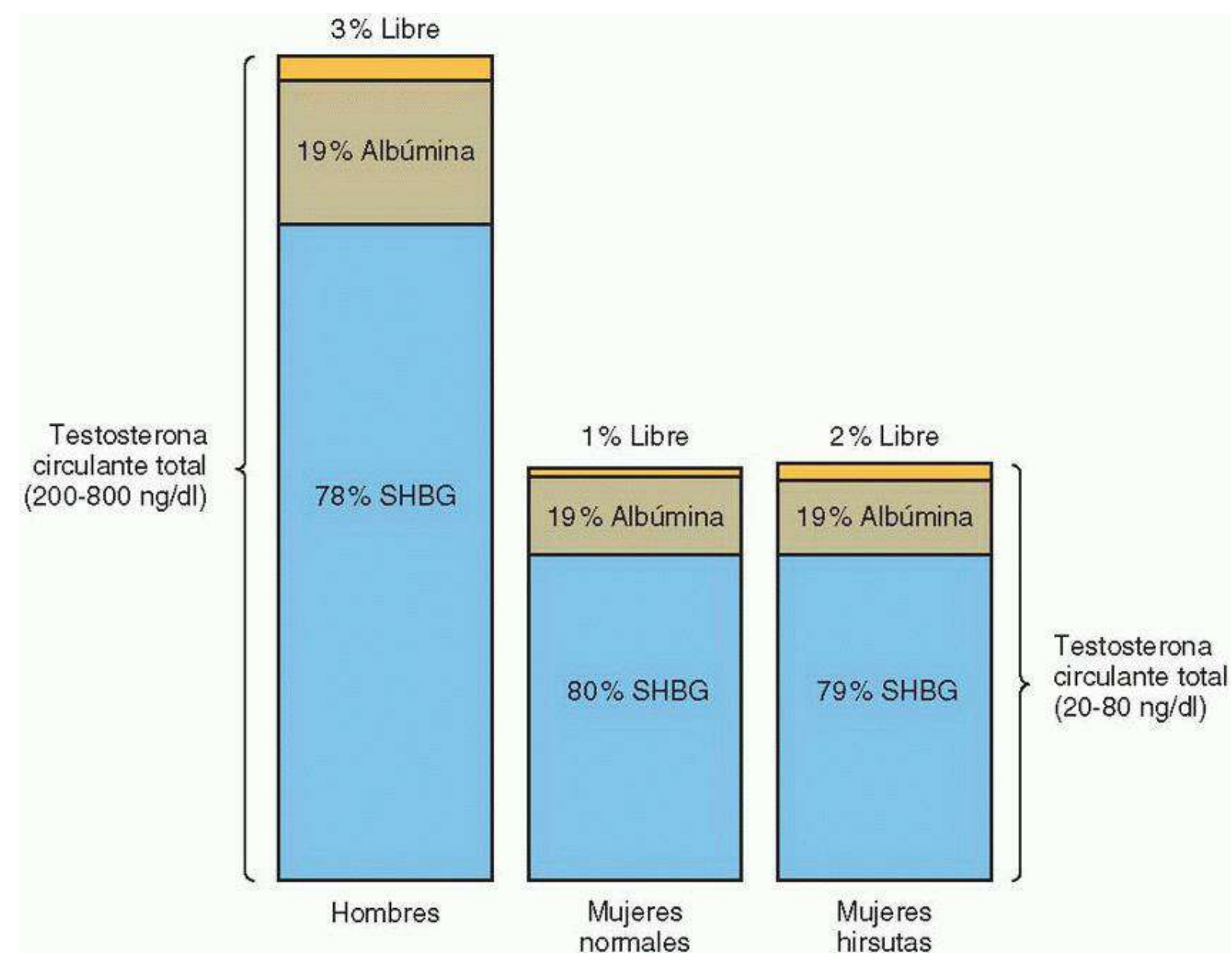
Herramientas de imágenes

La testosterona es producida por las suprarrenales (25 %), los ovarios (25 %) y la conversión periférica de la androstenodiona (50 %). La tasa de producción oscila entre 0,1 mg/día y 0,4 mg/día, y la concentración sérica normal es de 20-80 ng/dl; las concentraciones no fluctúan entre márgenes amplios, pero la menor concentración se observa durante el inicio de la fase folicular y es un 20 % mayor en la mitad del ciclo¹⁴. En las mujeres normales, aproximadamente el 80 % de la testosterona circulante está unida a una β-globulina conocida como **globulina fijadora de hormonas sexuales**(SHBG), otro 19 % está unido con poca firmeza a la albúmina, dejando sólo un 1 % sin

unir o libre. Los inmunoanálisis séricos sistemáticos para la testosterona miden la concentración total de ésta, es decir, la hormona unida y no unida. Sin embargo, los efectos androgénicos de la testosterona se deben principalmente a la cantidad de hormona libre y en menor medida a la fracción unida a la albúmina. Todo lo que afecta a la concentración de SHBG también afecta a la concentración de testosterona libre, es decir la activa.

Los andrógenos por sí mismos disminuyen la producción hepática de SHBG. En consecuencia, la capacidad de unión de la testosterona en los hombres es menor que en las mujeres normales; aproximadamente el 3 % de la testosterona circula en su forma libre, activa, en los hombres. Aunque la insulina y los glucocorticoides también disminuyen las concentraciones de SHBG, los estrógenos y la hormona tiroidea aumentan la producción de SHBG. En consecuencia, la capacidad de unión es mayor en las mujeres con hipertiroidismo, en el embarazo y durante el tratamiento con estrógenos. En las mujeres hirsutas, el exceso de producción de andrógenos (y la hiperinsulinemia, si existe) disminuye las concentraciones de SHBG, aumentando la cantidad de testosterona libre, activa, hasta aproximadamente el 2 %, aunque la concentración total de testosterona permanezca dentro de los límites normales. ***Aunque se dispone de análisis específicos para medir la concentración de testosterona libre, son costosos y pocas veces necesarios. La sola presencia de hirsutismo o virilización indica un exceso de andrógenos. En mujeres hirsutas con concentraciones de testosterona sérica total «normales», puede asumirse la presencia de una menor capacidad de unión y un aumento de la testosterona libre.***

En las mujeres con hirsutismo, sólo el 25 %, aproximadamente, de la testosterona circulante proviene de la conversión periférica; la mayor parte procede directamente de la secreción glandular, siendo el ovario la fuente principal del aumento de testosterona y androstenodiona¹⁷. Con diferencia, la causa más frecuente de hirsutismo es la anovulación crónica y el exceso de producción de andrógenos por los ovarios. Las causas de hirsutismo de origen suprarrenal son muy poco frecuentes.



A pesar de que la testosterona es el principal andrógeno circulante, la DHT es el andrógeno nuclear más importante en numerosos tejidos sensibles a los andrógenos, como los folículos pilosos y las glándulas sebáceas. La DHT se produce sólo en la periferia, por la conversión intracelular de la testosterona (mediante la 5 α -reductasa). Por lo tanto, las concentraciones circulantes de DHT son muy bajas y no reflejan el nivel de actividad de la 5 α -reductasa¹⁸. El 3 α -androstano diol es el metabolito de la DHT en los tejidos periféricos, y su glucurónido conjugado, el 3 α -glucurónido de androstano diol (3 α -AG), puede usarse como un marcador del metabolismo periférico de los andrógenos^{19,20}. ***Las concentraciones séricas de 3 α -AG se relacionan estrechamente con los niveles de actividad de la 5 α -reductasa en la piel de los genitales y están casi uniformemente elevados en las mujeres hirsutas²¹, incluso en aquellas con concentraciones séricas de andrógenos normales, lo que indica que el hirsutismo «idiopático» probablemente sea el resultado de una mayor actividad periférica de la 5 α -reductasa. Sin embargo, los análisis de 3 α -AG sérico tienen poca utilidad clínica, fundamentalmente porque los resultados no tienen una influencia significativa sobre el diagnóstico y tratamiento del hirsutismo.***

Después de la menopausia, la tasa de producción y la concentración sérica de androsteno diolona desciende a la mitad, aproximadamente, y casi el 80 % procede de las suprarrenales²². La producción de testosterona y las concentraciones séricas también disminuyen, principalmente debido a la disminución de la producción periférica a través de la conversión de la androsteno diolona^{23,24}. La producción de testosterona ovárica se mantiene en gran medida después de la menopausia, como lo demuestra la disminución del 40 % al 50 % de las concentraciones séricas de testosterona después de la ovariectomía de mujeres posmenopáusicas^{25,26}. Dado que la disminución de la producción de estrógenos es mucho mayor que la de andrógenos después de la menopausia, el ovario posmenopáusicos es principalmente un órgano productor de andrógenos²⁷. Concentraciones elevadas de gonadotropinas estimulan la síntesis de andrógenos en las células hiliares y del estroma ovárico^{28,29}. La producción de andrógenos suprarrenales también disminuye progresivamente con la edad; las concentraciones séricas de DHEA en las mujeres de 40 a 50 años son aproximadamente la mitad de las producidas por mujeres más jóvenes³⁰.

Volver al principio

Causas de hirsutismo

Las causas de hirsutismo incluyen trastornos endocrinos específicos, como tumores secretores de andrógenos, hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) clásica y no clásica, síndrome de Cushing y síndrome hiperandrogénico con insulinoresistencia y acantosis *nigricans* (HAIR-AN), así como trastornos de exclusión, como la poliquistosis ovárica (PO) y el hirsutismo idiopático. En una serie de 873 casos de mujeres con síntomas de exceso de andrógenos, la prevalencia de estos trastornos fue la siguiente³¹:

<i>Diagnóstico</i>	<i>Número</i>	<i>Prevalencia (%)</i>
<i>Trastornos específicos</i>		
Neoplasia secretora de andrógenos	2	0,23
Hiperplasia suprarrenal congénita clásica	6	0,69
Hiperplasia suprarrenal congénita no clásica	18	2,06
Síndrome HAIR-AN	33	3,78
<i>Trastornos de exclusión</i>		

Poliquistosis ovárica	716	82,02
Hirsutismo idiopático	39	4,47
Hiperandrogenemia, hirsutismo y ovulación normal	59	6,75
Total	873	100,00

La PO es, con diferencia, la causa más frecuente del exceso de andrógenos en las mujeres. Los criterios para el diagnóstico, las manifestaciones clínicas y el tratamiento de la PO se exponen con detalle en el capítulo 12. La prevalencia de PO entre las poblaciones de mujeres hirsutas varía con las diferencias en los criterios diagnósticos propuestos por los National Institutes of Health Conference on PO (NIH, 1990)³², la European Society of Human Reproduction and Embryology/American Society for Reproductive Medicine Consensus Workshop Group (ESHRE/ASRM, 2003)³³ y la Androgen Excess Society (AES, 2009)³⁴. Todos incluyen como criterio para el diagnóstico la oligoanovulación y las pruebas clínicas o bioquímicas de hiperandrogenismo, dos de los tres (ESHRE/ASRM, AES) consideran la morfología ovárica (definida mediante imágenes obtenidas por ecografía) como criterio y las tres requieren la exclusión de otros diagnósticos específicos (p. ej., hiperplasia suprarrenal congénita, síndrome de Cushing, tumores secretores de andrógenos e hiperprolactinemia). En tres grandes series de casos de mujeres con síntomas de exceso de andrógenos, la prevalencia de PO osciló entre el 57 % y el 82 %^{31,35,36}.

Aunque los criterios «acordados» fueron elaborados en un esfuerzo por unificar opiniones y estandarizar el diagnóstico de PO, principalmente para fines de investigación clínica, irónicamente, dichos criterios han creado más confusión clínica y controversias. Muchos han objetado los criterios de la ESHRE/ASRM (también conocidos como criterios de Rotterdam, lugar donde se realizó la conferencia), porque permiten el diagnóstico de PO en mujeres con la morfología del ovario poliquístico, sin hiperandrogenismo. Por el contrario, los criterios de la NIH y los de la AES *requieren* la presencia de hiperandrogenismo para el diagnóstico de PO. En este capítulo, dedicado a la evaluación y el tratamiento del hirsutismo, el término PO describe sólo a las mujeres con oligo/anovulación asociada a hiperandrogenismo y que no tienen otro diagnóstico específico. **En realidad, no hay datos que indiquen que la PO sea un trastorno endocrino específico que tenga una única causa. Por el contrario, es una afección frecuente con características que se presentan como una consecuencia directa de la anovulación crónica, que a su vez puede deberse a una gran variedad de causas.** En tanto que, en dicho contexto, el trastorno podría describirse con más precisión como «anovulación crónica con ovarios poliquísticos», el término PO está firmemente arraigado en nuestro léxico científico y clínico.

El síndrome hiperandrogénico con insulinoresistencia y acantosis nigricans tiene las mismas características clínicas que la PO, pero mucho más marcadas. La principal afección subyacente es la grave resistencia a la insulina, siendo la acantosis *nigricans* un epifenómeno^{37,38}. Una grave hiperinsulinemia compensadora persistente estimula un gran aumento de la producción de andrógenos ováricos, a través de receptores de las células de la teca para la insulina y el IGF-I, e induce una importante disminución de las concentraciones séricas de SHBG, lo que produce un gran aumento de las concentraciones de testosterona libre. A su vez, las elevadas concentraciones de andrógenos circulantes exacerban la resistencia a la insulina subyacente, dando lugar a un circuito de retroalimentación positiva que se autopropaga y que aumenta de gravedad con el tiempo, produciendo por último un hirsutismo grave y, en muchas mujeres, virilización (calvicie temporal, voz más grave, cambios en la constitución física, clítoromegalia). **La hipertecosis del estroma ovárico** es un diagnóstico histológico que se basa en la observación de grupos diferenciados de células de la teca luteinizadas distribuidas en el estroma ovárico³⁹. Las pacientes con hipertecosis suelen ser obesas, presentan un hirsutismo muy intenso y a menudo virilización, la mayoría tiene concentraciones séricas de testosterona de más de 150 ng/dl y presentan una gran resistencia a la insulina e hiperinsulinemia⁴⁰. Es probable que la mayoría, si no todas, las pacientes que presentan síndrome HAIR-AN tengan hipertecosis ovárica, pero la hipertecosis también puede presentarse en mujeres posmenopáusicas⁴¹⁻⁴³.

El **hirsutismo idiopático** describe a las mujeres hirsutas con ciclos menstruales regulares y concentraciones normales de andrógenos séricos^{8,44,45}. Aunque algunas pueden presentar formas sutiles de disfunción enzimática ovárica o suprarrenal⁴⁶, la explicación más lógica es la presencia de una mayor sensibilidad a los andrógenos mediada por una mayor actividad periférica de la 5 α -reductasa²¹. En las mujeres afectadas, las concentraciones normales de andrógenos circulantes estimulan el crecimiento del pelo. Es posible que a muchas mujeres a las que previamente se les diagnosticara hirsutismo idiopático, de acuerdo con algunos criterios, ahora se les diagnosticaría una PO.

La hiperplasia suprarrenal congénita es una causa específica pero infrecuente de hirsutismo. Las manifestaciones clínicas, los criterios para el diagnóstico y el tratamiento de la HSC se consideran en detalle en el capítulo 10. Aunque las mujeres con HSC clásica por lo general se reconocen al nacer o durante los primeros años de la infancia, la forma no clásica de trastorno (también conocida como HSC de aparición tardía) se presenta más tarde, en o después de la pubertad, con hirsutismo e irregularidades menstruales o amenorrea. En diferentes estudios, la prevalencia de la HSC no clásica ha oscilado entre el 1 % y el 15 %⁴⁷⁻⁵⁰. La causa más común de la HSC clásica y no clásica es una deficiencia de 21-hidroxilasa suprarrenal (p450c21), que da lugar a un exceso de producción de 17 α -hidroxiprogesterona (17-OHP), que es el sustrato para la 21-hidroxilasa en la síntesis del cortisol suprarrenal y un precursor de la síntesis de andrógenos (cap. 9).

Las **neoplasias ováricas o suprarrenales secretoras de andrógenos** son una causa poco frecuente de exceso de andrógenos e hirsutismo. Los tumores secretores de andrógenos constituyen sólo el 5 % de todos los tumores ováricos. La mayor parte son tumores de células de Sertoli-Leydig, tumores de células lipídicas y de la teca (del estroma) o tumores de células hiliares, la mayoría están asociados con concentraciones séricas de testosterona francamente elevadas mayores de 150-200 ng/dl⁵¹⁻⁵³, y de casi todos se pueden obtener imágenes mediante ecografías transvaginales. Aunque algunos adenomas suprarrenales secretan testosterona, la mayoría de los tumores que secretan andrógenos son carcinomas que secretan DHEA, DHEAS y cortisol, además de testosterona⁵⁴.

Algunas mujeres con hirsutismo también presentan una ligera **hiperprolactinemia**. Las concentraciones séricas elevadas de prolactina pueden asociarse a concentraciones séricas aumentadas de DHEAS^{55,56}; se ha detectado la presencia de receptores de prolactina en la glándula suprarrenal humana, y la prolactina puede aumentar la producción suprarrenal de DHEA *in vitro*⁵⁷. Aunque la DHEAS es un andrógeno débil, en la periferia puede ser convertido en testosterona y, a su vez, en DHT. El hirsutismo en las mujeres con hiperprolactinemia puede ser consecuencia directa de la estimulación por la prolactina de la producción de andrógenos suprarrenales, pero también puede deberse a la excesiva producción de andrógenos ováricos a causa de la anovulación crónica producida por la hiperprolactinemia.

La virilización durante el embarazo puede plantear la sospecha de la presencia de un **luteoma del embarazo**, que es una masa hiperplásica de células ováricas luteinizadas y no un tumor verdadero. Aunque la mayoría de los luteomas producen escasa cantidad de andrógenos o tienen escasa o ninguna actividad androgénica, las concentraciones séricas de androstenediona, testosterona y dihidrotestosterona pueden estar aumentadas, en ocasiones muy aumentadas⁵⁸⁻⁶⁰; sólo aproximadamente un tercio de los luteomas del embarazo comunicados se han asociado a hirsutismo o virilización maternas^{58,61}, probablemente porque cualquier aumento de la testosterona sérica libre está limitado por el gran aumento de la concentración de globulinas fijadoras de hormonas sexuales que se produce durante el embarazo. Por lo general, los luteomas son masas sólidas de 6 cm a 10 cm; en aproximadamente la mitad de los casos son bilaterales^{59,62}. En general, los luteomas del embarazo remiten rápidamente después del parto, lo que sugiere que la gonodotropina coriónica humana (GCh) tiene un papel importante en la estimulación o en la perpetuación de la producción de andrógenos⁶³, aunque la mayoría se identifica tardíamente durante la gestación, mucho después de transcurrido el valor máximo de las concentraciones séricas de la GCh materna. Por el contrario, los **quistes tecaluteínicos (hiperreacción luteínica)** funcionales productores de andrógenos pueden desarrollarse en mujeres con embarazos múltiples, en madres isoinmunizadas o diabéticas, y en aquellas que presentan embarazos molares o enfermedad trofoblástica, todos ellos asociados a un aumento de las concentraciones séricas maternas de GCh. En pocos casos, madres con hirsutismo preexistente relacionado con PO o con hipertecosis del estroma ovárico también pueden desarrollar quistes tecaluteínicos, y presentar hirsutismo o virilización⁶⁴⁻⁶⁶. En estos casos, las concentraciones séricas de testosterona y de androstenediona están elevadas.

Volver al principio

Evaluación de las mujeres con hirsutismo

Al aceptar que la gran mayoría de las mujeres con hirsutismo presentan PO o hirsutismo idiopático, la evaluación de las mujeres hirsutas va dirigida a identificar a las pocas mujeres cuyo hirsutismo se debe a otras causas que requieran una evaluación o un tratamiento específico. Como siempre, la evaluación debe comenzar por una anamnesis y una exploración física detalladas, que siempre proporcionarán importantes pistas para el diagnóstico. Los estudios analíticos y las pruebas de diagnóstico por la imagen se usan principalmente para excluir otras posibilidades poco frecuentes y potencialmente graves.

Anamnesis y exploración física

Los elementos esenciales de la anamnesis en las mujeres con hirsutismo son los antecedentes menstruales y la edad en que apareció el hirsutismo y su progresión; los antecedentes familiares y farmacológicos también proporcionan información importante.

Los **antecedentes menstruales** deben incluir la edad de la menarquia, la regularidad de la menstruación y la caracterización del síndrome premenstrual, e información sobre embarazos previos y métodos anticonceptivos. Mientras que las mujeres con PO suelen comunicar irregularidades menstruales al principio o poco después de la menarquia, la desaparición brusca de un patrón previamente establecido de menstruación regular sugiere otro diagnóstico. Aunque la presentación clínica de la HSC no clásica puede ser muy semejante a la de la PO, el hirsutismo tiende a ser más intenso en las mujeres con HSC^{67,68}. La aparición de hirsutismo a una edad mayor (después de los 25 años) o una rápida progresión durante un período de meses sugiere la presencia de una neoplasia productora de andrógenos. **Es importante relacionar los cambios del patrón menstrual con los cambios de peso corporal y recordar que el uso previo de anticonceptivos hormonales puede haber ocultado o postergado la aparición de los síntomas de disfunción menstrual o de exceso de andrógenos.** El hirsutismo en la infancia suele deberse a una HSC clásica o un tumor secretor de andrógenos. Causas genéticas de hirsutismo que se presentan con poca frecuencia, como el mosaico del cromosoma Y o la insensibilidad incompleta a los andrógenos causan, por lo general, signos de exceso de andrógenos en la pubertad.

La existencia de **antecedentes familiares** de hirsutismo, oligomenorrea, amenorrea, obesidad y esterilidad son coherentes con una predisposición familiar a la poliquistosis ovárica o, en ocasiones, HSC no clásica, que es más frecuente en mujeres con herencia hispana, mediterránea, eslava o judía del este de Europa (askenazi)⁶⁹. Los medicamentos que pueden estimular el crecimiento del pelo incluyen la metiltestosterona, los esteroides anabolizantes (p. ej., noretandrolona), la fenitoína, el diazóxido, el danazol, la ciclosporina y el minoxidil. La DHEA o la androstenediona, disponible como complementos nutritivos, puede aumentar las concentraciones de testosterona en las mujeres, y causar hirsutismo y acné, incluso en dosis relativamente bajas. El crecimiento del pelo causado por medicamentos que no sean andrógenos suele ser difuso y tiene la naturaleza del vello (hipertrichosis).

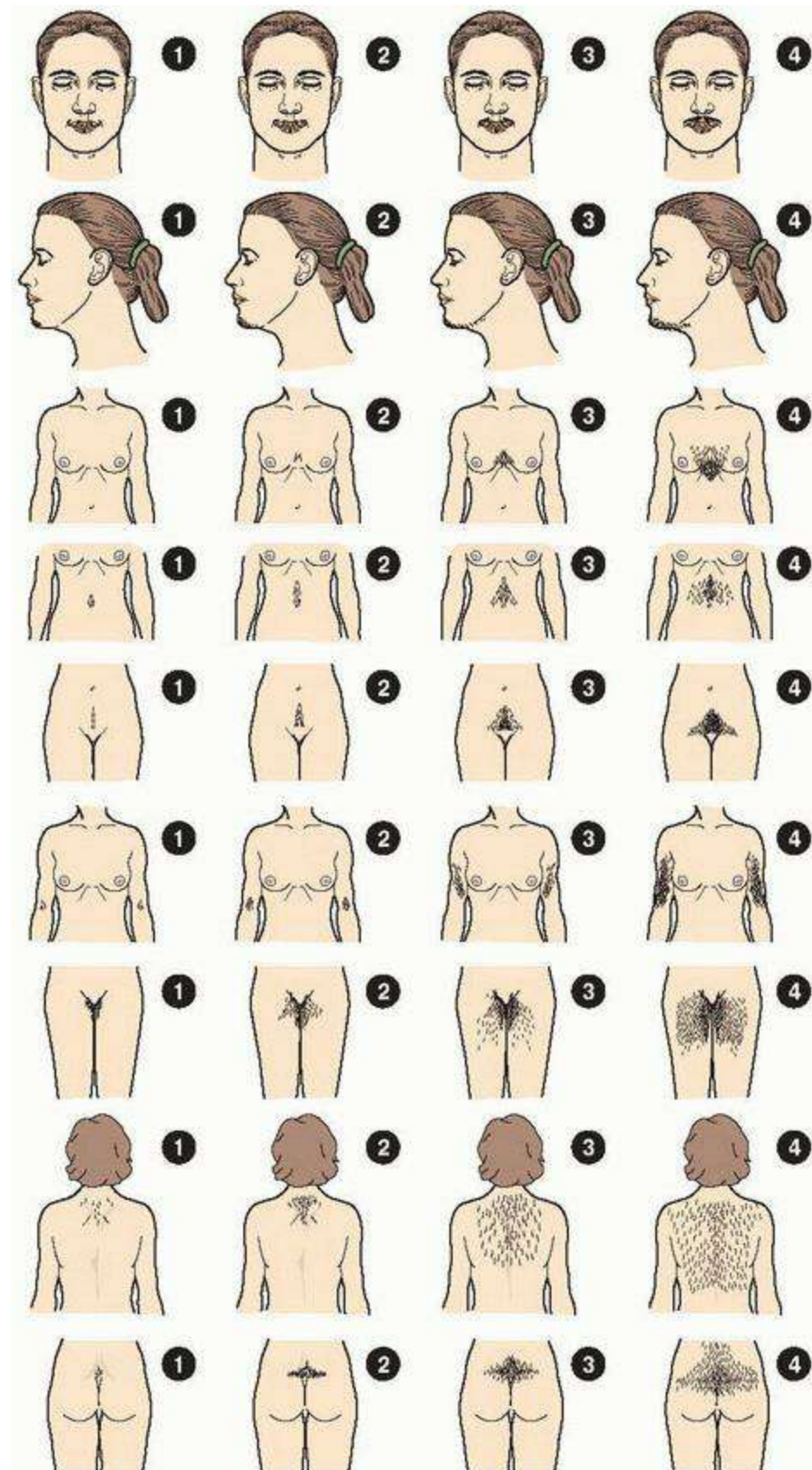
La **exploración física** debe incluir el cálculo del índice de masa corporal (IMC), y la descripción de la distribución y el grado del hirsutismo. La escala modificada de **Ferriman-Gallwey** es el método más frecuente para clasificar el grado de hirsutismo en las investigaciones clínicas^{70,71}. El método deriva de estudios realizados en mujeres blancas y establece puntuaciones para el crecimiento del pelo, de 0 a 4 en cada una de las 9 zonas sensibles a los andrógenos como el labio superior, la barbilla, el pecho, la parte superior e inferior del abdomen, los brazos, los muslos, y la parte superior e inferior de la espalda. Las puntuaciones menores de 8, de 8 a 15 y mayores de 15 generalmente indican hirsutismo leve, moderado o grave, respectivamente. Aproximadamente el 95 % de las mujeres tiene puntuaciones menores de 8 en la escala modificada de Ferriman-Gallwey. No obstante, dado que las puntuaciones no están uniformemente distribuidas y tienen una intensa desviación hacia la izquierda (la mitad tiene una puntuación de 0), las puntuaciones de 3 o mayores caen fuera de la norma. Un 22 % de las mujeres tiene una puntuación de 3 o mayor, y el 70 % refiere hirsutismo⁷². Hay que señalar que aproximadamente el 15 % de las mujeres con puntuaciones menores de 3 también se consideran hirsutas.

En total, aproximadamente el 25 % de las mujeres usa algún tipo de tratamiento cosmético para el exceso de vello, como decoloración, depilación, afeitado, depilación con cera o electrólisis; la frecuencia de estos autotratamientos se relaciona positivamente con la escala de Ferriman-Gallwey. **No hay diferencias significativas entre las mujeres caucásicas y de raza negra en lo que se refiere a la distribución de las puntuaciones, a la proporción de quejas a causa del hirsutismo o al uso de algún método para la eliminación del pelo**⁷². Considerados en conjunto, estos datos indican que es bastante normal para la mayoría de las mujeres tener algún tipo de crecimiento de vello en las zonas sensibles a los andrógenos, y que una puntuación de 8 o mayor refleja un exceso significativo de andrógenos que justifica su evaluación. **Aunque la escala modificada de Ferriman-Gallwey es el estándar aceptado para las investigaciones clínicas en las que participan mujeres hirsutas, es difícil de usar a nivel clínico, principalmente porque la mayoría de las mujeres que solicitan atención médica para su preocupación ya está usando uno o más métodos para la eliminación del vello. Además, la puntuación no es fiable para mujeres de grupos raciales o étnicos que tienen relativamente poco vello corporal; aunque es menos probable que presenten hirsutismo, pueden presentar otros signos de exceso de andrógenos, como acné, y debilitamiento y pérdida de cabello. La forma más fácil y práctica de evaluar la gravedad del hirsutismo es determinar los métodos usados para eliminar el vello (p. ej., afeitado, depilación, depilación con cera) y la frecuencia con que se usan, que también proporciona información clínicamente importante para evaluar la respuesta al tratamiento.**

La exploración física también debe mostrar otras manifestaciones importantes cutáneas y signos de virilización. El acné, la seborrea y la calvicie temporal son signos de exceso de andrógenos. La acantosis *nigricans* (una decoloración gris o marrón aterciopelada de la piel, observada con mayor frecuencia en la nuca, las ingles y las axilas) indica resistencia a la insulina, y la piel fina, con estrías o hematomas son signos de hiperkortisolismo. Además de la calvicie frontal y de la coronilla, son signos de virilización la voz más grave, el aumento de la masa muscular, la atrofia de las mamas y la clitoromegalia. El tamaño del clítoris varía notablemente entre las mujeres⁷³; en un estudio, la longitud media del glándulo del clítoris fue de 5,1 mm ± 1,4 mm y la anchura media fue de 3,4 mm ± 1,0 mm⁷⁴. La clitoromegalia se define generalmente por una longitud del clítoris mayor de 10 mm o un índice clitorídeo (longitud por anchura) mayor de 35 mm^{2,75}. Otros hallazgos físicos importantes son la galactorrea espontánea o por expresión, que sugiere la presencia de hiperprolactinemia, y

masas abdominales o pélvicas que pueden representar un tumor secretor de andrógenos. La gran mayoría de los tumores ováricos funcionales son palpables.

Las manifestaciones físicas del exceso de andrógenos suelen reflejar el grado en que están elevados los andrógenos. El hirsutismo es la queja que se asocia con mayor frecuencia al exceso de andrógenos, y casi todas las mujeres con hirsutismo tienen un aumento de la producción de testosterona y androstenediona⁷⁶. El acné, el aumento de la libido, la clitoromegalia y la virilización reflejan progresivamente mayores concentraciones séricas de andrógenos



Escala modificada de puntuación del hirsutismo de Ferriman-Gallwey
Herramientas de imágenes

La **alopecia** puede ser un problema molesto tanto para el paciente como para el médico. En muchos casos, la alopecia es sólo temporal, resultante del efluvio telógeno inducido por algunos cambios transitorios que sincroniza una proporción mayor de lo normal de folículos del cabello, como el embarazo o una enfermedad febril, y desaparece transcurrido un período de 6 a 8 meses. En una serie consecutiva de 109 mujeres que acudieron con preocupación por una alopecia difusa, las dos terceras partes no tenían signos clínicos de hirsutismo ni de disfunción menstrual, dos presentaban HSC no clásica, y otras dos, hiperprolactinemia asociada a un adenoma hipofisario⁷⁷. De las 42 (38,5 %) que presentaban concentraciones elevadas de andrógenos, 11 ovulaban y no tenían hirsutismo, 13 ovulaban y eran hirsutas, y 18 presentaban oligomenorrea o amenorrea e hirsutismo⁷⁷. Las mujeres con alopecia merecen una evaluación para detectar hiperandrogenismo, que se puede tratar satisfactoriamente. Las pruebas analíticas también deben descartar trastornos tiroideos (TSH sérica) y una enfermedad crónica. Sin embargo, dado que la alopecia puede reflejar un aumento de la actividad de la 5 α -reductasa en el cuero cabelludo, las concentraciones normales de andrógenos circulantes no necesariamente impiden un tratamiento eficaz^{78,79}. Hasta el 60 % de las mujeres con acné y concentraciones séricas normales de andrógenos muestran signos de un aumento periférico de la actividad de la 5 α -reductasa y pueden beneficiarse con un tratamiento para el hiperandrogenismo⁸⁰. La pérdida de cabello también es una consecuencia normal del envejecimiento, que empieza, en ambos sexos, alrededor de los 50 años de edad⁸¹.

Volver al principio

Pruebas analíticas

La relación entre el hirsutismo y las concentraciones de andrógenos circulantes no está claramente establecida. Mientras que algunos estudios han hallado una relación entre el hirsutismo y las concentraciones de andrógenos⁸², otros han observado que sólo el 50 % de las mujeres con hirsutismo leve presentan concentraciones elevadas de testosterona libre, y que el 33 % de las mujeres con concentraciones de testosterona libre moderadamente elevadas no presentan hirsutismo, el 40 % presenta hirsutismo leve y el 27 % hirsutismo moderado⁸³. Estas observaciones sugieren rotundamente que otros factores, como la insulina y las variaciones individuales de la sensibilidad a los andrógenos, tienen una gran influencia sobre el desarrollo y la gravedad del hirsutismo.

Las pruebas analíticas están indicadas para muchas pero no para todas las mujeres con hirsutismo⁸⁴. El objetivo principal es identificar a las mujeres que posiblemente presenten trastornos endocrinos graves que requieran tratamiento específico (HSC no clásica, tumores secretores de andrógenos, síndrome de Cushing). En las mujeres con disfunción menstrual deben excluirse los trastornos tiroideos y la hiperprolactinemia. ***Se recomienda realizar pruebas analíticas en las mujeres con hirsutismo moderado o grave, o hirsutismo que aparece repentinamente, progresa con rapidez, o está asociado a síntomas o signos de virilización***⁸⁵. ***La evaluación analítica sistemática de las mujeres con hirsutismo leve no es necesaria ni rentable.*** En las mujeres con oligomenorrea, el hirsutismo leve puede atribuirse con seguridad a un aumento de la producción de andrógenos ováricos por anovulación crónica. En las mujeres con menstruación regular, es más probable que el hirsutismo refleje un aumento de la sensibilidad a los andrógenos relacionado con un aumento de la actividad periférica de la 5 α -reductasa

La concentración sérica de testosterona total proporciona la mejor evaluación general de la producción de andrógenos y es la única hormona que debe medirse en la mayoría de las mujeres con hirsutismo que merecen una evaluación. Las pruebas para la HSC no clásica pueden reservarse sin riesgo para pacientes con aparición temprana de hirsutismo (aparición pre o perimenárgica, entre ellas aquellas con adrenarquía prematura), mujeres con antecedentes familiares del trastorno y las que pertenecen a grupos étnicos de alto riesgo (hispanas, mediterráneas, eslavas o con herencia judía askenazí). También está indicada una evaluación adicional en aquellas en las que el hirsutismo aparece antes de la pubertad o después de los 25 años de edad, en las que progresa rápidamente, o en las que presentan hirsutismo acompañado de signos de virilización o hipercortisolismo (síndrome de Cushing).

Concentración sérica de testosterona

Las concentraciones séricas de testosterona (valores normales de 20-80 ng/dl) están elevadas en la mayoría (70 %), aunque no en todas, las mujeres con anovulación crónica e hirsutismo. La concentración de testosterona total puede ser normal en las mujeres hirsutas porque las concentraciones de SHBG están disminuidas por la acción de los andrógenos y la insulina, y de ese modo aumenta la cantidad de testosterona no ligada o libre. Efectivamente, en las mujeres con PO, las concentraciones de testosterona libre son aproximadamente el doble de las concentraciones normales (un aumento del 1 % al 2 %)⁸⁶.

Las pruebas analíticas para detectar concentraciones elevadas de andrógenos deben comenzar por la medición de la concentración sérica de testosterona total. Los análisis de la testosterona total miden la testosterona libre, la testosterona ligada a albúmina y la testosterona ligada a SHBG. A pesar de que la concentración de testosterona libre es un indicador más sensible del exceso

de andrógenos, los inmunoanálisis directos de la testosterona libre son imprecisos⁸⁷ y proporcionan valores que son sólo del 20 % al 60 % de los valores medidos con otros métodos más precisos^{88,89}. El mejor método para medir las concentraciones de testosterona libre es la diálisis de equilibrio (un método laborioso, costoso y que requiere mucho tiempo)⁸⁷. La concentración de testosterona libre también puede calcularse usando ecuaciones derivadas de la ley de acción de masas, conociendo la concentración sérica de testosterona total, las concentraciones de SHBG y de albúmina, y las constantes de asociación para las interacciones de la testosterona con la SHBG y la albúmina^{90,91}. Los valores calculados suelen relacionarse bien con los determinados por diálisis de equilibrio, aunque la precisión varía con los análisis específicos usados para medir la testosterona total y la SHBG. No obstante, la medición o el cálculo de la concentración de testosterona libre por lo general es innecesaria, porque la concentración de testosterona total identifica fácilmente a las mujeres que pueden presentar un tumor productor de andrógenos.

Una concentración sérica de testosterona total mayor de 150 ng/dl identifica a casi todas las mujeres con un posible tumor productor de andrógenos^{35,51,52,54,92,93}. Sin embargo, dado que las concentraciones séricas de testosterona pueden variar significativamente en las mujeres con y sin tumores⁵², debe seguirse sospechando la presencia de un tumor, y descartarse, en las mujeres con una rápida progresión del hirsutismo, o signos o síntomas de virilización, aunque la concentración sérica de testosterona se encuentre por debajo del valor límite. Casi todas las mujeres con PO tienen una concentración de testosterona menor de 150 ng/dl, como todas las mujeres con hirsutismo idiopático, por definición. El valor límite sugerido tiene una sensibilidad muy alta y un valor predictivo negativo, lo que indica que capta prácticamente a todas las mujeres con tumores y puede efectivamente excluir el diagnóstico⁹³. El valor predictivo positivo de una concentración sérica total de testosterona mayor de 150 ng/dl es bastante bajo, lo que indica que pocas mujeres que cumplan con los criterios tendrán de hecho un tumor, principalmente porque dichos tumores se presentan con muy poca frecuencia; la gran mayoría tendrá PO o hipertecosis. Considerados en conjunto, la anamnesis (edad de aparición y velocidad de progresión del hirsutismo), la exploración física (masas pélvicas) y la concentración sérica de testosterona total identificarán a las mujeres con tumores productores de andrógenos.

También es importante recordar que las concentraciones de testosterona están muy elevadas durante el embarazo normal. Las concentraciones son mayores de 100 ng/dl durante el primer trimestre y pueden llegar a ser de 500-800 ng/dl al término del embarazo⁹⁴, principalmente a causa del aumento de SHBG inducido por los estrógenos. Normalmente, la madre y el feto están protegidos de la virilización porque las concentraciones de testosterona libre sólo aumentan de forma moderada y son convertidas rápidamente en estrógenos mediante aromatización placentaria. Dado que las concentraciones de testosterona suelen ser inferiores en las mujeres posmenopáusicas, las que son mayores de 100 ng/dl deben hacer sospechar la existencia de un tumor.

Concentración sérica de DHEAS

El DHEAS circula en concentraciones mayores que las de cualquier otro esteroide y deriva casi exclusivamente de las glándulas suprarrenales. Por lo tanto, es una medida directa de la actividad androgénica suprarrenal. El límite superior del intervalo normal en la mayoría de los laboratorios es de aproximadamente 350 µg/dl, pero los intervalos varían entre los laboratorios. El DHEAS actúa principalmente como una prehormona, proporcionando un sustrato para la conversión a testosterona y dihidrotestosterona en la periferia⁹⁵.

Aunque la concentración sérica de DHEAS puede parecer útil para identificar a las mujeres con causas suprarrenales de hiperandrogenismo, la prueba carece de sensibilidad y especificidad para tal fin. Con frecuencia, las concentraciones de DHEAS no están muy aumentadas en las mujeres con HSC no clásica o síndrome de Cushing, y a menudo están elevadas en las mujeres con PO. Además, el diagnóstico de HSC no clásica y de síndrome de Cushing requiere otras pruebas, más específicas, que se comentan a continuación.

La concentración sérica de DHEAS está moderadamente elevada en más de la mitad de las mujeres con PO⁹⁶. Aún se desconocen las razones, a pesar de la exhaustiva investigación. Hay quien ha argumentado que el aumento de las concentraciones de DHEAS se debe a una deficiencia de 3β-hidroxiesteroide deshidrogenasa, inducida por anovulación crónica y estimulación estrogénica, mecanismo similar al que actúa en la corteza suprarrenal fetal^{97,98}. Aunque hay datos que respaldan dicho mecanismo⁹⁹⁻¹⁰³, las pruebas son contradictorias¹⁰⁴⁻¹⁰⁸. Hay que señalar que las concentraciones de ACTH no están elevadas en las mujeres con PO^{109,110}, la exagerada secreción de andrógenos suprarrenales no puede atribuirse a un aumento de sensibilidad a la ACTH⁹⁶ y la inhibición ovárica (y estrogénica) por el tratamiento con un agonista de la gonadolibarina (GnRH) de acción prolongada no tiene un efecto constante sobre las concentraciones de DHEAS en las mujeres con PO¹¹¹⁻¹¹⁴. Aunque el aumento de actividad de la 17,20-liasa (P450c17) suprarrenal puede causar un exceso de andrógenos suprarrenales¹¹⁴⁻¹¹⁶, el patrón de la respuesta esteroideogénica a la estimulación con ACTH en mujeres con PO no respalda la hipótesis¹¹⁷. La prevalencia del exceso de andrógenos suprarrenales es comparable a la de la resistencia a la insulina en mujeres con PO, hecho que sugiere que la hiperinsulinemia podría causar el aumento de la producción de andrógenos

suprarrenales. Sin embargo, estudios realizados con infusión de insulina indican que la insulina no estimula, sino que más bien altera, la actividad 17,20-liasa tanto en las mujeres sanas como en las hiperandrogénicas¹¹⁸⁻¹²⁰. En resumen, ningún mecanismo explica el exceso moderado de andrógenos suprarrenales que habitualmente se observa en mujeres con PO.

La concentración sérica de DHEAS puede estar considerablemente elevada ($\geq 700 \mu\text{g/dl}$) en las mujeres con tumores suprarrenales secretores de andrógenos (poco frecuentes). No obstante, en casi todas esas pacientes, las concentraciones séricas de testosterona también están muy elevadas¹²¹, por la conversión periférica de grandes concentraciones circulantes de DHEA, o porque el tumor también secreta testosterona. La concentración sérica de DHEAS puede ser útil en las mujeres cuya presentación clínica sugiere claramente la posibilidad de un tumor, pero por lo demás, la prueba tiene poca o ninguna utilidad clínica en la evaluación del hirsutismo.

Evaluación de un presunto tumor secretor de andrógenos

Cuando la concentración sérica de testosterona total ($\geq 150 \text{ ng/dl}$) o la presentación clínica sugiere la posibilidad de un raro tumor suprarrenal u ovárico productor de andrógenos (hirsutismo rápidamente progresivo o síntomas o signos de virilización), está indicada la evaluación para descartar el diagnóstico o localizar la lesión.

Los tumores ováricos secretores de andrógenos (en orden decreciente de prevalencia) incluyen tumores de células de Sertoli-Leydig, tumores de células lipídicas, tumores de las células hiliares, y tumores poco comunes de células de la teca productores de andrógenos y tumores de Brenner; prácticamente todos se asocian a concentraciones séricas de testosterona total considerablemente elevadas ($\geq 150 \text{ ng/dl}$). En ocasiones, la virilización es el resultado de un tumor no funcional a causa de la estimulación del estroma que lo rodea¹²². La mayoría de los tumores ováricos funcionales son palpables en la exploración ginecológica, pero los tumores pequeños pueden pasar desapercibidos fácilmente. Mediante la **ecografía transvaginal** se pueden identificar folículos ováricos y quistes de tan sólo 3 mm a 5 mm de diámetro y casi todas las lesiones de masa sólidas de ovario, aunque los tumores muy pequeños localizados en la región hiliar pueden no detectarse.

Cuando la exploración ginecológica y la ecografía transvaginal no pueden revelar la presencia de un tumor ovárico, la **TC de las glándulas suprarrenales** es extremadamente sensible para detectar el infrecuente adenoma o carcinoma suprarrenal productor de andrógenos¹²³. La mayoría de los tumores suprarrenales secretores de andrógenos son malignos¹²⁴⁻¹²⁶. Los adenomas suprarrenales son típicamente más pequeños ($< 4 \text{ cm}$ de diámetro) que los carcinomas, tienen bordes lisos y, de forma característica, valores bajos de atenuación en la tomografía computarizada (TC) sin contraste; los márgenes irregulares, la necrosis, la hemorragia o la calcificación sugieren la presencia de un carcinoma¹²⁷. Cuando es necesario, se puede obtener más información que ayude a definir una lesión de masa suprarrenal mediante resonancia magnética (RM), la obtención de imágenes funcionales nucleares con gammagrafía usando un marcador análogo del colesterol (¹³¹I-6-yodometilnorcolesterol)¹²⁸ o con tomografía por emisión de positrones.

El hallazgo de enfermedad bilateral requiere una evaluación adicional para distinguir entre las causas, que pueden ser un cáncer metastásico (con mayor frecuencia, de mama, riñón o pulmón), una hiperplasia suprarrenal (causada por la estimulación prolongada por parte de la hipófisis o fuentes ectópicas de ACTH y por raras formas de enfermedad macro y micronodular independientes de la ACTH)^{129,130}, una infección (tuberculosa y fúngica), una hemorragia, un feocromocitoma o una amiloidosis.

No se recomienda la obtención sistemática de imágenes suprarrenales y puede inducir a error, porque las masas suprarrenales no funcionales (incidentalomas) son frecuentes y su detección accidental requiere una evaluación adicional que de otro modo sería innecesaria¹³¹. En estudios de necropsias, la prevalencia de adenomas suprarrenales incidentales se aproxima al 10 %^{132,133}. En dos series de casos de pacientes a los que se les realizó TC abdominal por diferentes razones, la prevalencia de incidentalomas suprarrenales fue del 3 % al 4 %^{134,135}.

Las masas suprarrenales detectadas casualmente requieren ser evaluadas para determinar si son funcionales; hasta el 15 % secreta exceso de hormonas, como cortisol, catecolaminas y aldosterona¹³⁶. Las pruebas necesarias requieren una recogida de orina de 24 h para la determinación de metanefrinas y catecolaminas fraccionadas (feocromocitoma), muestras de sangre para metanefrinas fraccionadas, testosterona y DHEAS (carcinoma suprarrenal), determinación de la aldosterona plasmática y de la actividad de la renina plasmática (aldosteronismo primario), y una prueba nocturna de inhibición con dexametasona (síndrome de Cushing)¹³¹. La biopsia mediante punción y aspiración con aguja fina (PAF) puede estar indicada cuando hay una razón para sospechar la presencia de una neoplasia fuera de la glándula suprarrenal o en pacientes que se someten a una evaluación del estadio de un cáncer diagnosticado^{133,137}. Aunque la PAF es un procedimiento relativamente seguro, algunas de las posibles complicaciones son el hematoma y el absceso suprarrenales, el dolor abdominal, la hematuria, la pancreatitis y el neumotórax^{138,139}. Dado que la PAF inadvertida de un feocromocitoma puede precipitar una crisis hipertensiva, el diagnóstico de feocromocitoma siempre debe descartarse mediante pruebas

bioquímicas antes de realizar una PAF¹⁴⁰. Cuando las pruebas no detecten indicios de una función hormonal y no haya razón para sospechar la presencia de un tumor maligno, lo apropiado será el tratamiento expectante; las recomendaciones actuales indican repetir los estudios por la imagen a los 6, 12 y 24 meses (para detectar un crecimiento progresivo), y repetir la evaluación endocrina anualmente (para detectar una función autónoma no identificada inicialmente) por lo menos durante 4 años^{131,141,142}.

Puede considerarse el *cateterismo venoso selectivo del ovario* en las pocas pacientes que no presenten lesiones expansivas ováricas o suprarrenales demostrables^{53,92,143-145}. **No obstante, dado que la utilidad clínica general de la técnica es aún incierta¹⁴⁶, el procedimiento debe reservarse sólo para cuando hay sospechas fundadas de la presencia de un tumor.** Un análisis de los resultados obtenidos de 136 pacientes con hirsutismo de las que se obtuvieron muestras mediante cateterismo venoso selectivo del ovario proporcionó varias observaciones importantes¹⁴⁶. Un cociente mayor de 1,44 entre las cantidades de testosterona presentes en el flujo venoso ovárico derecho y el izquierdo identificó correctamente un 90 % de tumores en el lado derecho, y los valores menores identificaron correctamente un 86 % de las mujeres con lesiones en el lado izquierdo o bilaterales. En tres mujeres con un tumor en el lado izquierdo, el cociente entre la testosterona presente en los flujos izquierdo y derecho fue mayor de 15. Las diferencias anatómicas entre la vena ovárica derecha (que drena en la vena cava) y la vena ovárica izquierda (que drena en la vena renal izquierda), y la dificultad técnica relacionada con el cateterismo podrían explicar por qué el muestreo venoso fue más eficaz para identificar tumores localizados en el lado derecho.

Cuando la sospecha de la presencia de un tumor es insuficiente para justificar un cateterismo venoso ovárico, o el procedimiento no revela un gradiente importante entre las concentraciones de testosterona, la probabilidad de que exista un tumor ovárico oculto es muy pequeña, quedando entonces como causas más probables del hiperandrogenismo grave el síndrome HAIR-AN y la hipertecosis del estroma. Ambos están asociados a una importante resistencia a la insulina, que puede documentarse mediante una *prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG) que incluya la medición de las concentraciones de insulina*, como se describe a continuación. En muy pocas ocasiones, puede ser necesaria la exploración quirúrgica abierta de los ovarios para establecer un diagnóstico; la inspección laparoscópica y la biopsia no son suficientes.

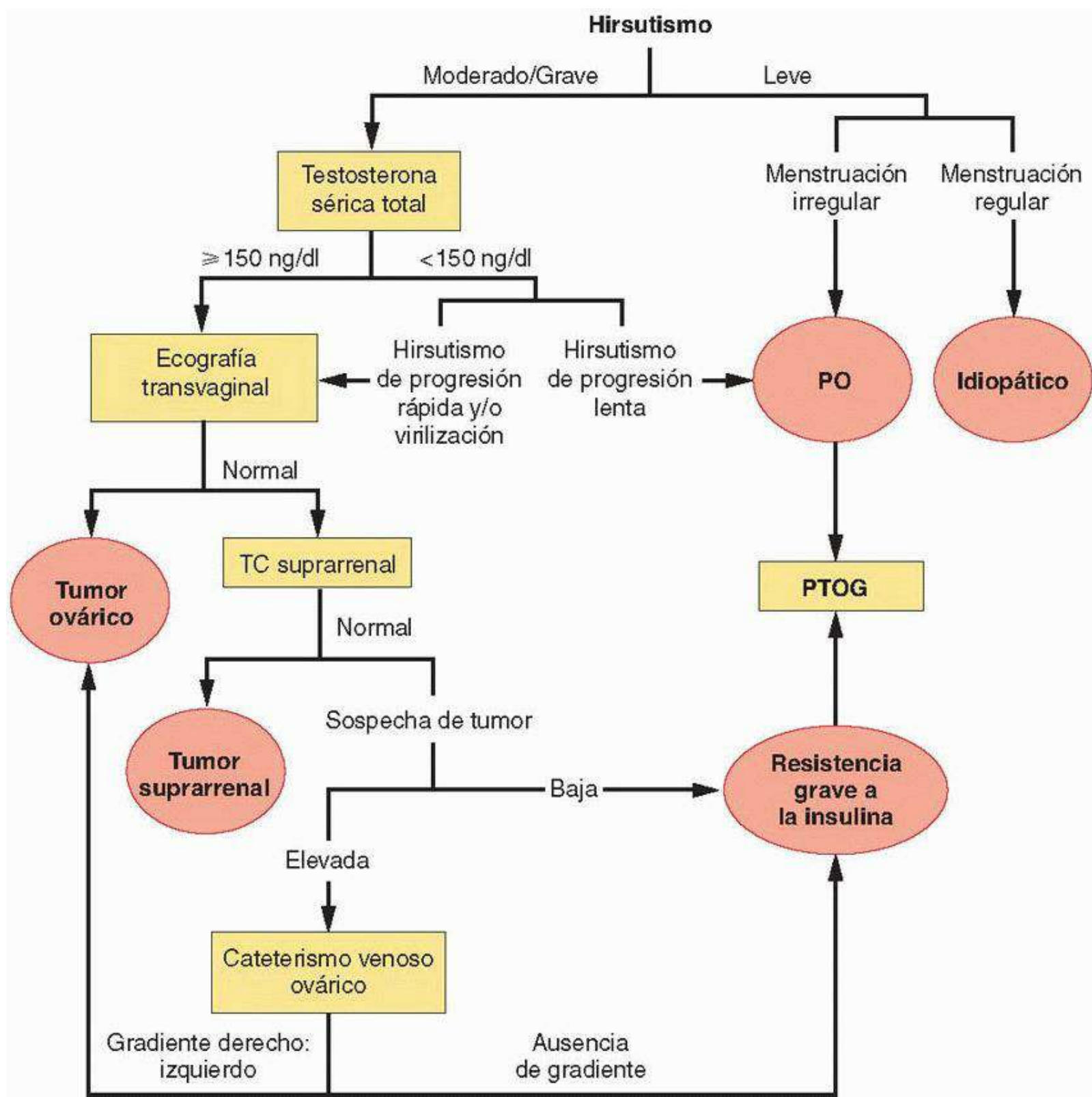
Si se intenta diferenciar la producción androgénica suprarrenal de la ovárica, no es recomendable realizar una evaluación endocrina dinámica con dexametasona, esteroides anticonceptivos o un agonista de la GnRH, porque los resultados no son fiables y pueden inducir a error^{122,147-149}. **Los tumores ováricos secretores de andrógenos son sensibles a la estimulación de la LH y, por lo tanto, responden a la inhibición y estimulación ováricas¹⁵⁰⁻¹⁵².**

Resistencia a la insulina

La resistencia a la insulina es una característica frecuente de las mujeres con PO y un componente importante del síndrome HAIR-AN y de la hipertecosis del estroma ovárico. **Aunque las concentraciones elevadas de andrógenos circulantes disminuyen la sensibilidad a la insulina, el principal trastorno de las mujeres con HAIR-AN e hipertecosis es una importante resistencia a la insulina, que produce concentraciones muy elevadas de insulina que estimulan la producción de andrógenos por las células de la teca ovárica (a través de la insulina, el IGF-I y los receptores híbridos) y disminuyen notablemente la producción de SHBG, con lo que aumenta de forma destacada la cantidad de andrógenos libres.** La resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia también explican la aparición ocasional de hirsutismo progresivo grave en mujeres de edad avanzada. El problema no refleja una respuesta ovárica a concentraciones elevadas de gonadotropinas, sino la aparición de hiperinsulinemia e hipertecosis. La insulina parece tener un efecto directo sobre la gravedad del hirsutismo y una interacción sinérgica con la testosterona¹⁵³.

Los numerosos métodos que se pueden usar para evaluar la sensibilidad a la insulina se exponen en el capítulo dedicado a la anovulación crónica y la PO (cap. 12), resumiéndose aquí sólo brevemente. La técnica de la pinza euglucémica hiperinsulinémica es el método de referencia para medir la sensibilidad a la insulina, pero no tiene aplicación en la práctica clínica porque requiere mucho tiempo, es trabajosa, cruenta, costosa y requiere personal con experiencia¹⁵⁴. Se han descrito algunas formas de evaluación «homeostática» menos complicadas, más baratas y basadas en las concentraciones de glucosa e insulina en ayunas, y en la utilización de cálculos sencillos¹⁵⁵. Comprenden la concentración de insulina en ayunas¹⁵⁶, la relación glucosa/insulina en ayunas¹⁵⁷, la evaluación del modelo homeostático (HOMA)^{158,159}, el índice cuantitativo de sensibilidad a la insulina (QUICKI)¹⁶⁰ y otras. **Como lo demuestra la gran cantidad de métodos diferentes para medir la resistencia a la insulina, en la actualidad no existe un método uniformemente aceptado, validado y simple para medir la resistencia a la insulina en la práctica clínica.** Todas las mediciones tienen limitaciones, principalmente la falta de un método estandarizado para la medición de la insulina¹⁶¹, y la ausencia de datos que indiquen que dichas mediciones puedan predecir la respuesta al tratamiento. Además, el tratamiento con fármacos sensibilizantes a la insulina, no tiene importantes beneficios para el tratamiento del hirsutismo¹⁶². **En consecuencia, no se recomienda la medición de la sensibilidad a la insulina como prueba sistemática para la evaluación del hirsutismo.**

Se recomienda la prueba de la tolerancia oral a la glucosa con una medición del valor basal y a las 2 h (con administración de 75 g de glucosa) en todas las mujeres con PO^{33,163,164}, porque hasta el 35 % muestra una alteración de la tolerancia a la glucosa (glucemia de 140-199 mg/dl) y hasta el 10 % tiene diabetes mellitus no insulino dependiente (glucemia \geq 200 mg/dl)¹⁶⁵. En las pacientes con hiperandrogenismo grave sin signos de presentar un tumor secretor de andrógenos, pueden usarse las concentraciones de insulina en ayunas y a las 2 h para comprobar el grado de resistencia a la insulina, en apoyo del diagnóstico de síndrome HAIR-AN o de hipertecosis; la mayoría presenta concentraciones muy elevadas de insulina⁴⁰. El cociente glucosa/insulina (mg/dl/ μ U/ml) a las 2 h proporciona una estimación de la sensibilidad a la insulina, en la que los valores menores de 1 indican resistencia a la insulina. Las concentraciones plasmáticas de insulina que exceden el límite superior del intervalo normal o un valor límite definido (p. ej., un valor de insulina plasmática a las 2 h $>$ 100 μ U/ml) también se han usado como una prueba cualitativa de resistencia a la insulina.



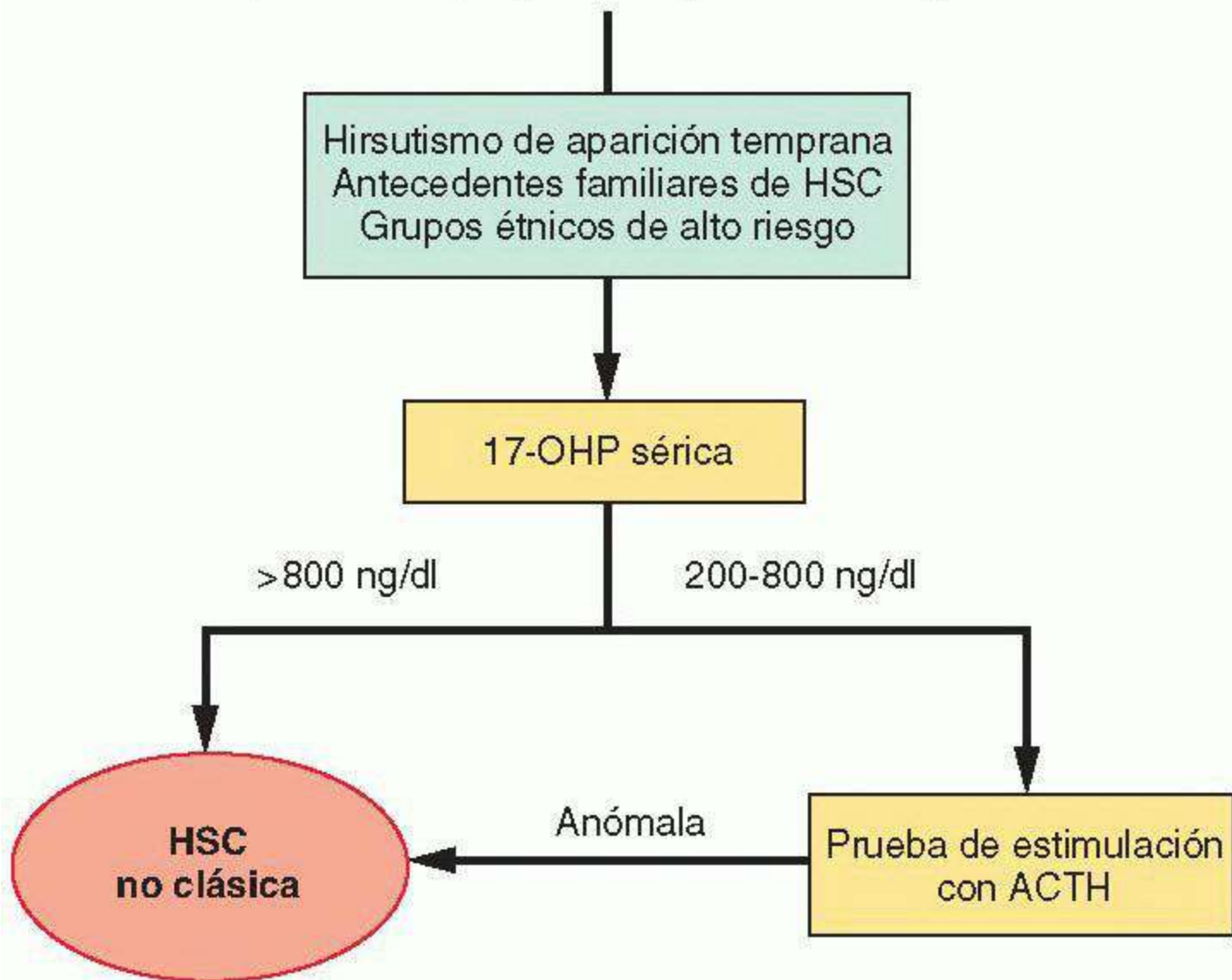
Hiperplasia suprarrenal congénita no clásica

La hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) está causada por defectos de enzimas esteroidogénicas suprarrenales que dan lugar a una excesiva producción de andrógenos suprarrenales. Con diferencia, la causa más frecuente es la deficiencia de 21-hidroxilasa; otros defectos enzimáticos (p. ej., de 11 β -hidroxilasa y de 3 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa) son relativamente poco frecuentes. En todos los casos, la fisiopatología se relaciona principalmente con una disminución de la producción de cortisol, que estimula un aumento compensador de la secreción de ACTH hipofisaria, que causa hiperplasia suprarrenal; el aumento de las concentraciones de las hormonas esteroideas próximas al bloqueo enzimático buscan una vía metabólica alternativa, lo que produce un aumento de la producción de andrógenos. El trastorno se hereda de un modo autosómico recesivo y se expone con detalle en los capítulos 9 y 10.

Las mujeres con HSC clásica (la forma con pérdida de sales y la forma virilizante simple) presentan al nacer genitales ambiguos (síndrome adrenogenital)¹⁶⁶⁻¹⁶⁸. ***Las que presentan la forma de HSC no clásica («de aparición tardía») poseen genitales externos normales y acuden más tarde, durante la niñez o en la adolescencia temprana, con pubertad precoz o como adultas jóvenes con otros signos de hiperandrogenismo, como acné, hirsutismo e irregularidades menstruales, muchos de ellos similares a los que presentan las mujeres con PO.***

Aunque aparentemente la HSC no clásica puede excluirse específicamente en todas las mujeres con hirsutismo, las que se diagnostican a partir de análisis sistemáticos son muy pocas, porque el trastorno es poco frecuente^{31,36,169}. En Estados Unidos, la prevalencia del trastorno entre las mujeres caucásicas que presentan hirsutismo se encuentra entre el 1 % y el 4 %¹⁷⁰. ***Por lo tanto, las pruebas específicas para la HSC no clásica pueden reservarse para las mujeres que presentan un hirsutismo de aparición temprana (antes o durante la menarquia, incluso en niñas con adrenarquia prematura), para mujeres con antecedentes familiares de la enfermedad y para las que pertenecen a grupos étnicos con alto riesgo (hispanas, mediterráneas, eslavas, o con herencia judía askenazí).***

Sospecha de hiperplasia suprarrenal congénita



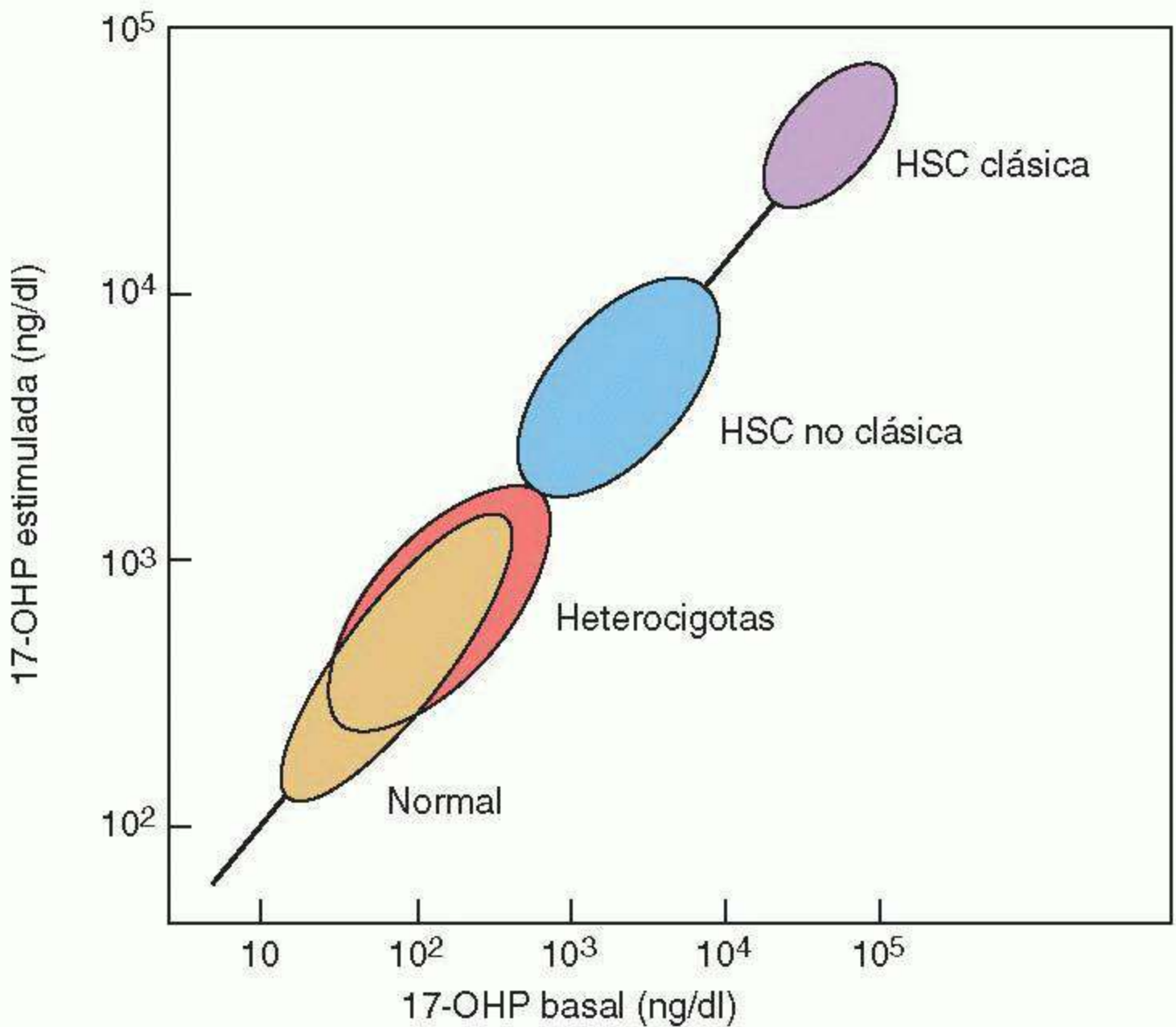
Herramientas de imágenes

Concentración sérica de 17 α -hidroxiprogesterona

Tanto en las mujeres sanas como en las que presentan HSC no clásica, el patrón normal de la secreción diurna de la ACTH hipofisaria se refleja en las concentraciones séricas de 17 α -hidroxiprogesterona, que tiene su valor máximo por la mañana y el mínimo al final del día. Las concentraciones séricas matutinas de 17-OHP durante la fase folicular del ciclo menstrual son claramente superiores en las mujeres con HSC no clásica que en las mujeres sanas, mientras que las concentraciones nocturnas coinciden de un modo significativo. **Una concentración sérica matutina de 17-OHP menor de 200 ng/dl en la fase folicular descarta sin duda el diagnóstico de HSC no clásica**^{67,171,172}. **Las concentraciones mayores de 800 ng/dl son prácticamente diagnósticas de deficiencia de 21-hidroxilasa, y las concentraciones de entre 200 ng/dl y 800 ng/dl sugieren claramente el diagnóstico, que debe confirmarse realizando una prueba de estimulación con ACTH.**

Prueba de estimulación con ACTH

La prueba de estimulación con ACTH se realiza obteniendo muestras de sangre antes y 60 min después de administrar tetracosactida (ACTH 1-24 sintética; 0,25 mg). **En la mayoría de las mujeres afectadas, la respuesta a la estimulación con ACTH es exagerada y la concentración de 17-OHP aumenta a un valor superior a 1500 ng/dl**^{169,173,174}. Las portadoras heterocigotas muestran una respuesta menor a la estimulación con ACTH, que coincide con la de las personas sanas^{175,176}.



Herramientas de imágenes

Síndrome de Cushing

Algunas mujeres con hirsutismo presentan síntomas y signos de hipercortisolismo o de síndrome de Cushing que varían con la duración y el grado de exceso de secreción de cortisol. Además del hirsutismo, las características clásicas del síndrome de Cushing son: obesidad central progresiva, acumulación excesiva de grasa en las mejillas («cara de luna llena») o en la nuca («cuello de bisonte»), cansancio intenso y debilidad muscular, hipertensión, atrofia cutánea y del tejido subcutáneo (fácil formación de hematomas y estrías púrpuras en el abdomen y los flancos), hiperpigmentación (causada por el exceso de secreción de α -melanotropina, como bioproducto de las síntesis de ACTH a partir de la proopiomelanocortina, la molécula precursora habitual) en las zonas más expuestas a la luz (cara, cuello y dorso de las manos) o en zonas con traumatismos crónicos leves, fricción o presión (codos, rodillas, nudillos y hombros), diabetes, alteración cognitiva y trastornos menstruales.

El síndrome de Cushing puede deberse a: 1) ingestión de glucocorticoides recetados; 2) adenoma de células corticótropas secretor de ACTH (presente en la mayoría de quienes presentan enfermedad de Cushing); 3) adenomas y carcinomas suprarrenales secretores de cortisol, o 4) secreción de corticoliberina (CRH) o ACTH ectópicas por carcinoides bronquiales y otros tumores poco frecuentes. Aunque la ingestión de glucocorticoides recetados (orales, rectales, inhalados, tópicos o inyectables) es la causa más frecuente de síndrome de Cushing, la mayoría de las pacientes que presentan este síndrome a causa del tratamiento con glucocorticoides no tienen hirsutismo. **No obstante, el primer paso en la evaluación de un presunto síndrome de Cushing es descartar la exposición a los glucocorticoides exógenos.**

Cuando el hirsutismo está acompañado por claros síntomas y signos de hipercortisolismo, está indicado el cribado para el síndrome de Cushing. Sin embargo, dado que el síndrome de Cushing es poco frecuente, el riesgo de pruebas de diagnóstico con resultados falsos positivos es elevado. El cribado generalizado de mujeres con sobrepeso y obesas genera resultados sin importancia, y produce pruebas positivas falsas y ansiedad innecesaria¹⁷⁷. En consecuencia, es mejor limitar el cribado para las personas que, según las pruebas previas, tienen una probabilidad relativamente elevada de sufrir el trastorno. La estrategia de pruebas recomendada en la actualidad va dirigida a reducir la cantidad de resultados falsos positivos, y usar valores umbrales de gran sensibilidad con el fin de reducir al mínimo los resultados falsos negativos, y recomendar el uso de pruebas más convenientes y menos costosas¹⁷⁸.

Hay tres métodos para el cribado del síndrome de Cushing que poseen una precisión diagnóstica comparable¹⁷⁹: la excreción de cortisol libre en orina de 24 h (medida dos veces), la concentración de cortisol salival entre las 11:00 p.m. y la medianoche (medida dos veces) y la prueba nocturna de inhibición con dexametasona. **Aunque todos los médicos que atienden pacientes con hirsutismo deben poder identificar a las personas que presentan características del síndrome de Cushing que merecen el cribado, aquellos que no están familiarizados con el trastorno y sus causas deben consultar con un médico o endocrinólogo especialista en reproducción cuando el resultado del cribado es irregular o ambiguo.**

La **excreción de cortisol libre en orina de 24 h** proporciona una medida integrada directa y fiable de la concentración sérica de cortisol libre^{180,181}. Dado que puede ser difícil obtener una recolección fiable de orina durante 24 h, en la misma muestra debe medirse la excreción de creatinina para evaluar el cumplimiento de las instrucciones. Una revisión sistemática y un metaanálisis de las pruebas diagnósticas para el síndrome de Cushing establecieron una razón de posibilidades de 10,6 (IC del 95 % = 5,5-20,5) para un resultado anormal, y 0,16 (IC del 95 % = 0,08-0,33) para un resultado normal (lo que refleja cómo la razón de posibilidades de la enfermedad aumenta cuando la prueba es anómala, y disminuye cuando la prueba es normal)¹⁷⁹. **Mientras que los valores de excreción de cortisol libre en orina de 24 h mayores que el triple del valor límite normal superior son claramente anómalos, los valores anómalos más bajos son ambiguos y es más probable que representen un resultado falso positivo**¹⁸². Hay que recomendar a los pacientes que, durante la recogida de la orina, eviten la ingestión excesiva de líquidos y el uso de cualquier producto que contenga glucocorticoides. Dado que el hipercortisolismo del síndrome de Cushing puede aumentar y disminuir, la prueba debe realizarse al menos dos veces antes de juzgar el resultado.

La medición de la **concentración de cortisol salival nocturno** se basa en el hecho de que mientras las concentraciones de cortisol sérico suelen alcanzar un valor máximo entre las 7:00 y las 9:00 a.m. y disminuyen durante el día hasta llegar a concentraciones muy bajas en la noche¹⁸³, el ritmo circadiano normal desaparece en los pacientes con síndrome de Cushing^{184,185}. Además, como el cortisol libre en la sangre se encuentra en equilibrio con el cortisol de la saliva¹⁸⁶, puede usarse la concentración de cortisol salival nocturno (entre las 11:00 p.m. y la media noche) para establecer un diagnóstico del síndrome de Cushing¹⁸⁷⁻¹⁹¹. La saliva es fácil de recoger por el paciente en su casa, por babeo pasivo o después de morder un hisopo de algodón durante 1 min a 2 min. Las muestras son estables durante varias semanas a temperatura ambiente o refrigeradas¹⁷⁸. A diferencia de los análisis de hormonas esteroideas sexuales en la saliva, los análisis de cortisol salival proporcionan resultados fiables. Los resultados se interpretan por comparación con los intervalos normales establecidos, que varían entre los diferentes estudios, probablemente a causa de los diferentes métodos utilizados para su medición. El metaanálisis de pruebas diagnósticas para el síndrome de Cushing estableció una razón de probabilidades de 9,5 (IC del 95 % = 1,7-54,1) para un resultado anómalo, y de 0,09 (IC del 95 % = 0,08-0,33) para un resultado normal¹⁷⁹. De nuevo, como el hipercortisolismo del síndrome de Cushing puede fluctuar, la medición de la concentración de cortisol salival nocturno debe realizarse al menos dos veces. Hay que advertir a las pacientes para que eviten el regaliz, masticar tabaco y fumar, porque pueden aumentar falsamente las concentraciones salivales de cortisol. Es probable que el método tampoco sea la mejor opción para los trabajadores con turnos rotativos y para quienes se acuestan después de la medianoche.

La **prueba nocturna de inhibición con dexametasona** se basa en el concepto de que la dexametasona (un glucocorticoide sintético potente) inhibe la secreción de ACTH por la hipófisis normal y, por lo tanto, inhibe también la secreción de cortisol. La prueba se realiza administrando 1 mg de dexametasona entre las 11:00 p.m. y la medianoche, y midiendo el cortisol sérico a las 8:00 a.m. de la mañana siguiente; valores menores de 1,8 µg/dl se consideran normales¹⁷⁸. La revisión sistemática y el metaanálisis mencionados anteriormente arrojaron una razón de probabilidades de 16,4 (IC del 95 % = 9,3-28,8) para un resultado anómalo, y de 0,06 (IC del 95 % = 0,03-0,14) para un resultado normal¹⁷⁹. También puede usarse una prueba de supresión de 2 días con una dosis baja de dexametasona (0,5 mg de dexametasona cada 6 h hasta completar 8 dosis, comenzando a las 9:00 a.m. del día 1, con medición del cortisol sérico 6 h después de la última dosis), aplicando el mismo criterio que para la inhibición normal (< 1,8 µg/dl). Sin embargo, la prueba de 2 días tiene menos precisión diagnóstica que la prueba que se realiza durante toda la noche, con una razón de probabilidades de 7,3 (IC del 95 % = 3,6-15,2) para un resultado anómalo, y 0,18 (IC del 95 % = 0,06-0,52) para un resultado normal¹⁷⁹. **Dada su simplicidad y facultad para**

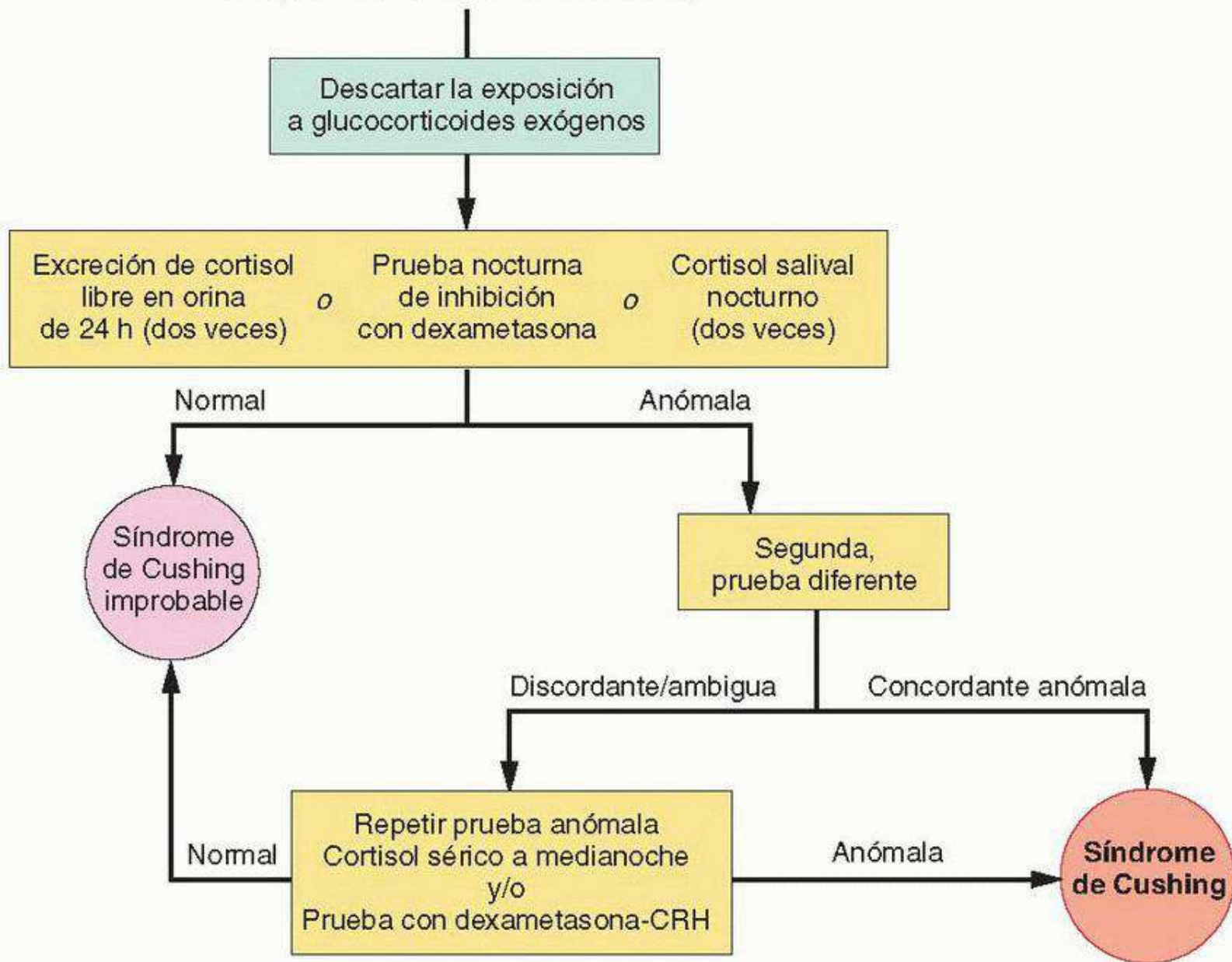
discriminar, la prueba nocturna de inhibición con dexametasona es la mejor prueba y la primera que se debe realizar cuando se sospecha la presencia del síndrome de Cushing en pacientes con hirsutismo. Dado que los estrógenos aumentan la concentración de la globulina fijadora de cortisol y que los análisis séricos miden el cortisol total, los resultados falsos positivos de la prueba nocturna con dexametasona son frecuentes en mujeres que usan anticonceptivos orales¹⁹². Por lo tanto, siempre que sea posible se deben interrumpir los medicamentos que contengan estrógenos durante las 6 semanas previas a la prueba o a una nueva prueba¹⁹³.

Si la primera prueba de cribado del síndrome de Cushing es normal, debe descartarse este síndrome, y no serán necesarias pruebas adicionales, salvo que la sospecha clínica (basada en la presentación clínica) sea sólida; también está indicada una nueva evaluación a los 6 meses si los síntomas o signos del síndrome de Cushing progresan. Si el resultado de la primera prueba es anómalo, debe realizarse una segunda prueba diferente. El diagnóstico de síndrome de Cushing se confirma cuando dos pruebas diferentes son inequívocamente anómalas. Las pacientes en las que los resultados son discordantes o ambiguos, requieren una evaluación adicional¹⁷⁸.

Cuando sea necesaria, la evaluación adicional debe comenzar por la repetición de la prueba anómala. La evaluación ampliada también debe incluir una medición de la concentración sérica de cortisol a medianoche o la prueba con dexametasona-CRH.

La ***concentración sérica de cortisol a medianoche*** tiene el mismo fundamento que la medición de la concentración del cortisol salival nocturno. Aunque la prueba es difícil de realizar, puede ser útil hacerla cuando la excreción de cortisol libre en orina de 24 h o la prueba nocturna de inhibición con dexametasona es normal pero la sospecha clínica de síndrome de Cushing es elevada. Una concentración sérica de cortisol a medianoche durante el sueño mayor de 1,8 µg/dl o un valor de cortisol a medianoche en estado de vigilia mayor de 7,5 µg/dl aumentan la probabilidad de síndrome de Cushing^{194,195}. Por el contrario, cuando la sospecha de síndrome de Cushing es escasa, como la que se tiene frente a una simple obesidad, pero la excreción de cortisol libre en orina de 24 h o la prueba nocturna de inhibición con dexametasona está ligeramente alterada, una concentración sérica de cortisol a medianoche durante el sueño menor de 1,8 µg/dl o un valor en estado de vigilia menor de 7,5 µg/dl excluyen definitivamente la presencia del síndrome de Cushing¹⁹⁵. La prueba tiene una utilidad similar en los pacientes tratados con anticonvulsivos, que pueden acelerar el metabolismo de la dexametasona, lo que da lugar a un resultado falso positivo en la prueba nocturna de inhibición con dexametasona¹⁹⁶.

Sospecha de síndrome de Cushing



Herramientas de imágenes

La **prueba dexametasona-CRH** ayuda a diferenciar a los pacientes con síndrome de Cushing de aquellos en los que el hipercortisolismo se relaciona con estrés físico o psicológico o con depresión (seudosíndrome de Cushing)¹⁸². La prueba se realiza administrando 0,5 mg de dexametasona cada 6 h durante 2 días hasta completar un total de 8 dosis, y CRH (1 µg/kg, por vía i.v.) 2 h después de la última dosis de dexametasona y midiendo el cortisol sérico 15 min más tarde; en las pacientes con seudosíndrome de Cushing, los valores son, por lo general, menores de 1,4 µg/dl.

Determinación de la causa del síndrome de Cushing

Una vez que se ha establecido el diagnóstico del síndrome de Cushing, debe determinarse su causa. Las pruebas usadas para el diagnóstico del síndrome de Cushing no pueden distinguir entre las causas hipofisaria, suprarrenal u otras causas del trastorno, porque las células corticotropas hipofisarias normales se comportan y responden en muchos aspectos de la misma manera que un adenoma corticotropo. **La evaluación necesaria para establecer la causa del síndrome de Cushing puede ser problemática y complicada, y es mejor dejarla a cargo de un endocrinólogo que tenga la experiencia y la formación necesarias.**

El primer paso en el proceso es medir la **concentración de ACTH en plasma**, para determinar si el hipercortisolismo depende de la ACTH (a causa de un tumor secretor de ACTH) o es independiente de la ACTH (a causa de una fuente suprarrenal primaria). La mejor prueba para ACTH es el análisis inmunoradiométrico de dos sitios¹⁹⁷. Aunque las concentraciones plasmáticas de ACTH por lo general tienen un ritmo circadiano (20-80 pg/ml a las 8:00 a.m., que disminuye a < 20 pg/ml a las 4:00 p.m. y a < 10 pg/ml dentro de la hora siguiente a la que el paciente habitualmente se duerme), la ACTH puede medirse en cualquier momento en pacientes con

hipercortisolismo porque el ritmo circadiano normal desaparece. Deben realizarse al menos dos mediciones. Valores menores de 5 pg/ml indican que la enfermedad es independiente de la ACTH¹⁹⁸, y valores mayores de 20 pg/ml indican enfermedad dependiente de la ACTH. Los valores intermedios son menos fáciles de interpretar, pero en general están asociados con la enfermedad dependiente de la ACTH; en esos casos poco frecuentes, una prueba de estimulación con CRH puede ayudar a conducir la evaluación en la dirección correcta.

La **prueba de estimulación con CRH** (que se describe a continuación) se basa en el hecho de que las concentraciones plasmática de ACTH y sérica de cortisol aumentan rápidamente tras la estimulación con CRH en la mayoría de los pacientes con un adenoma hipofisario secretor de ACTH, pero no en los que presentan una fuente suprarrenal primaria, porque la secreción de ACTH hipofisaria está inhibida¹⁹⁹⁻²⁰³. Por lo tanto, una respuesta de la ACTH a la estimulación con CRH indica que el síndrome de Cushing depende de la ACTH, y la falta de respuesta indica que la enfermedad es independiente de la ACTH^{129,130,204}.

Síndrome de Cushing independiente de la ACTH

En las pacientes con síndrome de Cushing independiente de la ACTH, el siguiente paso para el diagnóstico es la obtención de imágenes mediante **tomografía computarizada con cortes finos** de las glándulas suprarrenales, con la que se pretende identificar una masa suprarrenal. Si las imágenes muestran un adenoma suprarrenal unilateral, no es necesaria la realización de más pruebas. Los hallazgos que sugieren un posible carcinoma requieren una evaluación adicional para establecer el estadio del presunto tumor maligno. El hallazgo de enfermedad bilateral también requiere una evaluación adicional para determinar si las masas bilaterales son funcionales o si una de ellas es un incidentaloma no funcional, o para distinguir entre las diversas causas de hiperplasia suprarrenal bilateral, como la estimulación suprarrenal a largo plazo por parte de la hipófisis o por fuentes ectópicas de ACTH y formas poco frecuentes de enfermedad macro y micronodular independientes de la ACTH^{129,130}.

Por lo general, los adenomas suprarrenales son más pequeños (< 4 cm de diámetro) que los carcinomas y suelen tener valores bajos de atenuación en la TC sin realce. La presencia de márgenes irregulares, necrosis, hemorragia o calcificación sugiere un carcinoma¹²⁷. Si es necesario, se puede obtener más información que ayude a definir la naturaleza de una lesión expansiva suprarrenal mediante resonancia magnética, mediante la obtención de imágenes funcionales nucleares con gammagrafía usando un marcador análogo del colesterol (¹³¹I-6-yodometil-norcolesterol)¹²⁸ o con tomografía por emisión de positrones. Mientras que los adenomas secretores de cortisol más benignos producen relativamente poca cantidad de andrógenos, la mayoría de los tumores suprarrenales secretores de andrógenos son malignos^{125,126}.

Síndrome de Cushing dependiente de la ACTH

En las pacientes con síndrome de Cushing dependiente de la ACTH, la evaluación está dirigida a identificar la fuente de secreción de ACTH. Con diferencia, la mayoría de estas pacientes tendrán un adenoma hipofisario corticotropo (enfermedad de Cushing). Los tumores ectópicos secretores de ACTH o secretores de CRH son poco frecuentes.

La **prueba de estimulación con CRH** ayuda a distinguir las fuentes de ACTH hipofisarias de las ectópicas, y por la misma razón ayuda a distinguir el síndrome de Cushing dependiente de la ACTH del independiente de la misma en las mujeres con concentraciones plasmáticas de ACTH dudosas. En la mayoría de las pacientes con adenoma hipofisario secretor de ACTH, las concentraciones de ACTH y cortisol aumentan rápidamente después de la estimulación con CRH, pero no en las pacientes con fuentes ectópicas de ACTH, porque se inhibe la secreción hipofisaria de ACTH¹⁹⁹⁻²⁰³. Después de un período de ayuno de 4 h o más, se obtienen muestras de sangre 15 min e inmediatamente antes de administrar una inyección intravenosa de CRH sintética ovina o humana (1 µg/kg o una dosis total de 100 µg), y cada 15 min durante los 60 min posteriores a la inyección; en las muestras se miden las concentraciones de ACTH y cortisol^{200,205}. No existen criterios uniformes establecidos para la interpretación de la prueba de estimulación con CRH en pacientes con síndrome de Cushing. En varios estudios, un aumento del 35-50 % de la ACTH y un aumento del 20-50 % del cortisol con respecto a las concentraciones basales excluyó a todos los pacientes con secreción ectópica de ACTH e identificó correctamente a más del 90 % de los pacientes con la enfermedad de Cushing^{199,200,203}. En un 8 % a un 10 % de los pacientes con enfermedad de Cushing, las concentraciones de ACTH no aumentaron apreciablemente en respuesta al CRH²⁰⁶.

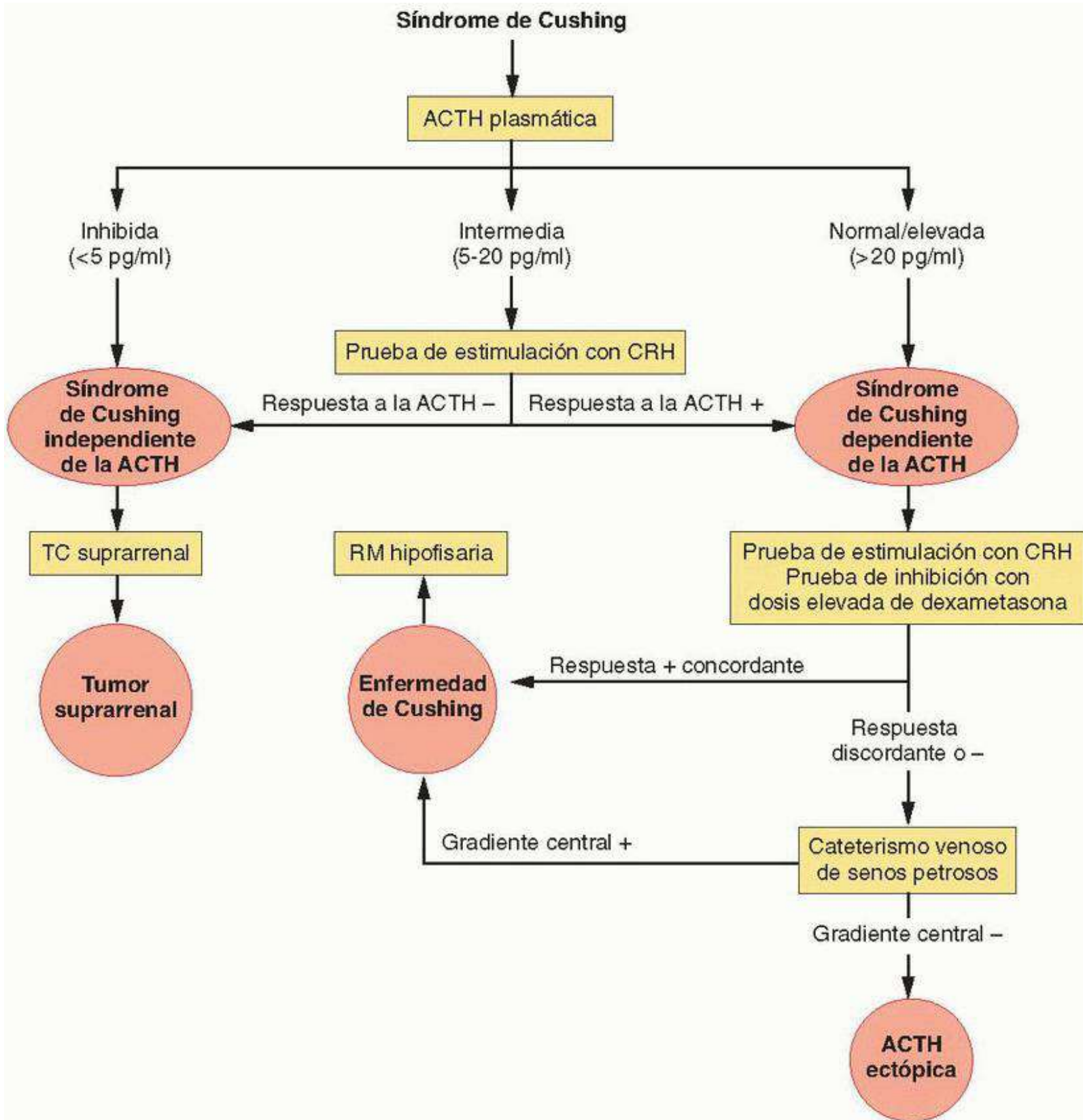
La **prueba de inhibición con dosis elevadas de dexametasona** también ayuda a distinguir las fuentes de ACTH hipofisarias de las ectópicas. La prueba se basa en el hecho de que los adenomas hipofisarios secretores de ACTH son sólo relativamente resistentes a la retroalimentación negativa de los glucocorticoides; las dosis bajas de dexametasona no inhiben su secreción de ACTH, pero las dosis elevadas suelen hacerlo²⁰⁷. Por el contrario, las fuentes ectópicas de ACTH son completamente resistentes a la inhibición por los glucocorticoides porque no están controladas por mecanismos de retroalimentación inhibidores²⁰⁸. La prueba nocturna de inhibición con dosis elevadas de dexametasona es más fácil de realizar que la prueba habitual de 2 días (2 mg cada 6 h hasta completar 8 dosis), y tiene

una sensibilidad y especificidad comparables²⁰⁹. La prueba se lleva a cabo administrando 8 mg de dexametasona entre las 11:00 p.m. y la medianoche, y midiendo la concentración sérica de cortisol a las 8:00 a.m. del día siguiente; la concentración de cortisol es menor de 5 µg/dl en la mayoría, pero no en todos, los pacientes con un adenoma hipofisario secretor de ACTH (enfermedad de Cushing)²¹⁰. Por otro lado, el cortisol sérico en la mañana de los días previos y posteriores al tratamiento con dexametasona se puede comparar, y una inhibición del 50 % o mayor indica la presencia de la enfermedad de Cushing^{209,211,212}.

Combinados, los resultados obtenidos con las pruebas de estimulación con CRH y de inhibición con dosis elevadas de dexametasona señalan la fuente de ACTH en la mayoría de los pacientes con síndrome de Cushing dependiente de la ACTH. En los casos de concentraciones de cortisol inhibidas por una dosis alta de dexametasona (prueba positiva) y estimuladas por la CRH (prueba positiva) casi con seguridad presentan un adenoma hipofisario secretor de ACTH^{213,214}. Las pacientes con resultados de las pruebas discordantes o negativos continúan teniendo una probabilidad mayor de sufrir enfermedad de Cushing que secreción ectópica de ACTH, pero son necesarias pruebas adicionales para establecer la fuente de ACTH.

El **cateterismo venoso de los senos petrosos** es la forma más directa de demostrar la presencia o ausencia de una secreción hipofisaria excesiva de ACTH, al comparar las concentraciones de ACTH en los senos venosos petrosos (que drenan la hipófisis a través del seno cavernoso) con las concentraciones presentes en la sangre periférica.²¹⁵⁻²¹⁷ Las muestras de sangre se obtienen de los senos petrosos y de una vena periférica antes y dentro de los 10 min posteriores a la administración de CRH. Una concentración de ACTH en la muestra venosa de los senos petrosos que sea dos veces mayor o más que la concentración venosa periférica, o tres veces mayor o más después de la estimulación con CRH, distingue las fuentes de ACTH hipofisarias de las ectópicas, con pocas excepciones^{206,218-220}. Algunos han documentado que un gradiente de concentración de ACTH entre los dos senos petrosos de 1,4 o mayor puede predecir la localización del adenoma hipofisario²⁰⁶, pero otros han hallado que la medición no es fiable^{221,222}. El cateterismo venoso de los senos petrosos también tiene posibles riesgos importantes, como accidentes cerebrovasculares, parálisis de los pares craneales, embolia pulmonar, trombosis venosas profundas y hematomas. Por lo tanto, el procedimiento es difícil de justificar sólo con el objetivo de localizar un tumor.

La **RM hipofisaria** (con y sin contraste con gadolinio) es más sensible que la TC para la detección de adenomas corticótrofos, pero aun así identifica sólo aproximadamente la mitad de dichos tumores²²³. El protocolo para la obtención de imágenes (campo de visión y valor del tiempo de repetición/tiempo de eco) se debe optimizar para la detección de adenomas corticótrofos²²⁴. Cuando los resultados obtenidos con la estimulación con CRH y la prueba de inhibición con una dosis alta de dexametasona respaldan el diagnóstico de enfermedad de Cushing y las imágenes muestran la presencia de un tumor evidente (> 6 mm), no es necesaria una evaluación adicional. Cuando los resultados de las pruebas endocrinas son discordantes o negativos, suele ser necesario el cateterismo venoso de los senos petrosos para aislar la fuente de ACTH, aunque es prudente obtener previamente imágenes de la hipófisis para excluir un tumor evidente y evitar la toma innecesaria de muestras de los senos petrosos y los riesgos de este procedimiento.



Herramientas de imágenes

RESUMEN — Puntos y recomendaciones esenciales para la evaluación del hirsutismo:

1. Se recomiendan las pruebas analíticas en las mujeres con hirsutismo moderado o grave, o hirsutismo que aparece repentinamente, progresa con rapidez, o está asociado a síntomas o signos de virilización. Las pruebas analíticas sistemáticas en las mujeres con hirsutismo leve no son necesarias.
2. La concentración sérica de testosterona total es la mejor evaluación general de la producción de andrógenos y es la única hormona que debe medirse en la mayoría de las mujeres con hirsutismo que merecen una evaluación.

3. En las mujeres con una rápida progresión del hirsutismo, síntomas o signos de virilización, o una concentración sérica de testosterona de 150 ng/dl o mayor, debe sospecharse y descartarse la presencia de un tumor secretor de andrógenos. No obstante, la mayoría de dichas pacientes no tendrán un tumor.

4. Debe sospecharse y descartarse la presencia de hiperplasia suprarrenal congénita no clásica en pacientes con aparición temprana de hirsutismo (premenarquia o perimenarquia, incluso en aquellas con adrenarquia prematura), en las mujeres con antecedentes familiares del trastorno, en las que pertenecen a grupos étnicos de alto riesgo (hispanas, mediterráneas, eslavas o con herencia judía askenazí).

5. Debe sospecharse y descartarse un síndrome de Cushing en las mujeres con síntomas y signos de hipercortisolismo.

Los tumores ectópicos secretores de ACTH pueden ser difíciles de localizar. La realización de una TC o una RM de tórax es el primer paso, porque es en esta zona donde se encuentra la mayoría de dichos tumores (p. ej., tumores carcinoides bronquiales)²²⁵. Otros se pueden detectar con tomografía por emisión de positrones o mediante gammagrafía usando ¹¹¹In-pentetrotida (un análogo de la octreotida) porque, como otros tumores neuroendocrinos, los tumores secretores de ACTH tienen receptores de la somatostatina en la superficie celular^{226,227}.

Volver al principio

Tratamiento del hirsutismo

El tratamiento del hirsutismo debe ir dirigido a su etiología, cuando sea posible, pero también debe considerarse el grado en que la paciente lo ve como un problema, así como sus objetivos terapéuticos y reproductores. Aunque las pruebas analíticas sólo se recomiendan en las mujeres con hirsutismo moderado o grave, el tratamiento debe tenerse en cuenta para todas las mujeres a las que les preocupa su hirsutismo; muchas con hirsutismo leve están preocupadas o incómodas con el crecimiento del vello y buscan tratamiento⁷².

Aunque el hirsutismo puede tratarse con medidas estéticas como el afeitado, la depilación, la depilación con cera y productos depilatorios, la mayoría de las mujeres con este problema tienen una mayor producción de andrógenos, y el vello vuelve a crecer si sólo se lo elimina; de hecho, la mayoría utiliza uno o más de esos métodos. En consecuencia, casi todas las que solicitan tratamiento para el hirsutismo necesitan tratamiento farmacológico.

La gravedad del hirsutismo debe definirse antes de que comience el tratamiento para proporcionar los medios para evaluar la respuesta; los métodos y la frecuencia con que se elimina el vello proporcionan la evaluación más práctica e importante desde el punto de vista clínico. ***Las mediciones seriadas de las concentraciones séricas de andrógenos durante el tratamiento no son necesarias ni útiles, pero las evaluaciones repetidas están indicadas cuando el hirsutismo aumenta a pesar del tratamiento.***

Antes de empezar el tratamiento, también es importante fomentar expectativas razonables sobre su probable impacto. Puede esperarse un crecimiento más lento de vello más fino y claro, y evitarse el crecimiento de nuevo vello terminal; no puede obtenerse una interrupción completa del crecimiento de vello ni su eliminación.

Puede no producirse una reducción significativa del crecimiento del vello durante un intervalo de hasta 6 meses, que es aproximadamente la semivida del ciclo de crecimiento del folículo piloso. Transcurridos 6 meses, si la paciente considera que la respuesta es inadecuada, puede considerarse un cambio de dosis, de fármaco o la adición de un segundo fármaco. En general, el tratamiento debe continuarse indefinidamente porque el problema pocas veces desaparece y casi siempre vuelve cuando se interrumpe el tratamiento²²⁸. Las pacientes que planean intentar un embarazo son la lógica excepción, porque la mayoría de los tratamientos evitan el embarazo o están contraindicados durante la gestación a causa de los riesgos de los efectos adversos sobre el desarrollo sexual de un feto de sexo masculino.

Los tratamientos para el hirsutismo van dirigidos a reducir la producción, aumentar la unión o bloquear la acción de los andrógenos, y los anticonceptivos con estrógenos y progestágenos y los antiandrógenos son las principales armas del arsenal terapéutico. Es importante remarcar que incluso las mujeres con hirsutismo idiopático relacionado con un aumento de sensibilidad del órgano diana a los andrógenos pueden beneficiarse con los tratamientos para disminuir las concentraciones de andrógenos libres o activos, o con el bloqueo de los receptores de andrógenos²²⁹; la respuesta clínica se relaciona con las concentraciones circulantes de 3 α -glucurónido de androstanodiol (el metabolito periférico de la dihidrotestosterona), respaldando el aumento de la actividad periférica de la 5 α -reductasa como causa del hirsutismo idiopático²³⁰.

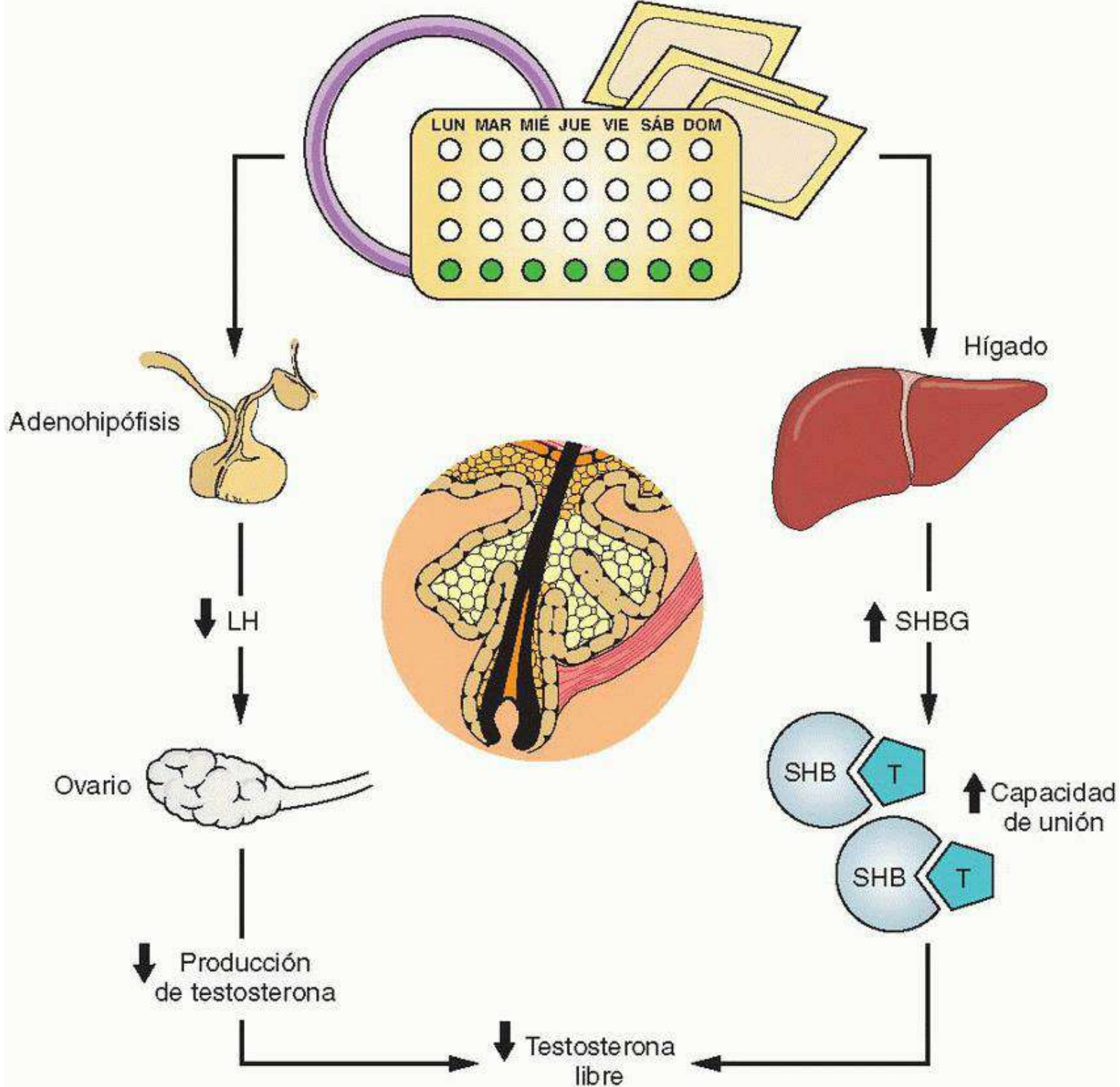
Anticonceptivos con estrógenos y progestágenos

Los anticonceptivos con estrógenos y progestágenos tienen algunos efectos complementarios no anticonceptivos que los hacen un tratamiento lógico y eficaz para el hirsutismo.

- La producción de andrógenos en las mujeres hirsutas suele ser un proceso dependiente de la LH. Los anticonceptivos con estrógenos y progestágenos inhiben la secreción hipofisaria de LH y, por lo tanto, también inhiben la producción ovárica de andrógenos²³¹⁻²³⁴.
- La elevada concentración de estrógenos en los anticonceptivos mixtos estimula la producción hepática de SHBG, por lo que aumenta la capacidad de unión con los andrógenos circulantes y disminuye la cantidad de andrógenos libres o activos²³⁴⁻²³⁶.
- Directa o indirectamente, los anticonceptivos con estrógenos y progestágenos pueden disminuir la secreción suprarrenal de DHEAS²³⁷⁻²⁴⁰.
- Los progestágenos anticonceptivos inhiben la actividad de la 5 α -reductasa en la piel²⁴¹, lo que disminuye la producción de dihidrotestosterona, el andrógeno nuclear más importante en los folículos pilosos y en las glándulas sebáceas.

La gran mayoría de los beneficios que produce el tratamiento con anticonceptivos mixtos deriva de la primera de las dos acciones. Además de estos efectos específicos sobre la producción de andrógenos, su unión y metabolismo, los anticonceptivos mixtos tienen otros efectos que suelen ser igualmente importantes en el tratamiento clínico de las mujeres con hirsutismo. La mayoría de los casos de hirsutismo se deben a anovulación crónica, que frecuentemente causa irregularidades menstruales y episodios de hemorragia disfuncional, y también predispone a patrones anómalos del crecimiento endometrial. El tratamiento con anticonceptivos con estrógenos y progestágenos induce menstruaciones regulares y predecibles, y atenúa el crecimiento del endometrio, eliminando de este modo el riesgo de presentar hiperplasia endometrial y neoplasias.

Los actuales anticonceptivos orales contienen etinilestradiol, en dosis que oscilan entre 20 μ g y 50 μ g diarios, y uno de diversos progestágenos. ***Todos los anticonceptivos orales en dosis bajas (con 20-35 μ g de etinilestradiol) tienen una eficacia similar en el tratamiento del acné y el hirsutismo.*** Aunque los estrógenos inducen un aumento de las concentraciones séricas de SHBG dependiente de la dosis^{234,236}, las píldoras con dosis menores y mayores disminuyen las concentraciones de testosterona libre en un grado similar^{242,243}. Del mismo modo, aunque los progestágenos anticonceptivos tienen una acción variable sobre las concentraciones de SHBG, no hay diferencias detectables en cuanto a su eficacia clínica general²⁴²⁻²⁴⁶. La drospirenona, un derivado de la espironolactona, tiene algunas propiedades intrínsecas antiandrogénicas^{247,248}, pero la dosis (3 mg) es demasiado pequeña (equivalente a un 25 mg de espironolactona)⁸⁵ para tener algún efecto más importante que el de otros anticonceptivos orales²⁴⁹.



Herramientas de imágenes

El parche anticonceptivo transdérmico (que proporciona 20 µg de etinilestradiol y 150 µg de norelgestromina diarios) y el anillo anticonceptivo vaginal (libera 15 µg de etinilestradiol y 120 µg de etonogestrel diarios) también se pueden usar para el tratamiento del hirsutismo, aunque son limitados los datos sobre sus efectos sobre los andrógenos. La concentración media de etinilestradiol circulante en las pacientes que utilizan parches es aproximadamente un 60 % mayor que en las mujeres que utilizan un anticonceptivo oral que contenga 35 µg de etinilestradiol, lo que produce un aumento mayor de SHBG, aunque la disminución total de las concentraciones de andrógenos no es diferente²⁵⁰.

En las pacientes con contraindicaciones para el uso de anticonceptivos con estrógenos y progestágenos, una alternativa es el tratamiento con acetato de medroxiprogesterona (150 mg por vía i.m. cada 3 meses, o 10 mg a 20 mg diarios por vía oral). Aunque los progestágenos inhiben la secreción de gonadotropinas en un grado menor que los tratamientos con estrógenos y progestágenos, la inhibición de la LH sigue siendo suficiente para causar una disminución significativa de la producción de andrógenos ováricos. Además, la eliminación de la

testosterona aumenta durante el tratamiento con acetato de medroxiprogesterona²⁵¹, a causa de la inducción de la actividad de enzimas hepáticas. Aunque las concentraciones de SHBG están disminuidas durante el tratamiento, la reducción de la producción de andrógenos es tan grande que las concentraciones de testosterona libre se mantienen bajas²⁵².

Subjetivamente, durante el tratamiento con anticonceptivos orales^{231-234,253}, del 60 % al 100 % de las mujeres comunican mejorías en su hirsutismo, lo que concuerda con las observaciones realizadas en estudios en los que se usaron mediciones objetivas del hirsutismo^{234,236,253-255}. Los anticonceptivos orales poseen una eficacia similar para mejorar el acné y la seborrea^{256,257}. La mejoría clínica refleja la disminución de los andrógenos libres o activos durante el tratamiento: disminuye o se interrumpe el crecimiento de nuevo vello terminal, el vello terminal ya presente crece más lentamente y produce vello más fino, y el acné mejora gradualmente o desaparece. ***El tratamiento hormonal debe continuarse durante al menos 6 meses antes de juzgar su eficacia.*** Mientras tanto, la paciente puede continuar usando su método preferido para eliminar el vello (p. ej., afeitado, la depilación, depilación con cera). Transcurridos 1 a 2 años, o cuando el objetivo es el embarazo, el tratamiento puede interrumpirse y mantener a la paciente en observación hasta la recuperación de los ciclos ovulatorios, aunque la mayoría presentará de nuevo anovulación crónica. ***La eliminación permanente del vello mediante electrólisis o con láser (se comenta a continuación) puede ser necesaria como último recurso, al menos en algunas pacientes, pero es mejor posponerla hasta que la inhibición hormonal haya alcanzado su máximo beneficio.***

Aunque los resultados de algunos estudios han sugerido que el tratamiento con anticonceptivos orales puede causar un aumento moderado de la resistencia a la insulina en pacientes con PO²⁵⁸⁻²⁶⁰, en la mayoría no se observaron cambios importantes²⁶¹⁻²⁶⁷. El tratamiento con dosis bajas de anticonceptivos orales no afecta negativamente a los marcadores lipídicos y bioquímicos de enfermedad cardiovascular, retinopatía o nefropatía en las mujeres con diabetes insulino dependiente²⁶⁸⁻²⁷¹, y tiene muy poco efecto sobre la tolerancia a la glucosa, incluso en las mujeres obesas con grave resistencia a la insulina²⁶¹. En un estudio a largo plazo (6 a 18 años de seguimiento) de mujeres con PO, los parámetros metabólicos (peso corporal, tolerancia a la glucosa, insulina y concentraciones de lipoproteínas de alta densidad y colesterol) mejoraron en las que usaban anticonceptivos orales y empeoraron en las que no los usaban²⁷². Consideradas en conjunto, estas observaciones respaldan la seguridad del tratamiento con anticonceptivos orales en mujeres con PO y resistencia a la insulina. También hay que señalar que, en un estudio en el que participaron 5 mujeres con el síndrome HAIR-AN, cuatro de ellas presentaron una disminución de las concentraciones séricas de andrógenos hasta el intervalo normal durante el tratamiento combinado con anticonceptivos orales y espironolactona²⁷³.

Antiandrógenos

Los antiandrógenos constituyen un tratamiento eficaz para el hirsutismo, pero es mejor utilizarlos en combinación con anticonceptivos orales o con otro método anticonceptivo de gran eficacia, porque existe la posibilidad de que afecten al desarrollo sexual de fetos de sexo masculino si la paciente concibe durante el tratamiento. Durante el tratamiento con antiandrógenos, a las pacientes con contraindicaciones para recibir anticonceptivos orales se les debe proporcionar un método alternativo de anticoncepción fiable (p. ej., un dispositivo intrauterino). El tratamiento combinado con anticonceptivos orales y antiandrógenos también es una opción lógica para las pacientes que no responden adecuadamente a los anticonceptivos orales administrados solos.

Espironolactona

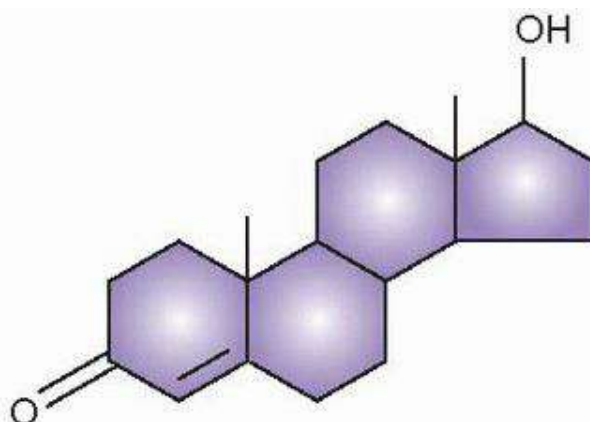
La espironolactona es un antagonista de la aldosterona que tiene una estructura similar a la de los progestágenos. El fármaco también actúa como un antagonista de los receptores de andrógenos al competir con la dihidrotestosterona por los receptores de andrógenos y, en mayor o menor medida, también inhibe la síntesis de andrógenos ováricos y suprarrenales²⁷⁴. Aunque las concentraciones séricas de androstenodiona disminuyen, las de DHEA, DHEAS y cortisol no cambian significativamente durante el tratamiento con espironolactona.

Los efectos de la espironolactona dependen de la dosis y se logran los mejores resultados con dosis de 50 mg a 100 mg dos veces al día²⁷⁵⁻²⁷⁸. En dos estudios clínicos en los que se comparó la espironolactona (100 mg diarios) con placebo, el tratamiento activo produjo una mejoría subjetiva del hirsutismo significativamente mayor^{279,280}. Como con todos los tratamientos para el hirsutismo, los efectos máximos se observaron sólo después de transcurridos unos 6 meses de tratamiento. Los efectos secundarios son relativamente escasos, como diuresis durante los primeros días de tratamiento y ocasionales quejas por cansancio y hemorragia uterina disfuncional. Aunque el fármaco puede causar hiperpotasemia, el efecto es poco frecuente y no es necesario el control de las concentraciones de potasio en las mujeres con una función renal normal.

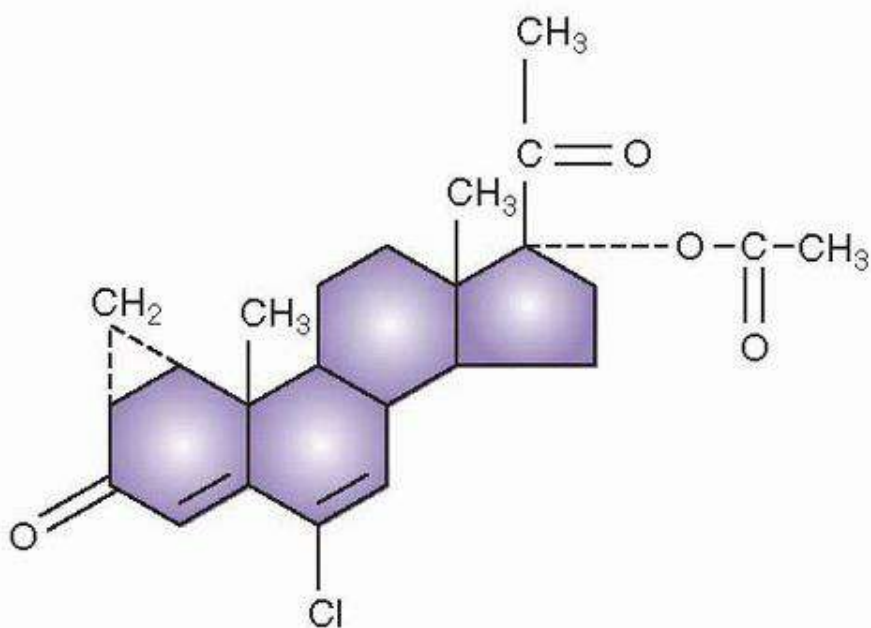
La acción de la espironolactona, consistente en el bloqueo de los receptores androgénicos periféricos, complementa muy bien la de los anticonceptivos orales y puede, por lo tanto, ofrecer beneficios adicionales para las mujeres que no logran resultados adecuados sólo con los anticonceptivos orales. Sin embargo, los resultados logrados con el tratamiento combinado no son muy diferentes²⁸¹⁻²⁸³.

Acetato de ciproterona

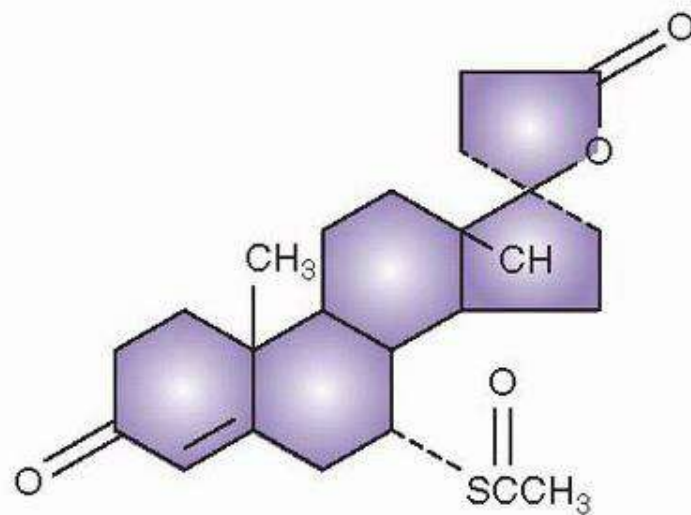
La ciproterona es un derivado de la 17 α -hidroxiprogesterona que tiene una potente actividad progestágena que inhibe la secreción de gonadotropinas, pero también actúa como antagonista competitivo de los receptores de andrógenos e inhibe las enzimas que participan en la síntesis de andrógenos, como la espironolactona. El acetato de ciproterona es el progestágeno que se encuentra en el anticonceptivo oral combinado de estrógenos y progestágenos llamado «Diane» (2 mg de acetato de ciproterona y 50 μ g de etinilestradiol), que se utiliza en numerosas partes del mundo, pero que no se encuentra disponible en Estados Unidos; «Dianette» y «Diane 35» contienen 2 mg de acetato de ciproterona y 35 μ g de etinilestradiol. El fármaco también se ha usado en dosis más elevadas (12,5-100 mg), solo o en combinación con estrógenos^{284,285}. Una revisión sistemática que incluyó datos de 9 estudios clínicos concluyó que el tratamiento combinado con acetato de ciproterona y etinilestradiol es más eficaz que el placebo, y que con él se consiguen resultados comparables a los que se obtienen con anticonceptivos orales, espironolactona y otros tratamientos²⁸⁶. Los efectos secundarios más frecuentes asociados al tratamiento con ciproterona son: cansancio, edema, pérdida de libido, aumento de peso y mastalgia.



Testosterona



Acetato de ciproterona

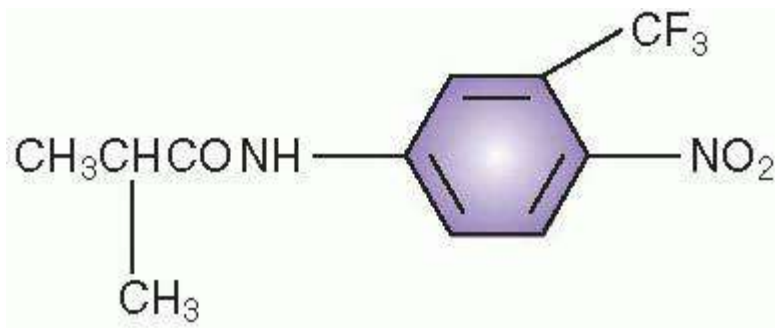


Espironolactona

Herramientas de imágenes

Flutamida

La flutamida es un antagonista no esteroideo de los receptores de andrógenos que se usa principalmente para el tratamiento del cáncer de próstata. El fármaco (250-750 mg diarios) inhibe el crecimiento del vello directamente y es tan eficaz como la espironolactona^{255,280,283,287,288}, pero el mayor coste y la posibilidad de que cause hepatotoxicidad grave lo hacen, por comparación, una opción terapéutica no atractiva^{289,290}.

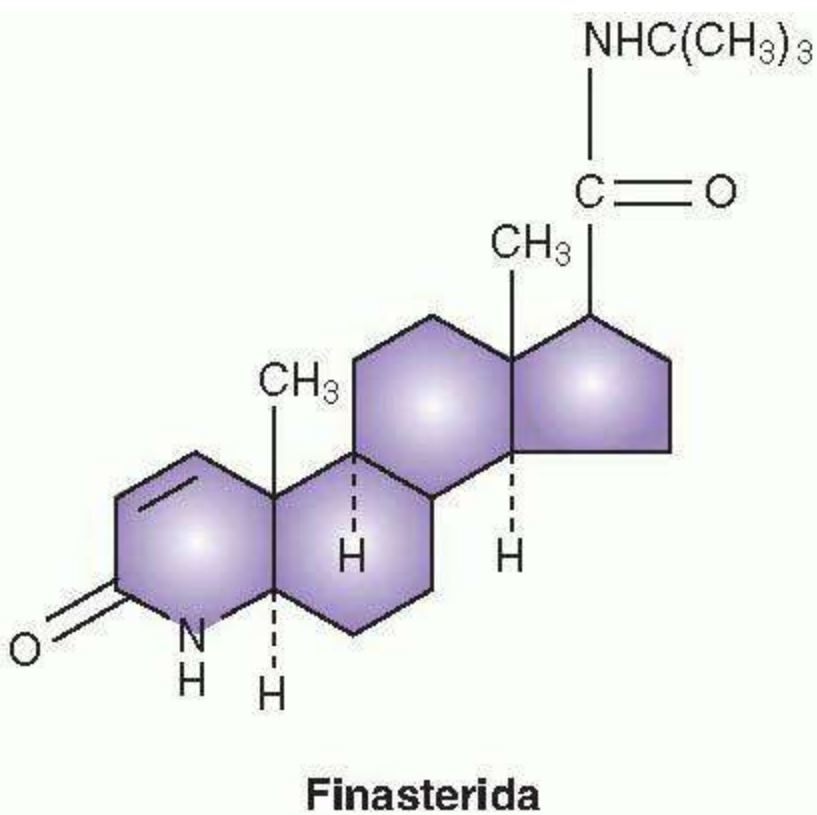


Flutamida

Herramientas de imágenes

Finasterida

La finasterida inhibe la 5 α -reductasa y, por lo tanto, bloquea la conversión de testosterona en DHT. La enzima tiene dos formas, la de tipo 1 presente principalmente en la piel y la de tipo 2 que predomina en los tejidos reproductores²⁹¹. Aunque la finasterida inhibe a la enzima de tipo 1 sólo en cierta medida, datos obtenidos en estudios clínicos indican que su eficacia es comparable a la de la espironolactona y la flutamida^{280,283,292}. Dado que el desarrollo de los genitales masculinos externos requiere la acción de la DHT, los riesgos accidentales del tratamiento con finasterida durante el embarazo constituyen una especial preocupación, por lo que este fármaco no debe usarse sin un método anticonceptivo muy eficaz.



Herramientas de imágenes

Fármacos sensibilizantes a la acción de la insulina

Teniendo en cuenta que la PO es la causa más frecuente de hirsutismo y que la resistencia a la insulina es una característica habitual del trastorno, los fármacos sensibilizantes a la insulina ofrecen otra forma potencialmente útil para el tratamiento del hirsutismo^{85,293}. En realidad, el tratamiento con metformina y tiazolidindionas (rosiglitazona, pioglitazona) disminuye las concentraciones de insulina y andrógenos circulantes en las pacientes con PO²⁹⁴⁻³⁰¹. Sin embargo, a partir de una revisión sistemática y un metaanálisis recientes que incluyeron 9 estudios controlados con placebo, se concluyó que los fármacos sensibilizantes a la acción de la insulina no ofrecen importantes beneficios para el tratamiento del hirsutismo¹⁶². Por consiguiente, las directrices proporcionadas por la Endocrine Society se oponen a su uso para el tratamiento de esa afección⁸⁵

Otros tratamientos

El tratamiento médico principal para el hirsutismo ha sido, y continúa siendo, los anticonceptivos con estrógenos y progestágenos, con la adición de un antiandrógeno al cabo de unos 6 meses si el resultado estético deseado todavía no se ha logrado. Cuando el tratamiento convencional está contraindicado o se demuestra que no es adecuado, pueden tomarse en consideración otros tratamientos.

Agonistas de la gonadoliberina

En las mujeres con hiperandrogenismo grave que no responden o que no pueden tolerar el tratamiento con anticonceptivos con estrógenos y progestágenos, y antiandrógenos, deberá considerarse el tratamiento con agonistas de la GnRH. No se recomienda el uso habitual de agonistas de la GnRH (p. ej., leuprolida, nafarelina, goserelina), principalmente porque inducen un hipoestrogenismo grave, pero también porque son más costosos e incómodos de usar⁸⁵.

Durante el tratamiento con agonistas de la GnRH, las concentraciones séricas de andrógenos disminuyen espectacularmente, por lo general hasta niveles próximos a los observados con la castración en tan sólo un mes³⁰²⁻³⁰⁵. La adición de estrógenos al tratamiento con agonistas de la GnRH para eliminar los síntomas de la deficiencia de estrógenos y evitar la pérdida ósea no disminuye su eficacia e incluso puede aumentarla. Puede utilizarse un tratamiento con estrógenos (p. ej., 0,3-0,625 mg diarios de estrógenos conjugados, o su equivalente) y progestágenos (p. ej., 5-10 mg de medroxiprogesterona) cíclico o continuo, o un anticonceptivo con estrógenos y progestágenos. El tratamiento combinado disminuye las concentraciones de testosterona libre a concentraciones menores que el tratamiento con sólo GnRH, debido al beneficio adicional producido por las mayores concentraciones de SHBG inducidas por los estrógenos³⁰⁶⁻³⁰⁹. **No obstante, el tratamiento combinado con un agonista de la GnRH y anticonceptivos orales no es más eficaz que el tratamiento con sólo un agonista de la GnRH, y algo menos eficaz que el tratamiento combinado con anticonceptivos**

*orales y antiandrógenos*³¹⁰.

La eficacia del tratamiento con agonistas de la GnRH se relaciona directamente con la inhibición de la producción de andrógenos ováricos dependientes de la LH. En las mujeres obesas puede no alcanzarse la inhibición adecuada, como lo sugiere la ausencia de los síntomas esperados de deficiencia de estrógenos. Cuando se sospecha, la posibilidad puede confirmarse midiendo la concentración sérica de estradiol. Si los resultados sugieren una inhibición inadecuada, debe aumentarse la dosis del tratamiento con agonistas de la GnRH.

El tratamiento con agonistas de la GnRH debe ser un tratamiento eficaz para las mujeres con hipertecosis ovárica que por lo general presentan hiperandrogenismo grave. No obstante, el efecto del tratamiento del hirsutismo puede ser menor del esperado, aunque se inhiba considerablemente la secreción de gonadotropinas, porque la mayoría también presenta una importante resistencia a la insulina y una hiperinsulinemia que regula su producción de andrógenos³¹¹.

Glucocorticoides

Los glucocorticoides se utilizan para inhibir la secreción endógena de ACTH en el tratamiento a largo plazo de mujeres con hiperplasia suprarrenal congénita clásica. También se han usado para el tratamiento del hirsutismo en las pacientes con la forma no clásica, de aparición tardía, del trastorno, pero con beneficios limitados. ***Aunque los glucocorticoides disminuyen eficazmente las concentraciones séricas de andrógenos suprarrenales en las mujeres con HSC no clásica, son menos eficaces que los anticonceptivos orales o los antiandrógenos para el tratamiento del hirsutismo***^{312,313}. En consecuencia, el tratamiento con glucocorticoides tiene incluso menos que ofrecer a las mujeres con otras causas de hirsutismo^{303,314,315}.

Clorhidrato de eflornitina

La crema de clorhidrato de eflornitina al 13,9 %, aplicada en forma tópica, es un inhibidor de la ornitina descarboxilasa, una enzima activa en las papilas dérmicas que es esencial para el crecimiento del vello; no es un producto depilatorio. En estudios clínicos, la aplicación dos veces al día produjo una mejoría notable en el crecimiento del vello facial en pocas semanas en la mayoría de los pacientes. Sin embargo, el medicamento debe usarse continuamente, porque si el tratamiento se interrumpe, el crecimiento del vello vuelve a presentar las características previas al tratamiento transcurridas aproximadamente 8 semanas³¹⁶. Cuando se utiliza junto con la eliminación del vello con láser, la eflornitina produce una respuesta más rápida que cuando sólo se utiliza el tratamiento con láser^{317,318}. El tratamiento con clorhidrato de eflornitina tópica tal vez se adapte mejor a las pacientes con hirsutismo facial leve como el que se presenta después de la menopausia.

Eliminación permanente del vello

La eliminación del vello mediante depilación, depilación con cera, afeitado o productos depilatorios es frecuente en mujeres con hirsutismo, pero el resultado logrado es sólo temporal. El vello depilado vuelve a aparecer aproximadamente a las 6 u 8 semanas. La depilación con cera, ya sea fundida («cera caliente») o líquida («cera fría») puede usarse para mayores superficies corporales, pero los resultados no son duraderos. Ambos métodos eliminan el vello completo, pero por lo general no lo hacen con la papila dérmica. Dado que el afeitado elimina el vello hasta un nivel que se encuentra sólo ligeramente por debajo de la piel, el resultado es muy poco duradero y la mayoría de las mujeres deben volver a afeitarse entre 1 y 3 días después. La electrólisis y la fotodepilación (tratamientos con láser y luz pulsada) están dirigidas a la eliminación permanente del vello.

Electrólisis

La electrólisis se ha utilizado como método para la eliminación permanente del vello durante más de 100 años³¹⁹. El método más antiguo, llamado electrólisis galvánica, usaba corriente aplicada directamente a una aguja fina insertada en el folículo piloso, lo que produce hidróxido de sodio a partir de la solución salina presente en los tejidos, que a su vez causa la destrucción química de la papila dérmica. Las modernas técnicas «termolíticas» usan corriente alterna de alta frecuencia que causa la destrucción térmica del folículo piloso, o una «combinación» de los dos métodos^{320,321}.

Aunque la electrólisis es un método eficaz para la eliminación «permanente» del vello³²², éste vuelve a crecer hasta en el 25 % de las mujeres alrededor de 6 meses después de la interrupción del tratamiento. En zonas sensibles, por lo general primero se aplican cremas anestésicas, porque la electrólisis puede ser dolorosa. La electrólisis también puede causar inflamación y eritema, y en algunas personas, cambios en la pigmentación y cicatrices.

Desgraciadamente, no existen normas establecidas para la práctica de la electrólisis, y en numerosas jurisdicciones no se requiere una capacitación formal antes de comenzar a practicarla. En manos experimentadas, la electrólisis puede producir resultados satisfactorios,

pero la calidad de la atención y los resultados pueden variar considerablemente.

Tratamientos con láser y luz pulsada

Los tratamientos de fotodepilación usan láser o luz pulsada intensa para destruir los folículos pilosos^{323,324}. Ambos métodos intentan alcanzar selectivamente el bulbo piloso usando longitudes de onda que absorbe específicamente la melanina, pero el pigmento presente en la epidermis también puede absorberlas. En consecuencia, estas técnicas se adaptan mejor a personas de piel blanca con cabello oscuro, en quienes la mayor parte de la energía será absorbida por la melanina del bulbo piloso; el riesgo de quemaduras y otras complicaciones, como cambios en la pigmentación a causa de la inflamación, aumenta con la cantidad de pigmento presente en la piel, aunque los avances tecnológicos están mejorando las opciones para los pacientes con piel más oscura³²⁵⁻³²⁷. Los tratamientos de fotodepilación pueden usarse para eliminar el vello de cualquier color pero, como era de esperar, son más eficaces en pacientes con vello negro o castaño que en pacientes pelirrojos o rubios.

La tasa de resultados satisfactorios con los tratamientos con láser y luz pulsada varían con la fase de crecimiento del vello, el color de la piel y el vello, la localización, el tipo de láser y la cantidad de tratamientos^{328,329}. La mayoría de las pacientes requieren, para lograr el resultado deseado, una serie de 4 a 6 tratamientos con intervalos de 4 a 6 semanas³²⁶, a los que deben seguir tratamientos de mantenimiento cada 6 a 12 meses para eliminar el vello que haya vuelto a crecer.

RESUMEN — Puntos y recomendaciones esenciales para el tratamiento del hirsutismo:

1. La respuesta a todos los tratamientos médicos para el hirsutismo es relativamente lenta, por lo general son necesarios 6 meses para lograr beneficios importantes, un tiempo que se corresponde aproximadamente con la duración del ciclo de vida del folículo piloso.
2. El primer tratamiento de elección para el hirsutismo son los anticonceptivos con dosis bajas de estrógenos y progestágenos.
3. En pacientes que presentan una respuesta inadecuada al tratamiento sólo con anticonceptivos con estrógenos y progestágenos, debe añadirse un antiandrógeno, siendo generalmente la espironolactona la mejor opción.
4. El uso de agonistas de la GnRH debe reservarse para las pacientes que no responden o no pueden tolerar tratamientos más tradicionales, y debe combinarse con tratamientos con esteroides sexuales adyuvantes, que evitan las consecuencias del hipogonadismo y no disminuyen la eficacia del tratamiento con agonistas de la GnRH.
5. La eliminación permanente del vello con tratamientos de electrólisis o fotodepilación (láser, luz pulsada), cuando sean necesarios, es mejor posponerla hasta que la inhibición hormonal haya producido los máximos beneficios.

Todas las referencias están disponibles en: <http://www.lwwes.com/fritzandsperoff>

Volver al principio

	1	2	3	4	5	6
7	8	9	10	11	12	13
14	15	16	17	18	19	20
21	22	23	24	25	26	27
28	29	30	31			

Herramientas de imágenes

Desde la antigüedad, la relación temporal entre la menstruación y las fases lunares inspiró distintos nombres para este acontecimiento, por ejemplo «el período». Ya en tiempos antiguos se conocía la regularidad con que se producía, aunque no se supiera cuál era su causa o su propósito. Los médicos de esa época consideraban que era un proceso de desintoxicación; a lo largo de la historia, los mitos y supersticiones relacionados con la menstruación han perpetuado las actitudes negativas hacia ella¹.

Los profesionales sanitarios están obligados a proporcionar y promover la educación sobre la menstruación y los temas que la rodean, empezando por educarse ellos mismos. Antes de poder impartir conocimientos a los pacientes, los médicos deben tener un profundo conocimiento de la fisiología de la reproducción, y también ser conscientes de la necesidad de presentar la información en un contexto positivo que impulse actitudes saludables hacia la función sexual y reproductora. El conocimiento informado de los procesos normales de la reproducción es un poderoso mecanismo para abordar los síntomas y trastornos de la menstruación.

Algunos trastornos menstruales, como la dismenorrea, pueden explicarse en un marco fisiológico que permite formar al paciente y además proporciona la base para el tratamiento adecuado. Desgraciadamente, hay otros trastornos como el síndrome premenstrual que aún no se conocen con certeza. En este capítulo consideraremos varios problemas médicos temporalmente asociados a la menstruación y, si se conoce, su fisiopatología.

Consideraciones sobre la menstruación y las mujeres menstruantes a través de la historia

Muchas páginas de la historia describen una amplia variedad de mitos relacionados con la menstruación y las mujeres menstruantes. En la antigüedad, era común la creencia de que estaban poseídas por un espíritu diabólico. El filósofo griego Aristóteles (384-322 a.C.), alumno de Platón y maestro de Alejandro el Grande, afirmó que una mujer menstruante podía quitar el brillo a un espejo con su mirada, y que la próxima persona que se mirara en él quedaría embrujada. Plinio, nacido en el año 23 d.C., consultó aproximadamente 2 000 libros disponibles de distintos autores médicos mientras escribía su tratado, *Historia Naturalis*, un recurso utilizado durante la alta Edad Media, del que existían más de 100 copias y cuyos 37 volúmenes todavía existen. Escribió ampliamente sobre la menstruación, entre otras cosas lo siguiente²:

El contacto con una mujer menstruante agría el mosto, las mieses que toca se vuelven estériles, los injertos mueren y los brotes de los huertos se consumen, caen los frutos de los árboles en los que moran, el filo del hierro y el brillo del marfil se opacan, las colmenas de abejas se mueren, incluso el bronce y el hierro se oxidan continuamente y un olor funesto corrompe el aire, y los perros que lo prueban se vuelven rabiosos y su mordedura infecta con un veneno incurable. Si una mujer se desnuda cuando está menstruando y camina en un campo de trigo, las orugas, los gusanos, los escarabajos y otras alimañas caen de las mazorcas de maíz. Todas las plantas se tornan amarillentas cuando una mujer menstruante orina cerca de ellas. Las abejas abandonan sus colmenas cuando están en contacto con ella, ya que tienen una especial aversión a los ladrones y las mujeres menstruantes, y una mirada de ellas es suficiente para matar todo un enjambre.

En los albores de la historia, el temor a la sangre dio origen a muchos tabúes. De forma casi universal, la mujer menstruante era separada del resto y no se le permitía tocar los alimentos. Muchos pueblos primitivos consideraban que no estaba limpia durante la menstruación, por lo que eran aisladas y sometidas a rituales especiales. Por tanto, no es sorprendente que, incluso con el desarrollo de la sofisticada cultura actual, las actitudes negativas hacia la menstruación persistan hasta la era moderna.

En la Europa de finales del siglo XIX y comienzos del xx era común que la menstruación se asociara a conductas antisociales³. En 1845, una empleada doméstica que asesinó a uno de los hijos de sus patrones fue sobreseída por motivos de demencia, a su vez causada por una retención de la menstruación. En 1851, otra mujer fue absuelta de haber asesinado a su sobrina de pocos meses a causa de demencia, también provocada por trastornos de la menstruación. Tan recientemente como en 1984, Dalton argumentó que la fase premenstrual del ciclo estaba asociada a una mayor incidencia de crímenes, encarcelamiento por alcoholismo, escaso rendimiento académico, enfermedades laborales y hospitalizaciones por accidente⁴. A pesar de ello, algunos estudios realizados con minuciosidad no han detectado diferencias en las funciones motoras y cognitivas durante el ciclo menstrual⁵⁻⁸, lo que sugiere que, en gran medida, los comportamientos apenas reflejan las expectativas de la sociedad. Desgraciadamente, incluso en nuestros días, las expectativas y actitudes hacia la menstruación están muy influenciadas por las viejas tradiciones y creencias culturales y sociales.

Volver al principio

Síndrome premenstrual y trastorno disfórico premenstrual

La definición más simple del síndrome premenstrual (SPM) se basa en el sentido común: son los síntomas anímicos y físicos cíclicos que aparecen en los días que preceden a la menstruación e interfieren con el trabajo o el estilo de vida, seguidos por un intervalo sin síntoma alguno. El trastorno disfórico premenstrual (TDPM) es una forma grave de SPM que algunos consideran una entidad clínica única, caracterizada por síntomas llamativos de irritabilidad, enfado, tensión interna, disforia y estado de ánimo voluble⁹.

Históricamente, la frase «síndrome premenstrual» fue utilizada por primera vez por Greene y Dalton en un informe sobre 84 casos que presentaron en 1953¹⁰. No obstante, el médico que generalmente se menciona como el primero en describir el SPM, en 1931, es R.T. Frank, por entonces jefe de Obstetricia y Ginecología del Hospital Mt. Sinai de la ciudad de Nueva York¹¹:

El grupo de mujeres al que me refiero se queja especialmente de una tensión indescriptible que empieza de 10 a 7 días antes de la menstruación y que, en la mayoría de los casos, continúa hasta que aparece la hemorragia menstrual. Las pacientes refieren malestar, irritabilidad, sensaciones similares a un sobresalto y deseo de encontrar alivio mediante comportamientos insensatos y poco meditados. Su sufrimiento personal es intenso y se manifiesta en muchas acciones imprudentes y a veces censurables. No sólo son conscientes de su propio sufrimiento, sino que se sienten culpables ante sus maridos y sus familias, pues saben que su actitud y sus reacciones son insoportables. Una o dos horas después de la aparición del período menstrual, se produce un alivio completo de la tensión física y mental.

Existe una extraordinaria variedad de síntomas anímicos y físicos diferentes atribuidos al SPM. Los síntomas físicos más comunes incluyen meteorismo, cansancio extremo, dolor al palpar los senos y jaquecas, observándose todos ellos en un 50 % al 90 % de los casos. Los síntomas anímicos del SPM más frecuentes son estado de ánimo voluble, irritabilidad, tendencia a la depresión, aumento del apetito y dificultades con la concentración, que aparecen en un 50 % a un 80 % de los casos. Otros síntomas menos comunes son: ansiedad o tensión, tendencia al llanto, sed, acné, dispepsia, sofocos, palpitaciones, mareos y edema en las extremidades inferiores. Los síntomas de SPM surgen generalmente durante los últimos 7-10 días del ciclo¹².

Los síntomas premenstruales son muy frecuentes, y se observan hasta en un 75 % de las mujeres con ciclos menstruales regulares. Sin embargo, dado que las mujeres naturalmente mencionan los síntomas y comportamientos de la menstruación después de que han ocurrido, su frecuencia se estima subjetivamente y con inherentes desviaciones¹³. Además, tanto los hombres como las mujeres están condicionados para esperar la presencia de síntomas durante la fase premenstrual del ciclo, como retención de líquidos, dolor e

inestabilidad emocional; no es por lo tanto una sorpresa que relaten dichos síntomas de forma retrospectiva¹⁴. El poder de la respuesta condicionada fue demostrado en un estudio clásico de Ruble, en el que 44 estudiantes de la Universidad de Princeton fueron deliberadamente engañadas acerca de la fase de su ciclo menstrual¹⁵. Se les practicó un electroencefalograma ficticio, completo y con electrodos adheridos a la cabeza, después de haberles descrito una nueva técnica que podía predecir la aparición de la menstruación. Las participantes fueron informadas de que estaban en la etapa premenstrual (1-2 días antes de la menstruación) o intermenstrual (7-10 días antes de la menstruación), y sólo aquellas a las que se había hecho creer que estaban en la fase premenstrual presentaron más síntomas de dolor, retención de agua y cambios en sus hábitos alimenticios, una especie de efecto Pigmalión. Las personas tienden a cumplir lo que consideran la hipótesis del investigador y, en estudios sobre el SPM, no se han demostrado diferencias en los síntomas cuando el propósito del estudio se enmascara o cuando se manipulan las expectativas¹⁶⁻¹⁸. Algunos estudios prospectivos diseñados detalladamente han revelado que algunas mujeres que no presentan síntomas premenstruales cíclicos demostrables ni cambios en la función cognitiva creen, de todos modos, que los tienen¹³, incluso algunas de las que tienen diagnóstico de TDPM^{5,19,20}. **Cuando se utiliza una definición estricta basada en el registro diario de los síntomas, los casos clínicamente significativos de SPM se observan en un 20 % a un 30 % de las mujeres, y el TDPM afecta entre un 2 % y un 8 % de ellas**^{9,21-24}.

Criterios para el diagnóstico

Tanto el diagnóstico de SPM como el de TDPM dependen de la presencia de síntomas típicos, del momento de su aparición, de su gravedad y de la exclusión de otros posibles diagnósticos. **Ambos diagnósticos requieren un diario retrospectivo de síntomas que documenten los específicos del ciclo asociados a las fases menstrual y lútea del ciclo y las pruebas de disfunción socioeconómica**²⁵. El conjunto específico de síntomas de una paciente concreta es mucho menos importante que la naturaleza cíclica del conjunto de síntomas y su relación temporal con la menstruación. Cuando los síntomas se registran de forma precisa, hasta un 40 % de las mujeres que acuden a la consulta con presunto SPM no presentan el patrón cíclico distintivo necesario para el diagnóstico y, en realidad, tienen algún otro trastorno del estado de ánimo o de ansiedad²⁶.

Los criterios para el diagnóstico del SPM que se utilizan con mayor frecuencia son los propuestos por los investigadores de la Universidad de California en San Diego (UCSD)^{12,27}. Se basan en los diarios de síntomas prospectivos llevados por mujeres en las que se han descartado cuidadosamente afecciones médicas y trastornos psiquiátricos subyacentes, y en un análisis de la fase del ciclo definido por los metabolitos esteroideos urinarios diarios²⁷. Existe una herramienta de revisión de síntomas, conocida como Calendario de experiencias premenstruales (COPE, *Calendar of Premenstrual Experiences*), que incluye los 10 síntomas físicos y los 12 síntomas anímicos documentados con mayor frecuencia, cada uno de ellos clasificado según una escala de gravedad de Likert de 4 puntos durante todo el ciclo menstrual¹².

Calendario de experiencias premenstruales^{12,28}

Nombre ----- Mes/Año ----- Edad -----

Comience el calendario el primer día del ciclo menstrual. Escriba la fecha debajo del día del ciclo. El día 1 es el primer día de la regla.

Sombree la casilla sobre el día del ciclo si tiene flujo sanguíneo. Marque con una X si mancha .

Si la lista incluye más de un síntoma en una categoría (náuseas, diarrea, estreñimiento), no es necesario que los tenga todos a la vez. Clasifique los síntomas más molestos en la siguiente escala de 0 a 3.

Peso: Pésese antes del desayuno. Anote el peso en la casilla debajo de la fecha. Síntomas: Indique la intensidad de los síntomas utilizando la siguiente escala de 0 a 3. Clasifique cada síntoma a la misma hora todas las noches, aproximadamente.

0 = Ninguno (no presenta síntomas)

1 = Leve (presenta síntomas pero no causan problemas)

2 = Moderado (los síntomas interfieren con las actividades normales)

3 = Grave (los síntomas son intolerables y no permiten realizar las actividades normales)

Otros síntomas: Si siente otros síntomas, señálelos e indique su intensidad. Fármacos: Indique todos los medicamentos tomados y marque con una X los días en que los tomó.

Sangrado

Día del ciclo de sangrado

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30

Fecha Peso

Síntomas Acné

Inflamación

Dolor mamario con la palpación

Mareos

Cansancio

Jaqueca

Sofocos

Náuseas, diarrea, estreñimiento

Palpitaciones

Hinchazón (manos, tobillos, pies)

Estallidos de enfado, tendencia a peleas o violencia

Ansiedad, tensión, nerviosismo

Confusión, problemas de concentración

Tendencia al llanto

Depresión

Deseo intenso de ciertos alimentos (salados o dulces)

Tendencia a olvidarse de las cosas

Irritabilidad

Aumento del apetito

Cambios del estado de ánimo

Sensibilidad exacerbada

Deseos de estar sola

Otros síntomas

1.

2.

Medicamentos

1.

2.

La encuesta COPE proporciona resultados fiables y reproducibles que se relacionan bien con los derivados de la administración del Perfil de los estados de ánimo (*Profile of Mood States*)²⁹ y el Inventario de depresión de Beck (*Beck Depresión Inventory*)³⁰. Hay otras escalas para el diagnóstico de SPM, como el *Moos Menstrual Distress Questionnaire* (MDQ)³¹, el *Premenstrual Assessment Form* (PAF)^{32,33} y el *Prospective Record of the Severity of Menstruation* (PRISM)³⁴. La encuesta COPE sigue siendo una de las más populares, principalmente porque el análisis de los datos derivados de su uso ha revelado que prácticamente todas las mujeres con SPM pueden ser identificadas mediante una lista simplificada de seis síntomas del estado de ánimo y cuatro síntomas físicos, lo que permite obtener un conjunto de criterios para el diagnóstico que pueden aplicarse fácilmente en una entrevista con la paciente, según se indica a continuación¹²:

1. Autoinforme de uno o más síntomas anímicos y uno o más síntomas somáticos durante los 5 días anteriores a la regla en cada uno de los tres ciclos menstruales:

Síntomas anímicos *Síntomas somáticos*

Depresión Dolor al palpar los senos

Estallidos de ira Meteorismo

Irritabilidad Jaqueca

Confusión Extremidades hinchadas

Aislamiento social

Cansancio

2. Alivio de los síntomas en los 4 días siguientes a la aparición de la menstruación, sin repetirse antes del día 12 del ciclo.

3. Ausencia de medicamentos, tratamiento hormonal, consumo de drogas o alcohol.

4. Disfunción socioeconómica, indicada por uno de los siguientes factores:

Desavenencias en la relación de pareja, confirmada por ésta.

Dificultades parentales.

Bajo rendimiento o asistencia laboral o escolar.

Mayor aislamiento social.

Problemas legales.

Ideas suicidas.

Búsqueda de atención médica para los síntomas somáticos.

Según las pautas del National Institute of Mental Health (NIMH)³⁵, el diagnóstico de SPM también debe exigir un incremento mínimo del 30 % en la intensidad de los síntomas durante los 5 días antes de la menstruación, en comparación con los 5 días posteriores a su aparición. Según los criterios de la UCSD y el NIMH, se calcula que aproximadamente el 5 % de las mujeres en edad fértil pueden ser diagnosticadas con SPM que causa alteraciones³⁶⁻³⁸.

Los criterios más utilizados para el diagnóstico del TDPM son los que propone la American Psychiatric Association, tal como aparecen en el *Manual de estadística y diagnóstico de trastornos mentales (DSM-IV)*³⁹:

A. Los síntomas se producen regularmente durante la última semana de la fase lútea en la mayoría de los ciclos menstruales durante el último año, se alivian a los pocos días de la aparición de la menstruación y nunca se observan en la semana siguiente a la menstruación.

B. Cinco o más de los siguientes síntomas deben estar presentes, incluido al menos uno de los cuatro primeros:

- Sensación de tristeza, desesperanza o falta de aprecio por uno mismo.
- Sensación de tensión, ansiedad o «de estar en vilo».
- Estado de ánimo marcadamente voluble, frecuentes ataques de llanto.
- Irritabilidad persistente, enfado y aumento de los conflictos personales.
- Menos interés en las actividades habituales, que puede estar asociado al retraimiento de las relaciones sociales.
- Dificultad para concentrarse.
- Sensación de cansancio, letargo o falta de energía.
- Cambios notables en el apetito, que pueden asociarse a atracones o a un deseo irrefrenable por ciertas comidas.
- Sueño excesivo o insomnio.

- Sensación subjetiva de agobio o de estar fuera de control.
- Otros síntomas físicos como inflamación o dolor mamario con la palpación, jaquecas, sensación de meteorismo o de haber aumentado de peso al sentir la ropa ajustada, los zapatos o los anillos demasiado apretados, o dolor muscular o en las articulaciones.

C. Los síntomas son de intensidad (no de duración) comparable a los de un trastorno mental, como un episodio de depresión mayor o un trastorno de ansiedad generalizada; los síntomas causan una interferencia evidente e importante con el trabajo, las actividades cotidianas y las relaciones con otras personas.

D. Los síntomas pueden superponerse con otros trastornos, pero no son simplemente una exacerbación de los síntomas de otro trastorno.

Es importante señalar que mientras que para el diagnóstico de SPM es necesario que haya síntomas anímicos y somáticos, el diagnóstico de TDPM puede incluir estos últimos, pero no son obligatorios. Otra diferencia entre los dos trastornos es que el TDPM puede superponerse a otros trastornos psiquiátricos, mientras que el SPM sólo puede diagnosticarse en ausencia de ellos.

Los diagnósticos de SPM y TDPM deben diferenciarse de otros trastornos psiquiátricos subyacentes comunes entre las mujeres con síntomas similares^{26,40,41}. Ciertas afecciones médicas, como el hipertiroidismo y el hipotiroidismo, también deben descartarse. Un estudio realizado en un grupo de mujeres evaluadas en una clínica especializada en SPM detectó que el 13 % tenía un trastorno psiquiátrico afectivo, el 38 % presentaba una exacerbación premenstrual de un trastorno de ansiedad o depresivo subyacente, y sólo el 44 % cumplía realmente con los criterios estrictos para el diagnóstico de SPM⁴². Las mujeres con SPM a menudo tienen antecedentes de algún episodio de depresión mayor, y tienen un riesgo más alto de sufrir este trastorno en el futuro^{43,44}. ***En las mujeres que no presentan un intervalo sin síntomas demostrable durante la fase folicular del ciclo está justificada una evaluación más detallada para detectar algún trastorno de ansiedad o del estado de ánimo.***

Las migrañas y los síntomas de síndromes de fatiga crónica y colon irritable suelen ser más pronunciados durante la fase premenstrual del ciclo. Sin embargo, en las mujeres con estos síndromes, los síntomas también se observan en otros momentos del ciclo⁴⁵.

Fisiopatología

Las pruebas científicas de los mecanismos que participan en el SPM y el TDPM son difíciles de producir, todo lo contrario de las teorías, cuya lista es impresionante:

Concentraciones bajas de progesterona.

Concentraciones elevadas de estrógenos.

Descenso de los niveles de estrógenos.

Variaciones en el cociente estrógenos/progesterona.

Aumento de la actividad de la aldosterona.

Aumento de la actividad del sistema renina-angiotensina.

Aumento de la actividad suprarrenal.

Privación de endorfinas endógenas.

Hipoglucemia subclínica.

Variaciones centrales en las catecolaminas.

Respuesta a las prostaglandinas.

Carencias vitamínicas.

Secreción excesiva de prolactina.

En su descripción original del SPM, R.T. Frank resumió 15 casos, propuso que el problema derivaba de un exceso de hormonas sexuales

femeninas debido a una excreción inadecuada e informó que podía brindar alivio extrayendo sangre de sus pacientes. Por esta razón, aplicó tratamientos diseñados para aumentar la excreción, como el lactato de calcio, la cafeína y los laxantes. En los casos graves, prescribió la radiación pélvica para causar una insuficiencia ovárica. En 1934, S. Leon Israel propuso la teoría opuesta: que el SPM era provocado por una luteinización defectuosa, carencia de progesterona e hiperestrogenismo⁴⁶.

El papel de las hormonas esteroideas ováricas en el SPM es respaldado firmemente por la respuesta prolongada a la ovariectomía en las mujeres que no responden al tratamiento médico^{47,48} y por la espectacular disminución de los síntomas después de la inhibición del eje hipotálamohipófiso-ovárico mediante tratamiento con un agonista de la gonadoliberina (GnRH) de acción prolongada⁴⁹⁻⁵². No obstante, los estudios que comparan las concentraciones séricas de estrógenos y progesterona no han podido identificar diferencias consistentes entre las mujeres con y sin SPM/TDPM⁵³⁻⁵⁵. Además, la aparición temprana de la menstruación inducida por tratamiento con un antagonista de la progesterona durante la fase lútea no reduce ni modifica de ningún modo los síntomas del SPM, incluso aunque dichas concentraciones se mantengan mediante un tratamiento simultáneo con GCh^{56,57}. En las mujeres con SPM tratadas con un agonista de la GnRH, los síntomas recidivan cuando se añade progesterona o estrógeno exógeno a su tratamiento, sin que ocurra lo mismo en las mujeres que reciben tratamiento con placebo, ni tampoco en las mujeres normales que reciben el mismo tratamiento⁵⁸. Algunos estudios realizados en poblaciones bien definidas de pacientes tampoco han podido demostrar diferencias en las concentraciones de testosterona, folitropina (FSH), lutropina (LH), prolactina, globulina fijadora de las hormonas sexuales y aldosterona, entre las mujeres con y sin síntomas de SPM y en cualquier fase del ciclo menstrual⁵⁹. ***En conjunto, estas observaciones sugieren que los síntomas de SPM no están causados directamente por sucesos endocrinos durante la fase lútea, sino que reflejan una respuesta anómala a los cambios cíclicos normales en las concentraciones de hormonas esteroideas ováricas.***

El ciclo menstrual se asocia a importantes cambios en los sistemas neurotransmisores de opioides⁶⁰, ácido γ -aminobutírico (GABA)⁶¹ y serotonina⁶², lo que sugiere un posible mecanismo fisiopatológico del SPM. Se han observado menores concentraciones séricas de endorfina β durante la fase lútea y la mitad del ciclo en las mujeres con SPM que en las mujeres sin este trastorno⁶³⁻⁶⁵. Las acciones ansiolíticas de determinados metabolitos de la progesterona que actúan como ligandos para el receptor GABA-A⁶¹ y la eficacia del alprazolam (una benzodiazepina de acción rápida) para aliviar los síntomas del SPM⁶⁶ sugieren que en el trastorno puede intervenir una alteración del sistema GABAérgico. Sin embargo, los estudios que comparan las concentraciones de metabolitos de progesterona ansiolíticos no han identificado diferencias sistemáticas entre las mujeres con y sin SPM^{53,67}. Varias líneas de investigación sugieren que los síntomas del estado de ánimo del SPM pueden estar relacionados con la depleción de serotonina. Las concentraciones de serotonina en sangre, y la captación de serotonina plaquetaria y fijación de la imipramina (un marcador de la actividad serotoninérgica y de fijación al SNC) durante la fase lútea son menores en las mujeres con SPM que en las mujeres asintomáticas⁶⁸⁻⁷². Los síntomas de SPM se agravan con la depleción aguda de triptofano en la dieta, que inhibe la síntesis de serotonina cerebral⁷³, y se alivian mediante el tratamiento con fenfluramina, un agonista de la serotonina⁷⁴, o la fluoxetina, un inhibidor de la reabsorción de la serotonina (IRS). Además, los cambios del estado de ánimo en las mujeres con TDPM tratadas con fluoxetina retornan rápidamente después del tratamiento con metergolina, un antagonista de la serotonina⁷⁵. ***El peso de los datos actuales sugiere firmemente que el SPM y el TDPM son el resultado de un efecto exagerado o anómalo de los cambios cíclicos en las hormonas esteroideas ováricas sobre los mecanismos neurotransmisores centrales, y que la serotonina, en particular, desempeña un importante papel en su fisiopatología.***

En general, la función tiroidea de las mujeres con SPM es normal⁷⁶. Aproximadamente el 10 % de las mujeres con SPM presenta una función tiroidea anómala documentada, pero la prevalencia no es significativamente diferente de la del hipotiroidismo subclínico en la población general. En términos generales, la respuesta de la tirotropina (TSH) a la tiroiberina (TRH) es normal. Aunque las respuestas anómalas (tanto exageradas como escasas) se observan más a menudo en las mujeres con SPM⁷⁷, la frecuencia con que se producen es igual en la fase folicular que en la fase lútea. Además, el efecto del tratamiento con tiroxina no es diferente al del placebo, incluso en pacientes con una respuesta anómala a la TRH.

Varios estudios han detectado datos que sugieren que ciertos factores genéticos pueden predisponer al SPM y el TDPM. Un amplio estudio realizado en gemelos detectó que el SPM era notoriamente hereditario, aunque también contribuían factores ambientales⁷⁸. La correlación entre los síntomas menstruales en madres e hijas, y entre hermanas, sugiere una influencia genética, pero también puede reflejar únicamente una respuesta aprendida o condicionada, al menos hasta cierto punto^{79,80}. A pesar de las numerosas especulaciones sobre el posible papel que la personalidad, los niveles de estrés y los mecanismos de tolerancia desempeñan en el SPM, hay pocas o casi ninguna prueba que respalden esa hipótesis⁸¹⁻⁸³.

Algunos indicios sugieren que las mujeres con SPM ingieren más alcohol que otras y que mujeres con historia familiar con alcoholismo

muestran más ansiedad premenstrual y otros síntomas anímicos, pero no se ha establecido un nexo de unión entre alcoholismo y SPM^{84,85}. Los esfuerzos para detectar carencias vitamínicas han fracasado. No se han observado diferencias significativas en estudios comparativos de los niveles séricos de vitamina A y vitamina E en mujeres con y sin SPM^{86,87}. Los resultados de los tratamientos con vitamina B₆ generalmente son poco representativos e incoherentes^{88,89}. Una serie de estudios han hallado que las concentraciones intracelulares de magnesio son más bajas en mujeres con SPM que en los controles asintomáticos, pero el alcance de la observación sigue difuso⁹⁰⁻⁹³.

Tratamiento

La clave de un tratamiento eficaz del SPM y el TDPM es el diagnóstico preciso, que se basa principalmente en el conjunto de pruebas objetivas de que los síntomas de la paciente son claramente cíclicos, según lo documentado por la encuesta COPE u otros mecanismos de cribado similares, basados en el calendario y utilizados durante el período que cubre tres ciclos mensuales.

Se han identificado varios medicamentos beneficiosos en las mujeres con SPM o TDPM, entre ellos los IRS^{94,95}, el alprazolam (una benzodiazepina)^{66,96,97} y los agonistas de la GnRH^{51,98}. Las pruebas reunidas indican que algunos anticonceptivos orales⁹⁹⁻¹⁰¹, el ejercicio físico^{102,103}, las técnicas de relajación^{104,105} y la espironolactona¹⁰⁶⁻¹⁰⁹ también pueden ser beneficiosos. Los tratamientos antiguos, entre ellos los que incluían progesterona o progestágenos¹¹⁰⁻¹¹⁴, antidepresivos tricíclicos, inhibidores de la monoaminoxidasa, litio, aceite de prímula¹¹⁵, ácidos grasos libres esenciales¹¹⁶, dietas, complementos vitamínicos y ginkgo biloba, no suelen ser eficaces.

Respuesta al placebo

La extraña palabra placebo deriva del verbo latino que significa «complacer». Los médicos y los pacientes han sido educados para observar un ritual de prescripción. Muchas pacientes parecen creer que el médico no toma en serio sus molestias si no les extiende una receta. Sin embargo, el placebo es más que un comprimido; es un proceso¹¹⁷.

La interacción con el médico permite una comprensión más profunda de los síntomas de la paciente, elimina algunos temores infundados y ofrece esperanza de mejora. Muchos de los tratamientos para el SPM que proporcionan a las mujeres una sensación de mayor control, incluso simples medidas como cambios en el estilo de vida y la dieta, pueden producir beneficios. El mismo proceso de realizar observaciones detalladas y prospectivas de ciertos acontecimientos de la vida puede mejorar el autocontrol de la paciente, lo que es intrínsecamente terapéutico.

Leon Eisenberg dejó escritos algunos pensamientos muy profundos con respecto a la respuesta al placebo, que desempeña un papel importante en los procesos terapéuticos del SPM y el TDPM¹¹⁸:

La frase «respuesta al placebo» desacredita de forma tan rotunda los aspectos psicosociales del encuentro terapéutico que quizá haya llegado el momento de erradicarla de nuestro lenguaje. Podemos sustituirla por expresiones como «respuesta a la asistencia», «respuesta al médico» o «respuesta curativa», con el fin de destacar que 1) es potente; 2) es tan «real» como las acciones de los fármacos, y 3) forma parte de todas las interacciones terapéuticas... Sus mecanismos son una mezcla de esperanza, tranquilidad y consuelo, función activa en lugar de pasiva en el control de la enfermedad y en la reinterpretación del significado de la enfermedad... Es una aberración que la palabra «placebo» casi se haya convertido en un epíteto que implica charlatanería en lugar de un descriptor de una característica fundamental del ejercicio médico. Del mismo modo, deberíamos intentar comprender la respuesta curativa en vez de desdeñarla, como hace el científico «puro», o de sentirnos engañados por ella, como les sucede a menudo a los médicos.

<i>Eficaz demostrado</i>	<i>Posiblemente eficaz</i>	<i>Ineficaz</i>
Inhibidores de la recaptación de serotonina	Anticonceptivos orales	Progesterona
Alprazolam	Diuréticos	Vitaminas
Agonistas de la GnRH	Ejercicio físico	Dietas

Inhibidores de la recaptación de serotonina

Existen pruebas sustanciales de la eficacia de los IRS para el tratamiento del SPM y TDPM^{94,95,119}. La fluoxetina, en una dosis diaria de 20 mg, ha demostrado una eficacia sostenida para aliviar los síntomas somáticos y anímicos, y generalmente se tolera bien¹²⁰⁻¹²³. Hay otros IRS también eficaces, como la sertralina (50-150 mg diarios)^{124,125}, la paroxetina (20-30 mg diarios)¹²⁶ y el citalopram (20-30 mg diarios)¹²⁷. La venlafaxina (50-200 mg diarios), que inhibe la recaptación de serotonina y noradrenalina, también son eficaces¹²⁸, al igual que otros antidepresivos que inhiben la recaptación de serotonina o antagonizan su acción, como la clomipramina^{129,130} y la nefazodona¹³¹.

Aunque los IRS y los fármacos relacionados suelen administrarse de forma diaria y continua, un régimen de tratamiento intermitente limitado a la fase lútea o uno que se inicia con la aparición de los síntomas pueden ser tanto o más eficaces, y ofrecer al mismo tiempo las posibles ventajas de ser menos costosos y tener menos efectos secundarios^{127,130,132,133}. En algunos estudios clínicos, un tratamiento breve de incluso 3 días demostró ser eficaz^{134,135}. No obstante, algunas mujeres necesitan dosis más altas o tratamiento continuo para que se produzca algún beneficio¹³⁶⁻¹³⁸.

Alprazolam

El alprazolam, una benzodiazepina, es otro fármaco que puede resultar útil para el tratamiento del SPM y el TDPM^{66,96,97}, aunque su eficacia puede limitarse al alivio de los síntomas depresivos. Debido a su potencial adictivo, suele considerarse un fármaco de segunda línea y la mejor forma de utilizarlo es sólo intermitentemente.

Agonistas de la gonadoliberina

La utilidad clínica de los agonistas de la GnRH para el tratamiento del SPM y el TDPM se demostró por primera vez en 1984¹³⁹. Aunque el tratamiento se ha consolidado^{51,98}, los agonistas de la GnRH son en general más eficaces para aliviar los síntomas físicos y de irritabilidad que para tratar los llamativos síntomas de depresión o disforia^{51,140}. El tratamiento con agonistas de la GnRH se asocia a los bien conocidos síntomas de hipoestrogenismo (p. ej., sofocos), que pueden ser intensos, y su uso prolongado puede provocar consecuencias a largo plazo (como la depleción mineral ósea)¹⁴¹. No obstante, estas limitaciones pueden contrarrestarse bastante mediante un tratamiento «de apoyo» con dosis bajas de estrógeno o estrógenos y progestágenos, que no reducen la eficacia total del tratamiento con los agonistas de la GnRH^{49,142-144}.

Anticonceptivos orales

Los anticonceptivos orales son uno de los métodos más antiguos y simples para el tratamiento del SPM y el TDPM, y se basan en la idea de sustituir un entorno hormonal estable con el patrón cíclico dinámico del ciclo menstrual normal. Los resultados logrados con este enfoque de tratamiento son diversos. Los primeros estudios clínicos detectaron que los anticonceptivos orales ayudaban a aliviar los síntomas de inflamación y el dolor mamario, pero no se detectaban beneficios en cuando a los síntomas anímicos¹⁴⁵. Algunos estudios más recientes que utilizaron un anticonceptivo oral con el progestágeno drospirenona han observado que el tratamiento puede lograr ligeras mejorías en una amplia gama de síntomas, entre ellos los síntomas del estado de ánimo y del comportamiento, en especial cuando el período usual de 7 días sin tomar ninguna píldora se reduce a 4 días^{99,100,146,147}. Todo tiende a demostrar que cualquier anticonceptivo oral administrado en un régimen ampliado de un modo similar puede producir resultados semejantes. Los anticonceptivos orales también pueden usarse de forma continua para lograr un estado hormonal relativamente uniforme y para eliminar el ciclo y la menstruación, todo junto.

Ejercicio físico y técnicas de relajación

Algunas pruebas indican que el ejercicio aeróbico^{102,103}, la relajación¹⁰⁴ y la reflexología¹⁰⁵ pueden ayudar a aliviar los síntomas del SPM, pero los datos disponibles sugieren que su eficacia no es convincente y puede ser únicamente el reflejo de una respuesta placebo.

Espironolactona

La espironolactona es un diurético ahorrador de potasio estructuralmente semejante a las hormonas esteroideas, que se ha usado ampliamente en el tratamiento del SPM. En algunos estudios clínicos, la espironolactona ha demostrado más eficacia que el placebo para aliviar los síntomas de irritabilidad, depresión, inflamación, dolor mamario con la palpación y ansia por los alimentos¹⁰⁷⁻¹⁰⁹. En un estudio aleatorio controlado por placebo, se observó una importante diferencia en las concentraciones de andrógenos séricos al pasar de la fase

folicular a la fase lútea del ciclo, en los casos que luego respondieron al tratamiento con espironolactona¹⁰⁶.

Progesterona

Anteriormente, se utilizaban inyecciones o supositorios de progesterona para el alivio del SPM, un tratamiento promovido activamente por Dalton⁴. Los estudios iniciales, que no pudieron demostrar beneficio alguno, fueron criticados por el tamaño de la población del estudio y por las dosis de progesterona empleadas¹⁴⁸⁻¹⁵¹. En uno de ellos, que intentó negar la respuesta al placebo eliminando durante su transcurso todo contacto con los investigadores o con cualquier profesional médico, ni la progesterona ni el placebo lograron beneficios mensurables¹⁵². Las controversias con respecto al valor del tratamiento con progesterona quedaron atrás cuando los resultados de otros estudios realizados en poblaciones de mayor tamaño, controlados por placebo y con doble enmascaramiento, demostraron que no había diferencia entre los efectos de la progesterona (en dosis de 400 mg, 800 mg y 1 200 mg diarios) y del placebo^{110,153}. Un metaanálisis que incluyó diez estudios sobre tratamiento con progesterona en 531 mujeres, y cuatro estudios sobre tratamiento con progestágenos en 378 mujeres determinaron la ineficacia de ambos para el alivio de los síntomas de SPM¹¹¹. Una revisión sistemática de Cochrane reciente concluyó que los datos disponibles no indican que la progesterona sea un tratamiento eficaz para el SPM¹⁵⁴.

Selección del tratamiento

Cuando los síntomas son leves y no existen pruebas de disfunción socioeconómica significativa, puede recomendarse el ejercicio aeróbico como tratamiento. Si los síntomas de inflamación y retención de líquidos son importantes, puede estar justificado realizar una prueba con espironolactona. Las mujeres que necesitan evitar el embarazo son las candidatas lógicas para el tratamiento con anticonceptivos orales, con un período más breve entre los comprimidos que el normal, o con una pauta diaria continua.

Las mujeres que cumplen estrictamente los criterios para el diagnóstico de SPM y TDPM, incluida la disfunción socioeconómica, son candidatas para el tratamiento con un IRS (fluoxetina, sertralina, paroxetina, venlafaxina), administrado de forma diaria o durante la fase lútea únicamente. Los efectos secundarios más frecuentes de los IRS son las náuseas, la intranquilidad y la cefalea. Cuando causan limitaciones, puede probarse con una dosis menor o un medicamento alternativo. ***La disfunción sexual, incluida la anorgasmia y la disminución de la libido, es quizá el más importante de los posibles efectos adversos del tratamiento con IRS, y debe advertirse a las mujeres acerca de esta posibilidad específica antes de empezar el tratamiento.*** Desgraciadamente, las dosis menores no eliminan ese efecto adverso. Es posible que aproximadamente un 30 % a un 40 % de las mujeres no respondan al tratamiento con un IRS durante varios ciclos; en estos casos, es razonable y a menudo eficaz cambiar a otro medicamento. Cuando la paciente no responde al tratamiento intermitente durante la fase lútea o al tratamiento diario, es posible que sea más eficaz probar con el régimen de tratamiento alternativo. Cuando el tratamiento con IRS fracasa, la opción lógica es probar con una dosis baja de alprazolam, aunque sus efectos sedantes pueden limitar la utilidad de este fármaco.

Cuando una mujer con diagnóstico de SPM o TDPM no responde a los tratamientos que normalmente son eficaces, es importante considerar afecciones subyacentes, como la depresión mayor, el trastorno de ansiedad generalizada o el consumo de drogas. En las pacientes con TDPM grave no asociado a dichos trastornos, el tratamiento con un agonista de la GnRH puede ser útil, preferiblemente administrado con dosis bajas de apoyo de estrógenos o progestágenos. En los casos que responden bien a este último recurso, el uso de un agonista de la GnRH con el tratamiento de apoyo puede prolongarse más allá de los habituales 6 meses sin riesgo de pérdida de densidad ósea.

Volver al principio

Dismenorrea

La dismenorrea es el dolor con la menstruación, que normalmente aparece en forma de calambres y que se localiza en la parte inferior del abdomen. Se clasifica generalmente como primaria o secundaria¹⁵⁵. ***La dismenorrea primaria se asocia a ciclos ovulatorios y se debe a contracciones del miometrio, en ausencia de una enfermedad demostrable. La dismenorrea secundaria se refiere al dolor menstrual asociado a una patología del aparato genital, como endometriosis, adenomiosis o miomas uterinos.***

Epidemiología

La dismenorrea es uno de los problemas ginecológicos más comunes de las mujeres en edad fecunda. La dismenorrea primaria comienza generalmente durante la adolescencia, pero sólo después de establecidos los ciclos ovulatorios; el 20 % al 45 % de las adolescentes ya ovulan a los 2 años de la menarquia, y el 80 % a los 4-5 años¹⁵⁶.

La prevalencia global de la dismenorrea primaria entre las adolescentes es del 60 % al 90 %, y disminuye con la edad¹⁵⁷⁻¹⁶⁰. Sin embargo, sólo un 15% de adolescentes acude a la consulta médica a causa del dolor menstrual¹⁶⁰. En una muestra aleatoria de mujeres de 19 años de Göteborg, Suecia, el 72 % manifestó tener dismenorrea, el 38 % utilizaba fármacos de forma regular, el 15 % debía limitar sus actividades diarias a pesar del uso de medicamentos y el 8 % no podía acudir al trabajo o a los centros de estudio durante cada menstruación¹⁶¹. La gravedad de la dismenorrea está directamente relacionada con el volumen y la duración del flujo menstrual. Un estudio posterior en el mismo grupo de mujeres permitió determinar que la prevalencia de la dismenorrea había disminuido a un 67 % a la edad de 24 años, aunque un 10 % seguía refiriendo limitaciones en sus actividades diarias¹⁶². La intensidad de la dismenorrea también se redujo en las mujeres que habían dado a luz durante los años de la intervención, pero no en las que había tenido un aborto, voluntario o programado; también había disminuido entre las que utilizaban anticonceptivos orales. Una encuesta canadiense realizada en una muestra aleatoria de más de 1500 mujeres menstruantes observó que la prevalencia de dismenorrea moderada o intensa era del 60 %, con una reducción de actividades en un 50 % y una pérdida de asistencia escolar o laboral en un 17 % de ellas¹⁶³. En Estados Unidos, aproximadamente el 60 % de las adolescentes menstruantes manifiesta tener dismenorrea, que causa un absentismo escolar del 14 % entre ellas¹⁶⁰. En un estudio longitudinal realizado en Estados Unidos entre universitarias de 17 a 19 años de edad, el 13 % declaró sufrir dolores intensos en más de la mitad de sus períodos menstruales, y el 42 % indicó que la dismenorrea interfería con sus actividades diarias en al menos uno de ellos¹⁶⁴.

Entre los factores de riesgo de la dismenorrea se encuentran un índice de masa corporal menor de 20, menarquia precoz (antes de los 12 años), intervalos intermenstruales y duración del sangrado más prolongados, flujo abundante o irregular, molimina premenstrual, esterilización previa o antecedentes de agresión sexual y tabaquismo¹⁶⁵. Los anticonceptivos orales, el ejercicio físico, una relación de pareja matrimonial o estable, y un número de partos alto disminuyen la probabilidad de sufrir dismenorrea¹⁶⁵.

Fisiopatología

Las pruebas reunidas hasta la fecha indican que la dismenorrea primaria está causada por isquemia miometrial provocada por contracciones uterinas frecuentes y prolongadas. Los estudios del flujo sanguíneo uterino mediante ecografía Doppler han revelado que la resistencia de la arteria uterina y las arterias arqueadas durante el primer día de la menstruación es notablemente más alta en las mujeres que sufren dismenorrea primaria que en las que no presentan dismenorrea, lo que sugiere que la constricción de los vasos uterinos es la causa inmediata del dolor¹⁶⁶.

El endometrio secretor contiene abundantes depósitos de ácido araquidónico, que durante la menstruación se convierte en prostaglandina $F_{2\alpha}$ ($PGF_{2\alpha}$), prostaglandina E_2 (PGE_2) y leucotrienos. La $PGF_{2\alpha}$ estimula siempre las contracciones uterinas y es el mediador principal de la dismenorrea¹⁶⁷. Las concentraciones endometriales de $PGF_{2\alpha}$ y PGE_2 están relacionadas con la gravedad de la dismenorrea¹⁶⁸. El tratamiento con los inhibidores de la ciclooxigenasa (COX) reduce las concentraciones de prostaglandinas en el líquido menstrual y la actividad contráctil uterina; las curvas de respuesta se relacionan estrechamente con las concentraciones séricas del fármaco^{169,170}.

Las contracciones del músculo liso uterino causan los cólicos y espasmos abdominales y la lumbalgia típicos de la dismenorrea y del aborto o el parto inducido por prostaglandinas. En las mujeres con dismenorrea primaria, las contracciones uterinas durante la menstruación comienzan desde un nivel elevado de tono basal (> 10 mm Hg), generan presiones intrauterinas más altas que frecuentemente alcanzan 150-180 mm Hg y hasta pueden superar los 400 mm Hg, se producen más frecuentemente ($> 4-5/10$ min) y no son rítmicas ni coordinadas¹⁷⁰. Cuando la presión intrauterina supera la presión arterial durante un período ininterrumpido, la isquemia produce metabolitos anaeróbicos que estimulan las pequeñas neuronas del dolor de tipo C, lo que a su vez contribuye al dolor de la dismenorrea. Además, la $PGF_{2\alpha}$ y la PGE_2 pueden estimular las contracciones del músculo liso bronquial, intestinal y vascular, lo que a su vez causa broncoconstricción, náuseas, vómitos, diarrea e hipertensión.

Por lo general, la dismenorrea primaria comienza inmediatamente antes o en el mismo momento en que aparece la menstruación, y disminuye gradualmente durante las siguientes 72 h. Los cólicos menstruales son intermitentes, varían de intensidad y generalmente se centran en la región suprapúbica, aunque algunas mujeres también sienten dolor en los muslos y en la zona lumbar. Típicamente, el patrón es uniforme en todos los ciclos. Por el contrario, las mujeres con dismenorrea secundaria vinculada a una patología en el aparato genital, como la endometriosis, frecuentemente presentan dolor intenso y creciente, que a menudo se presenta en la mitad de ciclo y durante la semana anterior a la menstruación, además de síntomas de dispareunia profunda y disquecia (defecación dolorosa). En los casos de dismenorrea secundaria vinculada a miomas uterinos, el dolor proviene principalmente de la menorragia y su intensidad está relacionada con el volumen del flujo menstrual.

Diagnóstico

La dismenorrea primaria es un diagnóstico clínico, se basa principalmente en la anamnesis de los síntomas característicos y en

una exploración física en la que no se observe ni haga suponer la existencia de patologías pélvicas específicas, como endometriosis, adenomiosis, miomas uterinos o enfermedad inflamatoria genital crónica. En general, para realizar el diagnóstico no se necesitan pruebas analíticas, estudios por la imagen ni laparoscopia.

Una anamnesis detallada debe incluir la edad de la menarquia y de la aparición de la dismenorrea, el intervalo intermenstrual, el volumen y la duración del flujo, y también mencionar cualquier síntoma de oligometrorragia o manchado intermenstrual o premenstrual. También debe indicar la relación entre la aparición del dolor y el flujo, la intensidad y la localización del dolor, y la presencia de náuseas, vómitos, diarrea, lumbalgia o cefaleas. Debe mencionar también el alcance de la interferencia del dolor en las actividades diarias (trabajo, escuela, ejercicio físico), el uso de medicamentos y su eficacia, cualquier empeoramiento con el tiempo y la presencia de dolor fuera del período menstrual. Estas características de la anamnesis suelen permitir distinguir de un modo fiable las mujeres con dismenorrea primaria de las que sufren dismenorrea secundaria.

Mientras que las mujeres con dismenorrea primaria indican la aparición del dolor menstrual antes de los 25 años, las que sufren adenomiosis tienden a presentarlo más adelante, generalmente después de los 35 años, y a menudo también refieren dolor crónico no cíclico en la zona pélvica. Las mujeres con endometriosis suelen presentar dolor fuera del período de la menstruación, y frecuentemente tienen oligometrorragia, dispareunia, disquecia, escaso alivio con el tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y aumento de la intensidad con el transcurso del tiempo. Dado que los AINE son generalmente muy eficaces para aliviar el dolor de la dismenorrea primaria, la ausencia de mejoría con dicho tratamiento sugiere una patología pélvica.

En las mujeres con dismenorrea primaria, la exploración ginecológica suele ser normal. En las que sufren dismenorrea secundaria relacionada con una patología pélvica, la exploración ginecológica puede dar resultados normales pero a menudo no es así, lo que a veces proporciona indicios de las causas subyacentes. La adenomiosis se asocia frecuentemente con un útero globular, voluminoso y doloroso con la palpación, mientras que las pacientes con miomas tienen un útero aumentado de tamaño con contornos irregulares. Los resultados de la exploración ginecológica en las mujeres con dismenorrea secundaria relacionada con endometriosis suelen ser anómalos, con hallazgos como engrosamiento, nodularidad o hipersensibilidad focal en los ligamentos uterosacros, desplazamiento lateral del cuello uterino a causa del acortamiento de dichos ligamentos, estenosis del cuello uterino o aumento de tamaño de los ovarios debido a endometriomas^{171,172}. Curiosamente, el cabello pelirrojo, la escoliosis y los nevos displásicos se observan también con más frecuencia en las mujeres que padecen endometriosis¹⁷³⁻¹⁷⁵.

El diagnóstico de dismenorrea primaria no requiere pruebas de laboratorio ni de imagen. Sin embargo, la ecografía transvaginal puede ser muy útil para identificar miomas uterinos, endometriomas y adenomiosis en las mujeres con dismenorrea secundaria¹⁷⁶. Aunque numerosos estudios han demostrado que la concentración sérica de CA-125 está a menudo elevada en las mujeres con endometriosis, la utilidad clínica de esta prueba es limitada debido a su escaso valor predictivo negativo^{177,178}.

Tratamiento

Se ha propuesto una gran diversidad de tratamientos para la dismenorrea. Entre ellas, la aplicación de calor, dietas, vitaminas, fitoterapia, ejercicio físico e intervenciones conductuales, así como medicamentos más tradicionales como los AINE y los anticonceptivos orales.

Los datos de dos estudios clínicos recientes sugieren que la aplicación de calor a través de fajas o parches térmicos abdominales durante 8 h a 12 h al día es más eficaz que el placebo y tan efectiva como los AINE^{179,180}. Los resultados de algunos estudios clínicos muy pequeños sugieren que una dieta vegetariana¹⁸¹, la vitamina E^{182,183}, las combinaciones de vitaminas (B₁, B₆, E) y los remedios basados en ciertas hierbas asiáticas son más eficaces que el placebo; sin embargo, dos revisiones sistemáticas han concluido que los datos son insuficientes para justificar la recomendación de terapias a base de dieta o plantas para el tratamiento de la dismenorrea^{184,185}. Algunos estudios sobre los efectos del ejercicio físico en la dismenorrea han producido resultados desiguales, unos indican mejoras y otros que el ejercicio empeoró los síntomas^{186,187}. Aunque las intervenciones conductuales han apuntado a cambiar la forma en que las mujeres piensan acerca del dolor o responden a él y parecen ayudar a algunas de las que sufren dismenorrea, las pruebas de su eficacia derivan de pequeños estudios en poblaciones heterogéneas y no son convincentes¹⁸⁸.

Tanto para las adolescentes como para las mujeres con dismenorrea primaria, los AINE son la primera opción terapéutica¹⁸⁹⁻¹⁹¹. Existen numerosos AINE disponibles, entre ellos los derivados del ácido propanoico (naproxeno, ibuprofeno y cetoprofeno) y los fenamatos (p. ej., los ácidos mefenámico, tolfenámico y flufenámico, y el meclofenamato); todos son muy eficaces. Varios estudios clínicos han demostrado que los AINE proporcionan alivio efectivo en el 70 % al 90 % de las pacientes¹⁹²⁻¹⁹⁷. Su eficacia deriva de dos factores: la reducción en la producción de prostaglandinas endometriales y la disminución del flujo menstrual. Los fenamatos también bloquean la acción de las prostaglandinas¹⁹⁸. Aunque algunos inhibidores selectivos de la COX-2 han sido aprobados para el tratamiento de la dismenorrea primaria, su mayor coste y el aumento de sus posibles riesgos sugieren restringir su uso en las mujeres que tienen un

riesgo elevado de sufrir efectos adversos gastrointestinales graves.

El tratamiento con AINE puede iniciarse al aparecer la menstruación y continuarse durante el período de dolor habitual. Las mujeres con dismenorrea grave pueden beneficiarse si lo inician 1-2 días antes de comenzar con las pérdidas menstruales. Los AINE deben tomarse con alimentos para reducir al mínimo los efectos secundarios gastrointestinales comunes. Los derivados del ácido propriónico son una buena opción inicial porque son económicos y de libre dispensación. La reacción de las pacientes a los distintos AINE varía. Por lo tanto, si uno de ellos no alivia los síntomas, es razonable y conveniente sustituirlo por otra clase de fármaco (p. ej., pasar del ibuprofeno al ácido mefenámico). Dado que las prostaglandinas desempeñan un papel en la ovulación, el tratamiento con AINE tiene el potencial de retrasar o impedir la ovulación¹⁹⁹⁻²⁰¹. No obstante, dado que no se realiza en las proximidades de la ovulación, las mujeres que quieren concebir pueden estar tranquilas porque el tratamiento no afectará de un modo adverso a su fecundidad²⁰².

<i>Fármaco</i>	<i>Dosis inicial (mg)</i>	<i>Dosis de mantenimiento (mg)</i>
<i>Derivados del ácido propriónico</i>		
Ibuprofeno	400	400 cada 6 h
Naproxeno	500	250 cada 6-8 h
Naproxeno sódico	550	275 cada 6-8 h
Cetoprofeno	75	75 cada 8 h
<i>Fenamatos</i>		
Ácido mefenámico	500	250 cada 4 h
Meclofenamato	100	50-100 cada 6 h

Los anticonceptivos orales también son eficaces en el tratamiento de la dismenorrea. Pueden considerarse como tratamiento de primera línea en las mujeres sexualmente activas que desean impedir el embarazo y son la alternativa lógica para las que no toleran ni se benefician lo suficiente del tratamiento con AINE²⁰³. La eficacia de los anticonceptivos orales deriva de la inhibición de la ovulación, que reduce la producción de prostaglandina endometrial, y de la reducción del volumen y la duración del flujo menstrual causada por la atenuación endometrial después de algunos meses de uso²⁰³⁻²⁰⁶. Los anticonceptivos orales pueden utilizarse en la forma cíclica habitual (21-24 comprimidos activos seguidos de 4-7 inactivos), o en una forma cíclica «extendida» utilizando una de las nuevas formulaciones que contienen 12 semanas de comprimidos activos, seguidas por 7 comprimidos inactivos o que contienen únicamente una dosis baja de estrógenos^{207,208}. Todos estos tratamientos son eficaces. Los ciclos extendidos ofrecen la ventaja añadida de menos menstruación, pero están también asociados a una prevalencia más alta de oligometrorragia o sangrados no previstos²⁰⁹.

El anillo vaginal parece ser tan eficaz como los anticonceptivos orales para el tratamiento de la dismenorrea²¹⁰. Aunque no existen estudios específicos sobre el uso del acetato de medroxiprogesterona de liberación prolongada, un estudio pequeño realizado en adolescentes demostró que dos tercios de las participantes indicaron una reducción de la dismenorrea durante el tratamiento²¹¹. Esta reducción también se observó en otras pruebas que evaluaron el sistema (dispositivo) intrauterino que contiene levonorgestrel²¹² y el implante hormonal subdérmico de una sola barra con etonogestrel²¹³.

En las mujeres que no responden al tratamiento con AINE o anticonceptivos hormonales, y las que tienen dolores recurrentes o

empeoramiento del dolor, está justificada una nueva evaluación para excluir las causas de dismenorrea secundaria, como la endometriosis¹⁹¹. En un estudio de mujeres con dolor en la zona pélvica que no lograron un alivio adecuado con el tratamiento con AINE, se detectó endometriosis en la gran mayoría mediante un estudio laparoscópico²¹⁴. Estas observaciones sugieren que las mujeres con dismenorrea grave que no responden adecuadamente al tratamiento con AINE ni anticonceptivos orales son candidatas para el diagnóstico mediante laparoscopia. En las mujeres con endometriosis, la enfermedad debe eliminarse, tanto como sea posible. El tratamiento posquirúrgico con un agonista de la GnRH (como el acetato de leuprolida de liberación prolongada en dosis de 3,75 mg cada 4 semanas) es eficaz para el control de las pacientes (con o sin endometriosis) cuya dismenorrea es persistente. Aunque el tratamiento empírico con agonistas de la GnRH, según los criterios clínicos²¹⁴, se ha promovido como alternativa a la cirugía en las mujeres con graves probabilidades de endometriosis, el tratamiento quirúrgico ofrece las ventajas de un diagnóstico específico, el inmediato alivio del dolor y un control a largo plazo basado en información más fidedigna.

Volver al principio

Migraña menstrual

Las cefaleas son muy comunes, pero su causa rara vez supone un problema grave. Casi todas son provocadas por vasodilatación, contracción muscular o estrés psicológico. Las cefaleas menstruales comprenden todas las cefaleas relacionadas de forma temporal con la menstruación, empezando antes o durante la regla²¹⁵. En la mayoría de las mujeres que sufren SPM, la cefalea forma parte de la constelación de síntomas cíclicos. El enfoque en estos casos debe concentrarse en la migraña menstrual pura, que describe los casos de cefaleas asociadas exclusivamente a la menstruación, y en la «cefalea menstrual» que describe a las pacientes que padecen cefaleas durante la menstruación, pero también en otros momentos del ciclo²¹⁶.

Fisiopatología

La «teoría vascular» tradicional, que sostiene que las migrañas y las cefaleas en brotes son el resultado de la vasodilatación y el aura precedente de una vasoconstricción, ya no se considera viable²¹⁷. En cambio, la vasodilatación es probablemente un epifenómeno resultante de la inestabilidad en el control neurovascular central. **Los conceptos actuales sobre la fisiopatología de la migraña se centran en el sistema trigeminovascular.** Los grandes vasos cerebrales, de la piamadre y la duramadre, y los grandes senos venosos están inervados por aferentes sensitivos que se originan en el ganglio del trigémino y las raíces dorsales cervicales superiores²¹⁸. Ambos convergen en el núcleo caudado trigeminal, lo que explica la distribución del dolor migrañoso, que típicamente afecta a la región frontal y posterior de la cabeza y la parte superior del cuello. Cuando se estimula el ganglio del trigémino, se liberan neuropéptidos vasoactivos (sustancia P, péptido relacionado con el gen de la calcitonina, neurocinina)²¹⁹, que causan inflamación neurogénica, que produce vasodilatación, extravasación de proteínas plasmáticas y dolor. A su vez, la inflamación neurogénica puede causar sensibilización, es decir un proceso en el que disminuyen los umbrales de respuesta neuronal, aumenta la magnitud de respuesta y se expanden los campos receptivos²²⁰⁻²²². El fenómeno de sensibilización ayuda a explicar algunos de los síntomas clínicos de las cefaleas, entre ellos el empeoramiento al toser o al inclinarse, la hiperalgesia (mayor sensibilidad a los estímulos dolorosos) y la alodinia (dolor provocado por estímulos que normalmente no son dolorosos). El clásico aura asociado a la jaqueca (síntomas visuales o auditivos, náuseas o vómitos, parestesias) se atribuye a la «depresión de diseminación cortical», es decir a una onda de despolarización glial y neuronal que se propaga por la corteza cerebral²¹⁷. Las migrañas sin aura pueden afectar áreas del cerebro donde la despolarización no se percibe conscientemente²²³.

La incidencia de las cefaleas aumenta notablemente entre los 15 y los 19 años de edad, alcanza su nivel más alto entre los 35 y los 45 años, y disminuye después de la menopausia²²⁴⁻²²⁷. Hasta en un 70 % de las mujeres con cefaleas se observa una relación entre éstas y la menstruación; entre el 7 % y el 21 % sufre migrañas menstruales puras, y el resto tienen cefaleas relacionadas con la menstruación²²⁸. En comparación con las cefaleas que se producen en otros momentos del mes, las migrañas menstruales son generalmente más resistentes al tratamiento, en general no presentan aura, son más prolongadas y se asocian a una discapacidad funcional más importante²²⁹⁻²³².

La asociación entre los cambios que se producen durante la evolución clínica de las cefaleas y los hitos de la reproducción, como la menarquia, el embarazo y la menopausia, sugieren que las hormonas esteroideas ováricas participan en su fisiopatología. La migraña menstrual parece estar asociada a las concentraciones decrecientes de hormonas, como ocurre al final del ciclo menstrual normal, el posparto y durante las semanas programadas sin píldoras anticonceptivas en las mujeres que utilizan este método^{233,234}. **Las pruebas bioquímicas y genéticas existentes sugieren que la migraña menstrual está desencadenada principalmente por las concentraciones decrecientes de estrógenos.** El estrógeno es responsable de diversas acciones en el sistema nervioso central. Sus

efectos en el sistema neurotransmisor serotoninérgico, en particular, puede explicar su asociación a las migrañas²²⁸. El tono serotoninérgico en las mujeres se relaciona con las concentraciones de estrógenos; cuando éstas disminuyen, también descienden las de serotonina, debido a la reducción de la producción y al aumento de la eliminación. El estrógeno puede también regular el equilibrio entre la neurotransmisión excitadora e inhibitora a través de sus efectos en otros mediadores químicos, como el óxido nítrico, el magnesio o las prostaglandinas^{228,235}.

Evaluación

Aunque las cefaleas son comunes, también pueden ser una indicación de alguna afección más grave, como un tumor que se expande en el espacio intracraneal, una lesión vascular, una infección o un trastorno metabólico. Las cefaleas crónicas deben caracterizarse según su ubicación, calidad, cambios con el transcurso del tiempo, y síntomas o signos asociados.

Las cefaleas tensionales comunes se clasifican en episódicas (< 15 por mes) o crónicas (\geq 15 por mes)²³⁶. En un principio se las designó como tal por su presunta causa: la tensión o el estrés excesivos que provocaba la contractura muscular; pero esa explicación tradicional ya no se considera viable²³⁷. Aunque su patogenia no se conoce con certeza, los modelos actuales se centran en una sensibilidad más alta de las vías del dolor en el sistema nervioso central, y posiblemente en el periférico²³⁸⁻²⁴⁰, el óxido nítrico²⁴¹ y los factores genéticos^{242,243}. Las cefaleas tensionales son generalmente leves a moderadas en intensidad, bilaterales y se las describe como «un dolor sordo», «presión», «una tapa que presiona», una «banda dolorosa», o una sensación de peso sobre la cabeza y los hombros. Pueden variar en intensidad y frecuencia, pero generalmente no empeoran con el transcurso del tiempo.

Cuando las cefaleas son cíclicas, desaparecen durante ciertos períodos y muestran rasgos característicos, pueden generalmente atribuirse cómodamente a la categoría de las migrañas. ***Las migrañas son característicamente punzantes por naturaleza, van precedidas con frecuencia, aunque no siempre, por un pródromo, y por lo general comienzan lentamente y pasan a un crescendo en un período de 1-2 h. La mayoría de las pacientes con migrañas han sufrido numerosas cefaleas similares en el pasado.*** Las migrañas pueden ser precipitadas por el estrés, el alcohol o los alimentos ricos en tiramina y triptófano (p. ej., vino tinto, chocolate, quesos curados). La migraña clásica se denomina «migraña con aura», mientras que la común se conoce como «migraña sin aura». ***Las migrañas menstruales son típicamente migrañas sin aura***²²⁷.

Las cefaleas de aparición súbita o las persistentes que empeoran con el transcurso de las horas y las que se intensifican poco después de manifestarse o se asocian a cambios mentales, son indicativas de la necesidad de una evaluación detallada y profunda. Los síntomas neurológicos focales, aparte del típico aura visual o sensitiva, sugieren la presencia de lesiones expansivas, malformaciones arteriovenosas o enfermedad del colágeno vascular. La fiebre no es característica de la migraña, y sugiere una infección intracraneal, sistémica o local (p. ej., sinusitis mastoidea o paranasal). Las cefaleas de aparición reciente en mujeres mayores de 50 años o en pacientes con cáncer o infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) sugieren alguna otra patología. La congestión nasal crónica sugiere sinusitis. La visión borrosa y las cefaleas al levantarse por la mañana, que mejoran después de sentarse o pararse, la visión doble o la pérdida de equilibrio, y los dolores de cabeza asociados a náuseas crónicas sugieren una presión intracraneal excesiva. La pérdida súbita de visión unilateral sugiere la presencia de neuritis óptica. ***Las pruebas de diagnóstico por la imagen suelen estar indicadas en aquellas pacientes que presentan un cambio importante reciente en el patrón, la frecuencia o la intensidad de las jaquecas, empeoramiento de las cefaleas a pesar del tratamiento, síntomas y signos neurológicos focales o la aparición de cefaleas de esfuerzo o a partir de los 40 años de edad***²⁴⁴.

Tratamiento

El tratamiento de la migraña menstrual aguda es similar al de la migraña común; los agonistas de la serotonina (conocidos como triptanos), como el sumatriptán (50-100 mg), el rizatriptán (10 mg) y frovatriptán (2,5 mg) son eficaces para interrumpir las cefaleas migrañosas²⁴⁵⁻²⁴⁷. Los triptanos inhiben la liberación de péptidos vasoactivos, promueven la vasoconstricción e inhiben la neurotransmisión en el núcleo del trigémino, que bloquea la transmisión de impulsos a las neuronas de segundo orden. También ayudan a aliviar las náuseas y la fotofobia asociadas. Cuando el tratamiento intenso de interrupción es inadecuado o necesita repetirse, se debe considerar alguna estrategia de prevención, hormonal o no hormonal.

Los tratamientos hormonales de prevención pretenden minimizar o eliminar la reducción premenstrual de las concentraciones séricas de estrógenos²⁴⁸. Son una opción lógica para las pacientes con otras patologías menstruales, como ciclos irregulares, dismenorrea o menorragia, y generalmente se prefieren sobre las técnicas de prevención no hormonal. Cuando las migrañas menstruales representan una reacción a los cambios cíclicos en las concentraciones circulantes de las hormonas esteroideas sexuales, lo lógico es tratar de minimizar o eliminar la ciclicidad, lo que puede conseguirse mediante el uso continuo de anticonceptivos orales diarios. En las mujeres que prefieren tener su menstruación, el uso de anticonceptivos orales de ciclo extendido que contienen 9-12 semanas consecutivas de píldoras

activas reduce su frecuencia; las formulaciones estándar también pueden utilizarse pero, en cualquier caso, los complementos estrógenos deben suministrarse durante cualquier semana de placebo programada, a fin de impedir la cefalea provocada por la ausencia de estrógenos²⁴⁹. El uso de anticonceptivos orales en las mujeres que padecen migrañas con aura es polémico debido a las preocupaciones por el posible aumento de riesgo de ictus. Mientras que los estudios europeos han sugerido que los anticonceptivos orales pueden aumentar este riesgo²⁵⁰⁻²⁵², los realizados en Estados Unidos no lo indican^{253,254}, probablemente debido a que las píldoras en dosis bajas son más prevalentes y a que el tabaquismo después de los 35 años se ha considerado una contraindicación relativamente importante para el uso de anticonceptivos orales en este país (este tema se analiza con más detalle en el cap. 22). No obstante, tanto la Organización Mundial de la Salud como el American Collage of Obstetricians and Gynecologists desaconsejan actualmente el uso de anticonceptivos orales en mujeres mayores de 35 años que sufren migrañas asociadas a síntomas o signos neurológicos focales.

En las mujeres con contraindicaciones para el uso de anticonceptivos orales, los complementos estrogénicos pueden utilizarse para amortiguar la reducción de las concentraciones de estrógenos al final del ciclo, empezando justo antes de la aparición de la menstruación y continuando durante aproximadamente 7 días en total. En algunos estudios clínicos se comprobó la eficacia de un parche (0,1 mg/día) o un gel (1,5 mg/día) de estradiol transdérmico^{255,256}, pero la aplicación debe continuar hasta que las concentraciones endógenas de estrógeno vuelven a elevarse o el tratamiento simplemente pospone la ausencia de estrógeno y la cefalea relacionada²⁵⁶. Otra alternativa es el uso de un agonista de la GnRH de acción prolongada. Los estudios clínicos realizados en mujeres con migrañas menstruales indican que el tratamiento con acetato de leuprolida reduce notablemente la frecuencia de las jaquecas, aunque se proporcione un tratamiento de apoyo con estrógenos y progestágenos^{257,258}.

La prevalencia de la migraña es relativamente alta durante la perimenopausia, especialmente en las mujeres con antecedentes de migrañas menstruales²⁵⁹. En el Women's Health Study, el 11 % de más de 17 000 profesionales sanitarias en edad posmenopáusicas indicaron que tenían migrañas; las que estaban en ese momento en tratamiento hormonal estaban más afectadas que las que nunca había utilizado ese tipo de tratamiento (OR = 1,42; IC del 95 % = 1,24-1,62), y la prevalencia se relacionó con la dosis de estrógenos del tratamiento²⁶⁰. El tratamiento de la migraña en las mujeres menopausias no es distinto al de las premenopáusicas. Una vez más, se prefieren los tratamientos hormonales que minimizan las concentraciones de estrógeno circulantes; por lo tanto, el tratamiento continuo es mejor que el cíclico. La adición de un progestágeno, cuando se necesita, no afecta la frecuencia de las migrañas²⁶⁰.

Los tratamientos no hormonales para las migrañas menstruales incluyen los basados en AINE o en un triptano. Los primeros, utilizados desde 7 días antes de la aparición de la menstruación y hasta que ésta termina, pueden ayudar a reducir la frecuencia, la duración y la intensidad de las migrañas menstruales²⁶¹. El tratamiento con triptano, que comienza 2-3 días antes de la regla y continúa durante un total de 5-6 días, evita o reduce eficazmente la intensidad de las cefaleas en la mayoría de las pacientes. Los tratamientos comprobados son los que utilizan 25 mg de sumatriptán 3 veces al día²⁶², 1 mg de naratriptán 2 veces al día²⁶³ o 2,5 mg de frovatriptán 1-2 veces al día²⁶⁴.

Volver al principio

Epilepsia catamenial

En la antigüedad, la epilepsia catamenial se atribuía a la luna, lo que dio origen a la palabra «lunático»²⁶⁵. La palabra «catamenial» deriva de la palabra griega katomenios, que significa «mensual». La epilepsia catamenial describe convulsiones agrupadas alrededor de momentos específicos del ciclo mensual, generalmente durante los intervalos perimenstrual o periovulatorio. ***El diagnóstico de epilepsia catamenial se basa en la demostración de una relación temporal entre la menstruación y la actividad convulsiva; un aumento de 2 o más veces en la frecuencia de las convulsiones durante una fase concreta del ciclo menstrual se considera generalmente una prueba de la epilepsia catamenial***^{266,267}. Según esa definición, la epilepsia catamenial afecta a un 30 % y un 60 % de las mujeres epilépticas²⁶⁸⁻²⁷⁰. Dado que esta enfermedad afecta aproximadamente a 1,3 millones de mujeres en Estados Unidos^{271,272}, casi 400 000 mujeres con epilepsia sufren convulsiones catameniales, que a veces no responden a ningún tratamiento²⁷³.

Fisiopatología

Las convulsiones catameniales se asocian a todos los tipos de epilepsia, pero son más comunes entre las mujeres con epilepsia focal (p. ej., epilepsia del lóbulo temporal) que entre las que sufren epilepsia generalizada²⁷⁴. La causa específica no se conoce aún con certeza. Las hipótesis incluyen fluctuaciones en las concentraciones de fármacos antiepilépticos, cambios en el equilibrio hidroelectrolítico y variaciones en la secreción de hormonas esteroideas ováricas²⁶⁷. Se acepta ampliamente que los cambios cíclicos de los estrógenos y la progesterona a lo largo del ciclo menstrual tienen un papel central.

Suele considerarse que los estrógenos son proconvulsivos, aunque sus efectos dependen de la duración del tratamiento, la dosis, el modo de administración y el tipo de convulsión. Los estrógenos afectan a la excitabilidad neuronal a través de la modulación de la expresión génica, la regulación del liberador de neurotransmisores y la interacción directa con los receptores de neurotransmisores. El estrógeno actúa sobre las neuronas dentro del sistema límbico, la corteza cerebral y otras regiones importantes por su sensibilidad convulsiva²⁷⁵. También interactúa con las neurotropinas, que potencian la excitabilidad hipocámpica. En las mujeres con epilepsia, la predisposición a las convulsiones está relacionada con el cociente estrógenos/progesterona, que alcanza su máximo en los intervalos premenstrual y preovulatorio. Aunque las concentraciones séricas de estradiol en las mujeres con epilepsia catamenial son similares a las de los controles normales a lo largo del ciclo menstrual, las pruebas sugieren que las concentraciones de progesterona son menores y los cocientes estrógenos/progesterona mayores^{270,276}. La frecuencia de las convulsiones disminuye hacia la mitad de la fase lútea, cuando las concentraciones de progesterona alcanzan su nivel máximo, y aumenta durante la fase premenstrual, cuando las concentraciones de progesterona descienden y el cociente estrógenos/progesterona aumenta.

En general, se acepta que la progesterona tiene una acción anticonvulsiva porque disminuye la predisposición a las convulsiones. Los cambios en las concentraciones séricas de progesterona se han relacionado directamente con las convulsiones catameniales^{270,276}, y las conclusiones de algunos estudios murinos respaldan el concepto de que los metabolitos 5 α -reducidos de progesterona, en especial la alopregnanolona, son responsables de su actividad anticonvulsiva^{276,277}. Los neuroesteroides como la alopregnanolona son sintetizados localmente dentro del cerebro, tanto de novo como a partir de los precursores esteroideos circulantes, y modulan la excitabilidad neural. La alopregnanolona potencia la acción del ácido γ -aminobutírico, el principal neurotransmisor inhibidor del cerebro, a través de la modulación y la interacción directa con los receptores GABA-A²⁷⁸.

Las interacciones entre las hormonas esteroideas gonadales, las convulsiones y los fármacos antiepilépticos son complejas. Mientras que las hormonas esteroideas gonadales pueden alterar la predisposición a las convulsiones, éstas pueden alterar los patrones de la secreción de hormonas esteroideas y los antiepilépticos pueden alterar las concentraciones de hormonas esteroideas sexuales al alterar su metabolismo. En las adolescentes epilépticas, la incidencia de convulsiones tonicoclónicas generalizadas suele aumentar durante la pubertad²⁷⁹, cuando las concentraciones de hormonas esteroideas se eleva y se inicia la menstruación. Durante la menopausia, la actividad convulsiva aumenta en algunas mujeres, pero se reduce o permanece sin cambios en otras²⁸⁰⁻²⁸². El tratamiento hormonal puede aumentar la actividad convulsiva en las mujeres posmenopáusicas, especialmente en aquellas con antecedentes de epilepsia catamenial^{283,284}. Por otro lado, la prevalencia de trastornos menstruales como la poliquistosis ovárica es mayor²⁸⁵, y la fecundidad es menor entre las mujeres con epilepsia²⁸⁶, lo que sugiere que las convulsiones pueden predisponer a la disfunción reproductora, posiblemente al alterar el patrón de la liberación de la GnRH hipotalámica. La asociación entre la epilepsia y la disfunción reproductora puede también reflejar los efectos de los fármacos antiepilépticos sobre el metabolismo de las hormonas esteroideas. Algunos, como la fenitoína, la carbamazepina y el fenobarbital, inducen las enzimas del sistema citocromo P450 hepáticas, que pueden acelerar el metabolismo de las hormonas esteroideas con las que comparten vías metabólicas comunes^{287,288}. También pueden aumentar las concentraciones séricas de la SHBG, y de ese modo reducir aun más las concentraciones de esteroideos libres o biológicamente activos. Otros medicamentos antiepilépticos, como el valproato sódico, inhiben las enzimas hepáticas, lo que puede aumentar las concentraciones de hormonas esteroideas bioactivas. No obstante, no existen pruebas directas que vinculen la epilepsia catamenial con antiepilépticos específicos. El alcance de la contribución de estos mecanismos competidores a la epilepsia catamenial no se ha determinado aún.

Algunos estudios sugieren que los anticonceptivos orales pueden aumentar la actividad convulsiva, pero en la mayoría de ellos no se ha observado efecto alguno^{283,289,290} ni tampoco una reducción en la frecuencia de las convulsiones^{291,292}. Aunque determinados fármacos antiepilépticos pueden llegar a reducir la eficacia de los anticonceptivos orales mediante la aceleración de su metabolismo^{283,293}, no existen pruebas de que el efecto sea clínicamente importante²⁹⁴⁻²⁹⁷. Por el contrario, los anticonceptivos orales pueden reducir las concentraciones circulantes de algunos antiepilépticos mediante el mismo mecanismo, lo que puede aumentar el riesgo de convulsiones²⁹⁸; las pruebas indican que las mujeres que reciben tratamiento con lamotrigina o ácido valproico pueden necesitar un ajuste en la dosis si también están utilizando anticonceptivos orales^{297,299-301}.

Tratamiento

No existe actualmente un tratamiento específico para la epilepsia catamenial. Los fármacos antiepilépticos son el elemento esencial para su control. Sin embargo, aproximadamente un tercio de las mujeres con convulsiones catameniales necesitan tratamiento con más de un medicamento, en parte porque la epilepsia catamenial a menudo es resistente al tratamiento con fármacos convencionales. Al menos en teoría, algunas opciones atractivas son el uso de gabapentina, levetiracetam, tiagabina, zonisamida y pregabalina, ya que no inducen a las enzimas hepáticas. La acetazolamida, un potente inhibidor de la anhidrasa carbónica, se ha utilizado empíricamente durante años para el tratamiento de la epilepsia catamenial, aunque son pocos los estudios directos que dan prueba de su efectividad³⁰²; la tolerancia al fármaco, que exige un aumento de dosis progresivo, es un problema común. Las benzodiazepinas, como el clonazepam y el clobazam,

aumentan la actividad del receptor de la GABA-A y tienen una actividad anticonvulsiva de amplio espectro. El clobazam (20-30 mg diarios), administrado intermitentemente desde 2-4 días antes de la menstruación y durante los primeros 3 días de sangrado, ha demostrado su eficacia para el tratamiento de la epilepsia catamenial; la intermitencia ayuda a evitar problemas de tolerancia que, de otro modo, son muy frecuentes³⁰³. Algunas pruebas limitadas sugieren que el tratamiento con lamotrigina (25-200 mg diarios) puede reducir o eliminar las convulsiones catameniales, al menos en algunas mujeres³⁰⁴. La ganaxolona, un neuroesteroide sintético (un análogo 3β-metil de la alopregnanolona) que ha demostrado ser prometedor en modelos preclínicos de epilepsia catamenial e investigaciones preliminares en mujeres³⁰⁵, se encuentra actualmente en estudios clínicos³⁰⁶.

Los tratamientos hormonales para el control de las convulsiones catameniales también merecen consideración, en particular para las mujeres que no responden a los fármacos antiepilépticos. El tratamiento con acetato de medroxiprogesterona de liberación prolongada en dosis que generalmente eliminan la menstruación (p. ej., 150 mg i.m. cada 3 meses) puede mejorar el control de las convulsiones en muchas mujeres³⁰⁷. La progesterona natural cíclica también ha demostrado su eficacia para el tratamiento de las convulsiones catameniales; una dosis de 100-200 mg, administrada por vía oral o vaginal entre los días 15 y 28 del ciclo, redujo la frecuencia de las convulsiones en aproximadamente un 50 % y un 75 %^{308,309}. Su aparente eficacia y seguridad ha dado lugar a un estudio, actualmente en curso, patrocinado por los National Institutes of Health (NIH)³¹⁰, pero la progesterona no se reconoce aún como un tratamiento aprobado para la epilepsia catamenial. Los resultados de estudios en modelos animales y los datos clínicos existentes sugieren que los efectos anticonvulsivos de la progesterona derivan de su conversión metabólica en neuroesteroides, principalmente alopregnanolona^{311,312}. Los anticonceptivos orales de uso continuo, la minipíldora de progestágenos únicamente³¹³, y los agonistas de la GnRH con tratamiento con estrógenos y progestágenos de apoyo también han demostrado cierta eficacia en grupos pequeños de mujeres con epilepsia catamenial³¹⁴⁻³¹⁶.

En resumen, la epilepsia catamenial es una afección compleja y multifacética. Las hormonas ováricas desempeñan un papel central, pero se desconoce la causa exacta. Las pruebas indican que el estrógeno, la progesterona y los neuroesteroides endógenos participan en la fisiopatología; pero no se ha identificado una dinámica hormonal específica que predisponga a las convulsiones. La ausencia de neuroesteroides puede ser el factor crítico que aumente la predisposición a las convulsiones durante el intervalo perimenstrual, a través de los cambios en los receptores GABA-A centrales. Los antiepilépticos convencionales no son eficaces en la mayoría de las pacientes con convulsiones catameniales, posiblemente debido a que pueden alterar el metabolismo y las concentraciones de los esteroides sexuales. Las terapias hormonales han resultado eficaces, entre ellas las que utilizan progesterona, anticonceptivos orales y agonistas de la GnRH. Finalmente, los neuroesteroides sintéticos recientemente desarrollados se han mostrado muy prometedores en estudios animales sobre la epilepsia catamenial, y pueden llegar a ser un tratamiento específico en el futuro.

[Volver al principio](#)

Asma premenstrual

Alrededor del 20 % al 40 % de las mujeres con asma presentan un aumento de los síntomas asociados a la menstruación³¹⁷⁻³¹⁹. Incluso las mujeres asmáticas que ignoran el vínculo existente con la menstruación muestran un empeoramiento de la función pulmonar durante sus reglas^{320,321}. Las mujeres con asma de inducción hormonal tienden generalmente a sufrir trastornos asmáticos más graves que aquellas cuyo asma no está afectado por los cambios hormonales. Se desconoce el mecanismo, pero la liberación de prostaglandinas, las alteraciones del sistema inmunitario y un efecto directo del descenso de estrógenos y progesterona en el músculo liso bronquial son algunos de los posibles factores sugeridos.

El método óptimo para tratar el asma premenstrual aún no ha sido establecido. Se ha documentado que el tratamiento con estrógenos (estradiol micronizado, 2 mg diarios por vía oral) mejora los síntomas y las mediciones de la función pulmonar³²¹. En un estudio clínico aleatorio, no se encontró diferencia alguna en la comparación entre el tratamiento con estrógenos y el placebo, aunque todas las mujeres presentaban asma leve generalmente bien controlada³²². En otro estudio, la administración de progesterona intramuscular ayudó a mejorar el asma premenstrual³²³. La lógica de eliminar los períodos menstruales con la administración diaria de anticonceptivos orales, acetato de medroxiprogesterona de liberación prolongada intramuscular o un agonista de la GnRH de acción prolongada resulta por demás tentadora, pero no existen datos disponibles que demuestren su eficacia. Las alternativas incluyen un inhalador de rescate, si es necesario, o un modificador de leucotrienos, como montelukast, zafirlukast o zileutón.

[Volver al principio](#)

Neumotórax, hemotórax y hemoptisis catamenial

Los síndromes de endometriosis torácica están estrechamente vinculados a la presencia de endometriosis genital. En un análisis retrospectivo de 110 casos, la edad media de aparición de la endometriosis torácica fue de $35 \pm 0,6$ años, en un intervalo de 15-54 años³²⁴. El neumotórax catamenial fue la afección inicial más común, en 80/110 pacientes (73 %); los casos de hemotórax catamenial fueron 15 (14 %), los de hemoptisis catamenial 8 (7 %) y en 7 (6 %) pacientes se detectaron nódulos pulmonares. Entre las 61 mujeres sometidas a laparoscopias o laparotomías, 51 tenían signos de endometriosis pélvica. Se observaron implantes pleurales en menos del 15 % de las pacientes a las que se había realizado una toracostomía o una toracotomía, y en aproximadamente el 25 % de los casos se observaron defectos diafragmáticos, quistes parenquimatosos o bullas enfisematosas³²⁴.

Las explicaciones más verosímiles del neumotórax, el hemotórax y la hemoptisis catameniales son la transferencia del tejido endométrico entre el peritoneo y la pleura a través de defectos del diafragma^{325,326} y la microembolización a través de las venas pélvicas³²⁴. Una revisión de 154 casos de neumotórax catamenial tratados quirúrgicamente permitió detectar que el 16 % de las pacientes tenía perforaciones diafragmáticas sin endometriosis torácica, y el 12 % presentaba endometriosis diafragmática visible asociada a una o más perforaciones³²⁷.

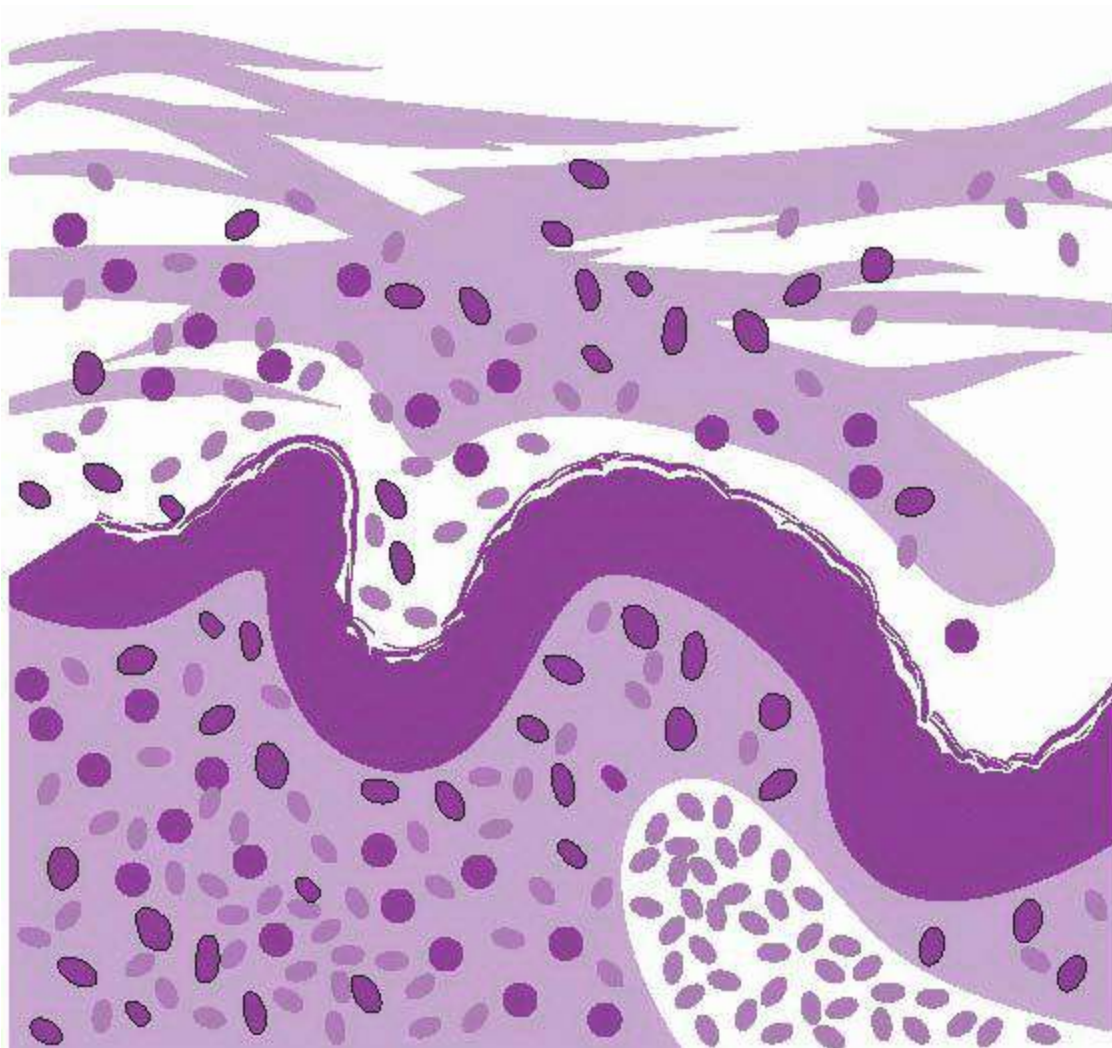
En las mujeres afectadas, los síntomas de endometriosis torácica aparecen típicamente en las 24-48 h posteriores al inicio de la menstruación. El dolor torácico es el síntoma más frecuente, observándose en el 90 % de las pacientes, un tercio de las cuales también presenta disnea. El neumotórax se produce principalmente en el lado derecho, y suele ser pequeño o moderado; el hemotórax también suele observarse en ese lado^{328,329}. Las mujeres con endometriosis parenquimatosa pulmonar o endobronquial suelen acudir con hemoptisis catamenial.

El diagnóstico de la endometriosis torácica debe sospecharse en las mujeres en edad fecunda que presenten dolor torácico, neumotórax o hemoptisis recurrentes durante la menstruación. Aunque no es imprescindible, puede realizarse mediante citología del líquido pleural³³⁰, punción y aspiración de las masas pulmonares³³¹, citología mediante aspiraciones broncoscópicas³³² o videotoracoscopia³³³. En las mujeres con neumotórax catamenial, la tomografía computarizada (CT) torácica puede revelar la presencia de bullas, cavidades o fibrosis, y en las pacientes con hemoptisis, pueden mostrar pequeños nódulos parenquimatosos, que a su vez pueden ser visibles únicamente durante la menstruación^{334,335}.

El tratamiento inicial de las mujeres con endometriosis torácica sintomática es el mismo que el utilizado en otras pacientes con neumotórax, hemotórax o hemoptisis. El tratamiento eficaz a largo plazo exige la supresión o escisión de los implantes endometriales torácicos, la prevención de una nueva diseminación desde la zona pélvica y la prevención de una fuga de aire a través de las perforaciones diafragmáticas. Aunque los tratamientos inhibidores hormonales (p. ej., anticonceptivos orales, progestágenos, danazol, análogos de la GnRH) suelen considerarse un tratamiento de primera línea, el índice de recidiva es superior al 50 %³²⁴. Cuando no da resultado, lo indicado es el tratamiento quirúrgico. La inspección directa de la pleura mediante videotoracoscopia o toracotomía permite identificar perforaciones o implantes endometriales del diafragma, que pueden cerrarse o extirparse, respectivamente, realizando generalmente a continuación una pleurodesis química con polvo de talco (aplicando el polvo con aerosol en la cavidad pleural) o una abrasión pleural^{327,329}. Los tratamientos quirúrgicos suelen ser muy eficaces para impedir la recidiva del neumotórax o el hemotórax catamenial, pero las pacientes que continúan teniendo dolor torácico cíclico debido a implantes pleuropulmonares pueden necesitar un tratamiento médico inhibidor a largo plazo³³⁶.

Todas las referencias están disponibles en: <http://www.lwwes.com/fritzandsperoff>

Volver al principio



Herramientas de imágenes

La hemorragia uterina disfuncional es el síntoma más habitual por el que las mujeres en edad fecunda acuden al médico. Todos los médicos de atención primaria deben por tanto familiarizarse con sus causas, y utilizar un enfoque lógico y organizado para la evaluación y el tratamiento del problema.

La hemorragia uterina disfuncional o anovulatoria describe el espectro de tipos de hemorragia menstrual anómala que puede aparecer en las mujeres anovuladoras que no presentan enfermedades médicas ni trastornos pélvicos. Los mecanismos que participan en la hemorragia anovuladora varían, pero cada uno de ellos refleja un patrón irregular de estimulación de las hormonas esteroideas que se aparta de la secuencia característica del ciclo menstrual ovulatorio normal. La clave para el éxito del tratamiento de la hemorragia disfuncional radica en reconocer o identificar el mecanismo responsable. La hemorragia anovuladora puede controlarse con eficacia y seguridad mediante un tratamiento médico basado en conceptos fisiológicos sólidos. Las pautas terapéuticas que se describen en este capítulo han soportado la prueba del tiempo y se han diseñado para alcanzar dos objetivos concretos pero interrelacionados. El primero consiste en corregir las anomalías del crecimiento y desarrollo endometrial que son consecuencia de la anovulación crónica y predisponen a un flujo menstrual excesivo y prolongado. El segundo objetivo del tratamiento es inducir o restaurar una menstruación cíclica predecible con un volumen y una duración normales.

La hemorragia relacionada con una amplia gama de enfermedades tanto del aparato reproductor como ajenas a éste puede hacerse pasar por una hemorragia anovuladora. La obtención cuidadosa de los antecedentes menstruales y la exploración física suelen proporcionar la mayor parte de la información necesaria para diferenciar la anovulación de otras causas de hemorragia anómala. Cuando se sospecha firmemente una enfermedad o fracasa el tratamiento de una supuesta hemorragia anovuladora, está indicada una evaluación adicional, que también es sencilla.

Los médicos utilizan una amplia variedad de términos para describir los patrones disfuncionales de hemorragia menstrual que no siempre significan o comunican lo mismo a otras personas. Los términos tradicionales con raíces latinas o griegas todavía se usan ampliamente para describir las distintas alteraciones relacionadas con la frecuencia, la regularidad, la duración y el volumen de la menstruación.

Términos tradicionales que describen alteraciones de la hemorragia menstrual:

- **Amenorrea:** ausencia de menstruación.
- **Oligomenorrea:** menstruación poco frecuente, a intervalos de más de 35 días.
- **Polimenorrea:** menstruación muy frecuente, a intervalos de menos de 24 días.
- **Metrorragia:** menstruación a intervalos irregulares.
- **Menorragia o hipermenorrea:** menstruación anormalmente prolongada o excesiva, durante más de 7 días o con una hemorragia de más de 80 ml.

Aunque las definiciones anteriores están razonablemente bien establecidas, los términos no siempre se utilizan o se entienden de forma precisa^{1,2}. Por ejemplo, en Estados Unidos, el término *hemorragia uterina anómala* describe generalmente todos los patrones anómalos de hemorragia provocados por una amplia variedad de causas, entre ellas la anovulación, el embarazo, una patología uterina y las coagulopatías³. El término *hemorragia uterina disfuncional* es sinónimo de hemorragia anovulatoria, en la ausencia de embarazo o de cualquier patología demostrable (un diagnóstico de exclusión), y el término *menorragia* describe la hemorragia excesiva o prolongada regular. Sin embargo, en otros países, los términos hemorragia uterina disfuncional y menorragia se utilizan a menudo para describir ambas hemorragias: la ovulatoria (regular) y la anovulatoria (irregular y excesiva o prolongada)¹. La confusión que rodea al significado exacto de los términos tradicionales ha motivado el deseo de abandonar esa terminología, y utilizar en cambio términos que las pacientes puedan comprender y además sean traducibles a otros idiomas, con el objetivo final de mejorar la comunicación entre los profesionales médicos, los investigadores y los pacientes. Con ese fin, las recomendaciones surgidas de una conferencia sobre consenso internacional propusieron términos que describen las características más importantes de la hemorragia menstrual durante los años de fecundidad¹:

<i>Característica</i>	<i>Términos descriptivos</i>	<i>Límites normales</i>
Frecuencia de la menstruación	Frecuente	< 24 días
	Normal	24-38 días
	Infrecuente	> 38 días
Regularidad (variación ciclo a ciclo)	Ausente	-----
	Regular	± 2-20 días
	Irregular	> 20 días

Duración del flujo	Prolongado	> 8 días
	Normal	4-8 días
	Breve	> 4 días
Volumen de la hemorragia mensual	Excesiva	> 80 ml
	Normal	5-80 ml
	Escasa	<5 ml

Los límites normales sugeridos para la frecuencia, la regularidad y la duración del flujo menstrual se basan en los percentiles 5 y 95 de los datos obtenidos a partir de estudios de población⁴⁻⁶. Como tales, están influenciados por la prevalencia de trastornos anovulatorios comunes, como la poliquistosis ovárica, en una población específica. En consecuencia, las normas basadas en la población son más amplias que las aceptadas generalmente para la frecuencia menstrual (24-35 días), la regularidad (variación de ± 5 días) y la duración (2-7 días) entre las mujeres ovulatorias. Los límites normales para el volumen de hemorragia menstrual se basaron principalmente en las mediciones de la pérdida de hemoglobina en una comunidad sueca⁴. La expectativa es que una anamnesis menstrual estructurada pueda clarificar los detalles necesarios para categorizar los síntomas indicados por una paciente en términos claros y sencillos (p. ej., hemorragia menstrual excesiva e irregular)^{7,8}.

Aunque el esfuerzo para simplificar y normalizar la terminología que describe las anomalías menstruales es razonable y encomiable, la adopción de una nueva nomenclatura será probablemente lenta debido a que los términos tradicionales, aunque confusos, están firmemente enraizados.

Volver al principio

Hemorragia menstrual normal

La ovulación o, más concretamente, la secuencia organizada de señales endocrinas que caracteriza al ciclo ovulador, es la que aporta regularidad, posibilidad de predicción y uniformidad a la menstruación. La endocrinología del ciclo menstrual normal se comenta con detalle en el capítulo 6. Aquí se resumen únicamente los conceptos y las características más básicos, centrándose en los principales fenómenos y mecanismos que controlan el ciclo endometrial, así como el volumen y la duración del flujo menstrual.

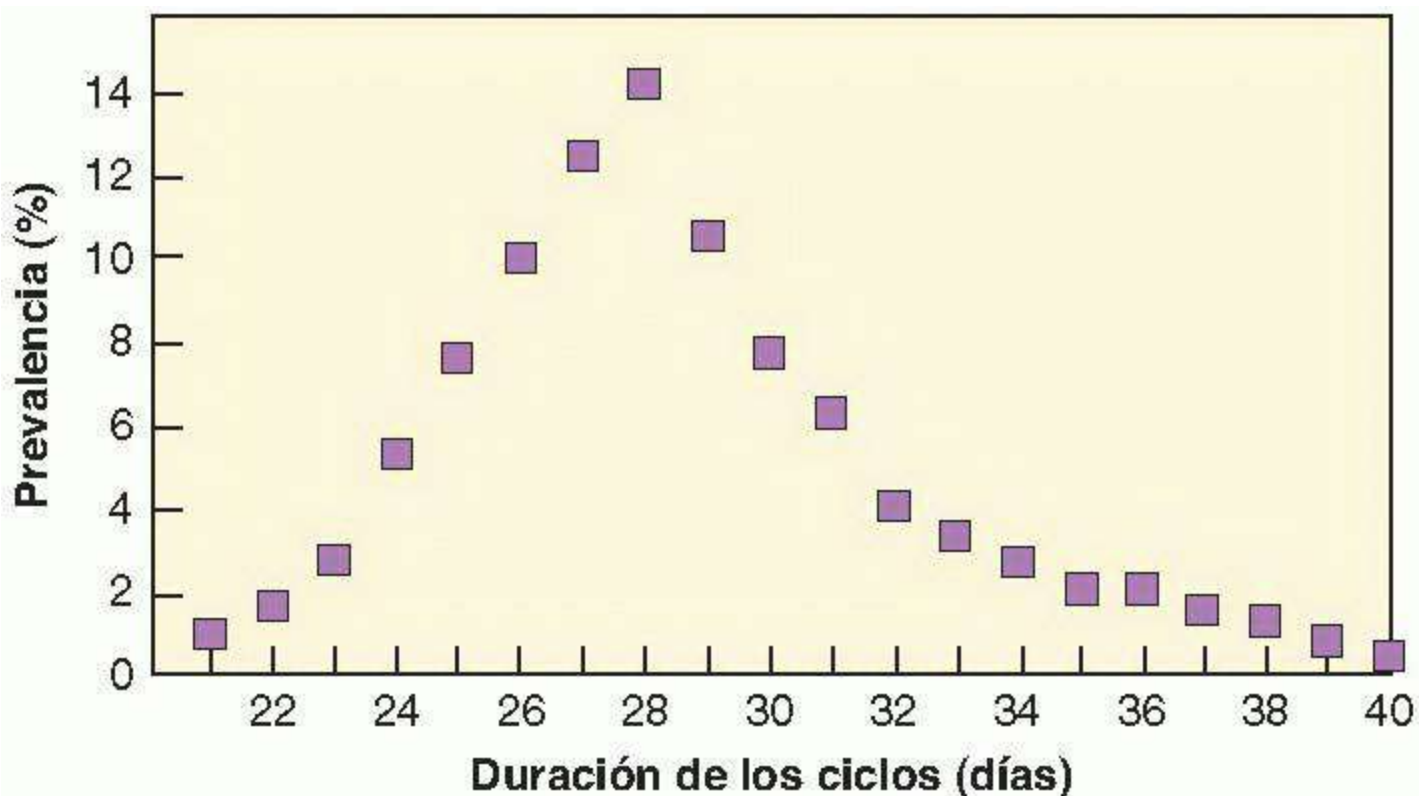
Durante la fase folicular del ciclo ovárico normal (correspondiente a la fase proliferativa del ciclo endometrial), se elevan las concentraciones de estrógenos, al principio con lentitud y con más rapidez posteriormente, a medida que aparece, crece y madura el folículo ovárico dominante. En respuesta a estos estrógenos, la capa funcional del endometrio vuelve a crecer, tras haberse desprendido durante la menstruación precedente. Después de la ovulación, el cuerpo lúteo derivado del folículo ovulador sigue produciendo estrógenos, si bien ahora, y lo que es más importante, también sintetiza progesterona. Durante la fase lútea del ciclo ovárico (correspondiente a la fase secretora del ciclo endometrial), aumentan conjuntamente las concentraciones de estrógenos y progesterona a medida que el cuerpo lúteo crece y alcanza la madurez. En respuesta a las acciones combinadas de estrógenos y progesterona, el endometrio se transforma y organiza, preparándose para la llegada prevista y la implantación del producto de la concepción. Si el embarazo y la elevación rápida de las concentraciones de gonadotropina coriónica humana (GCh) no lo «rescatan», el cuerpo lúteo desaparece de manera espontánea mediante una muerte celular preprogramada. Según sucede esto, descienden las concentraciones de estrógenos y progesterona a un ritmo constante, retirando finalmente el apoyo funcional al endometrio. Se inicia la menstruación, que señala el final de un ciclo endometrial y el comienzo de otro.

Desde la perspectiva endometrial, las características endocrinas del ciclo ovárico son bastante sencillas; las cantidades de hormonas producidas no son ni mucho menos tan importantes como la secuencia en que aparecen: estrógenos, estrógenos y progesterona, y privación de ambas hormonas. De todos los efectos diferentes de las hormonas sobre el endometrio, la estimulación de estrógenos y

progesterona produce el endometrio más estable, y la privación de ambos, las características menstruales más reproducibles. **La secuencia ejerce un control tal que la mayoría de las mujeres ovuladoras presentan una pauta, un volumen y una duración del flujo menstrual que reconocen como propios y llegan a esperar, acompañados muy a menudo de un tipo igual de uniforme y predecible de sintomatología premenstrual (meteorismo, tensión mamaria, cambios del estado de ánimo).** Incluso las desviaciones leves respecto a las pautas habituales en cuanto a cronología, cantidad o duración del flujo pueden provocar preocupación. La atención cuidadosa a los detalles más sutiles de los antecedentes menstruales puede resultar muy útil para diferenciar la hemorragia anovuladora de otras causas.

Las variaciones del flujo menstrual y la duración del ciclo son frecuentes en los extremos de la edad de procreación, durante los primeros años de la adolescencia y en los que preceden a la menopausia. Durante los 12-18 meses posteriores a la menarquia, los ciclos menstruales suelen ser irregulares, debido a la inmadurez del eje hipotálamo-hipófiso-ovárico^{9,10}. En un estudio dirigido por la Organización Mundial de la Salud, la duración media del primer ciclo después de la menarquia fue de 34 días; casi el 40 % de los ciclos fueron de más de 40 días, y menos del 10 %, de menos de 20 días¹¹. Los ciclos permanecieron relativamente prolongados durante los primeros 5-7 años a partir de la menarquia, pero luego se redujeron gradualmente y comenzaron a ser más regulares¹¹. La prevalencia de ciclos anovuladores es máxima en las mujeres con menos de 20 años y más de 40^{12,13}. Las características del ciclo menstrual no suelen modificarse de forma apreciable durante los años reproductores⁶, aunque la duración global y la variabilidad disminuyen lentamente. En promedio, la duración media del ciclo y su intervalo alcanzan los valores más bajos en torno a los 40-42 años de edad^{6,14}. Durante los 8-10 años siguientes antes de la menopausia, se invierte la tendencia; tanto la duración media del ciclo como la variabilidad aumentan constantemente conforme las ovulaciones se tornan menos regulares y frecuentes^{5,14-16}. La duración media del ciclo es superior en las mujeres que se encuentran en los extremos de masa y composición corporales; tanto los valores altos como los bajos de índice de masa corporal (IMC), masa grasa y masa magra corporales se asocian a una mayor duración media del ciclo^{17,18}.

En general, las variaciones en la duración del ciclo ovárico reflejan diferencias en la duración de su fase folicular. Las mujeres con un ciclo de 25 días ovulan en torno al día 10-12 del mismo, y las que presentan un ciclo de 35 días lo hacen unos 10 días más tarde. Al cabo de unos años tras la menarquia, la fase lútea se torna extremadamente constante (13-15 días) y se mantiene así hasta la perimenopausia^{5,14}. A la edad de 25 años, más del 40 % de los ciclos tiene una duración de entre 25 y 28 días; entre los 25 y 35 años, esta cifra supera el 60 %. **Aunque se trata del intervalo intermenstrual comunicado con más frecuencia, sólo el 15 % de los ciclos de las mujeres en edad de procrear tienen en realidad una duración de 28 días.** Menos del 1 % de las mujeres presenta una duración regular del ciclo menor de 21 o mayor de 35 días¹⁹. La mayoría de las mujeres tiene ciclos que duran entre 24 y 35 días, aunque al menos el 20 % de la población femenina presenta ciclos irregulares⁶.



La duración habitual del flujo menstrual es de 4-6 días, aunque en algunas mujeres (alrededor del 3 %) la menstruación dura tan sólo 2 días o llega a prolongarse hasta 7 días²⁰. El volumen medio de hemorragia menstrual es de unos 30 ml⁴; una cantidad superior a 80 ml se considera anómala. El flujo puede ser excesivo sin una duración anormalmente larga porque la mayor parte de la hemorragia menstrual tiene lugar durante los 3 primeros días^{21,22}.

Las mujeres con períodos menstruales inferiores a 24 o superiores a 35 días deben evaluarse^{5,6}, al igual que aquellas que, de forma sistemática, tienen flujo durante 7 días o más, o una hemorragia menstrual mensual que supera los 80 ml. Cualquiera de estas pautas irregulares puede provocar una anemia que también precisa tratamiento^{23,24}. El intervalo intermenstrual y la duración de la menstruación son fáciles de determinar, pero el volumen de hemorragia menstrual es más difícil de medir. La correlación entre hemorragia percibida y real es relativamente escasa²⁵. En algunos estudios demográficos, entre un cuarto y un tercio de las mujeres con períodos normales consideraban que la hemorragia menstrual era excesiva, y un 40 % de las que presentaban menorragia diagnosticada (pérdida de >80 ml) describió su menstruación como ligera a moderada^{4,26}. Los síntomas de hemorragia menstrual intensa que se indicaron parecen guardar una mayor relación con la interferencia percibida en la función diaria que con la hemorragia real²⁷, y las pruebas indican que los factores psicosociales pueden tener una influencia significativa en esas percepciones; además, la incidencia de depresión y ansiedad es mayor entre las mujeres que mencionan síntomas de hemorragia menstrual abundante²⁸⁻³⁰.

Mecanismos que controlan el inicio y el cese de la menstruación normal

El conocimiento conceptual de los mecanismos que intervienen en el inicio y el cese de la hemorragia menstrual normal aporta las bases y el contexto para comprender la fisiopatología de la hemorragia anovuladora.

Los conceptos clásicos de menstruación normal se obtuvieron principalmente a partir de observaciones directas de los cambios cíclicos en endometrio trasplantado del útero a la cámara anterior del ojo en primates no humanos; los fenómenos vasculares desempeñaron la función clave en la explicación de cómo se inicia y finaliza la menstruación^{31,32}. Básicamente, la menstruación se imaginaba como una necrosis isquémica del endometrio provocada por una vasoconstricción de las arteriolas espirales de la capa basal, desencadenada por la privación de estrógenos y progesterona. Del mismo modo, el final de la menstruación se explicaba por la existencia de ondas más prolongadas e intensas de vasoconstricción, combinado con mecanismos de coagulación activados por la estasis vascular y el colapso endometrial, y ayudado por la reepitelización rápida mediada por los estrógenos procedentes de la nueva cohorte folicular emergente.

Los resultados de investigaciones más recientes no respaldan la teoría clásica de la hipoxia con respecto a la menstruación. Los estudios de perfusión realizados en mujeres no han podido demostrar una reducción del flujo sanguíneo endometrial inmediatamente antes de la menstruación³³. El factor inducible por la hipoxia (HIF)-1, una proteína nuclear que activa la transcripción génica en respuesta a un descenso del oxígeno celular (el marcador más precoz conocido de respuesta a la hipoxia), apenas es detectable y no se distribuye de manera generalizada en el endometrio premenstrual humano cultivado en condiciones hipóxicas³⁴. Desde el punto de vista histológico, el endometrio menstrual inicial presenta necrosis focal, inflamación y coagulación en lugar de la hialinización difusa o la necrosis por coagulación que cabría esperar como consecuencia de la vasoconstricción y la hipoxia³⁵. De forma lenta pero segura, se ha asistido a un cambio del paradigma operativo sobre la menstruación durante el último decenio. ***En lugar de fenómenos vasculares, el aspecto fundamental del nuevo modelo de inicio de la menstruación es una autodigestión enzimática de la capa funcional del endometrio con su plexo capilar subsuperficial, con una posible extensión al sistema arteriolar espiral de la capa basal³⁵. El concepto clásico de los mecanismos que finalizan la menstruación normal no se ha modificado en lo esencial; los mecanismos de coagulación, la vasoconstricción local y la reepitelización contribuyen a la hemostasia en el endometrio menstrual, en tanto que los fenómenos vasculares desempeñan la función fundamental.***

En la degradación enzimática del endometrio desencadenada por la privación de estrógenos y progesterona participan varios mecanismos diferentes, pero relacionados entre sí, que comprenden la liberación de enzimas lisosómicas intracelulares, proteasas de células inflamatorias infiltrantes, y las acciones de metaloproteinasas de la matriz. En la primera mitad de la fase secretora, la fosfatasa ácida y otras enzimas líticas potentes se encuentran limitadas a los lisosomas intracelulares y su liberación se inhibe por la progesterona a través de la estabilización de las membranas lisosómicas. A medida que descienden las concentraciones de estrógenos y progesterona en los días que preceden a la menstruación, las membranas lisosómicas se desestabilizan y las enzimas que se encuentran en su interior se liberan al citoplasma de las células epiteliales, del estroma y endoteliales y, finalmente, al espacio intercelular. Estas enzimas proteolíticas digieren sus restricciones celulares, así como las membranas de superficie y los desmosomas (puentes intercelulares). En el endotelio vascular, sus acciones causan depósito de plaquetas, liberación de prostaglandinas, trombosis vascular, extravasación de eritrocitos y necrosis tisular^{35,36}.

La privación de progesterona también estimula una respuesta inflamatoria en el endometrio. Inmediatamente antes de la menstruación, aumenta notablemente el número total de leucocitos en el endometrio hasta llegar a alcanzar el 40 % del estroma^{37,38}. El infiltrado inflamatorio (constituido por neutrófilos, eosinófilos y macrófagos o monocitos) es atraído por moléculas quimiotácticas (quimiocinas) sintetizadas por las células endometriales, algunas de las cuales son reguladas a la baja por la progesterona (interleucina 8, IL-8)³⁷. Cuando se activan, los leucocitos generan una amplia variedad de moléculas reguladoras, como citocinas, quimiocinas y diversas enzimas que contribuyen a la degradación de la matriz extracelular de manera directa o indirecta a través de la activación de otras proteasas.

Las metaloproteinasas de la matriz son una familia de enzimas proteolíticas que degradan componentes de la matriz extracelular y la membrana basal³⁹. Las metaloproteinasas engloban colagenasas que degradan los colágenos intersticiales y de la membrana basal, gelatinasas que también digieren los colágenos, y estromalisinas que atacan la fibronectina, la laminina y las glucoproteínas. Todos los miembros de la familia tienen especificidad de sustrato y se secretan en forma de un zimógeno inactivo que precisa la activación por plasmina, proteasas leucocíticas u otras metaloproteinasas. La expresión, secreción y activación de las metaloproteinasas de la matriz endometrial dependen del ciclo y aumentan de manera notable en la fase secretora tardía inmediatamente antes de la menstruación^{40,41}. En conjunto, la progesterona inhibe la expresión de metaloproteinasas endometriales, una acción mediada por el factor de crecimiento transformador β (TGF- β)⁴². La privación de progesterona ejerce el efecto opuesto: aumenta la secreción y activación de las metaloproteinasas, seguido por la disolución de la matriz extracelular⁴³. Algunos moduladores locales (en su mayoría citocinas), derivados de las células epiteliales endometriales, del estroma y endoteliales, e inhibidores tisulares naturales de las metaloproteinasas de la matriz que se unen a la forma activa de las enzimas también desempeñan una función importante en su regulación⁴⁴. En los ciclos de concepción en que se mantienen unas concentraciones elevadas de progesterona, la actividad de las metaloproteinasas de la matriz se mantiene suprimida con eficacia. En el ciclo menstrual normal, la expresión de metaloproteinasas se suprime de nuevo tras la menstruación, supuestamente por el aumento de las concentraciones de estrógenos.

La degradación enzimática progresiva del endometrio altera finalmente el sistema vascular capilar y venoso subsuperficial, lo que provoca hemorragia intersticial; la disolución de la membrana superficial permite que la sangre salga a la cavidad endometrial. Finalmente, la degeneración se extiende a la zona más profunda de la capa funcional donde la ruptura de las arteriolas basales contribuye a la hemorragia. Aparece un plano de división natural en la unión del estroma laxo, vascular y edematoso con la capa basal. La descamación comienza en el fondo y se extiende de manera gradual hacia el istmo. El resultado final es el característico endometrio menstrual deshinchado y poco profundo, aunque denso^{45,46}.

El líquido menstrual está constituido por un endometrio autolisado rico en exudados inflamatorios, eritrocitos y enzimas proteolíticas^{35,46}. Una de estas enzimas, la plasmina, que se forma por la activación de su precursor inactivo, el plasminógeno, ejerce potentes acciones fibrinolíticas que ayudan a evitar la coagulación del líquido menstrual y a facilitar la expulsión del tejido degenerado. Los activadores del plasminógeno que intervienen en la conversión del plasminógeno en plasmina se identifican en el endometrio secretor tardío y menstrual, y se liberan a partir del endotelio vascular endometrial degenerado^{35,46}. En cierta medida, la cantidad de hemorragia menstrual se controla por el equilibrio local entre fibrinólisis y coagulación. El factor tisular de las células del estroma endometrial y el inhibidor del activador del plasminógeno de tipo 1 (PAI-1) estimulan la coagulación y ayudan a equilibrar los procesos fibrinolíticos⁴⁷⁻⁴⁹. Se forman tapones plaquetarios intravasculares al comienzo de la menstruación y, más adelante, trombos en la superficie que se descama, lo que contribuye a limitar la hemorragia. Su importancia en la hemostasia del endometrio menstrual puede deducirse a partir de los mayores volúmenes de hemorragia menstrual que se observan en las mujeres con trombocitopenia y enfermedad de Von Willebrand. En último término, sin embargo, el cese de la hemorragia menstrual depende de la vasoconstricción de las arteriolas espirales desnudas de la capa basal del endometrio y posiblemente también de las arterias radiales del miometrio superficial. Las endotelinas son potentes vasoconstrictores de activación prolongada del músculo liso vascular que producen las células glandulares, del estroma y endoteliales del endometrio. El endometrio menstrual contiene concentraciones elevadas de endotelinas y prostaglandinas que, en conjunto, provocan una vasoconstricción intensa de las arteriolas espirales³⁵. Es muy probable que las contracciones del miometrio asociadas a los fenómenos menstruales sean un reflejo de las acciones de la prostaglandina $F_{2\alpha}$, aunque en comparación con la hemorragia posparto, las contracciones del miometrio no son importantes para el control de la hemorragia menstrual.

La reepitelización superficial también contribuye a la hemostasia en el endometrio menstrual. El proceso tiene lugar con mucha rapidez, comienza en la boca de las porciones basales de las glándulas residuales en áreas, por lo demás, totalmente desnudas y se propaga hacia el exterior. Las regiones periféricas de la cavidad a nivel del istmo y cerca de los orificios tubáricos (que no se descaman durante la menstruación) también contribuyen a su reepitelización^{38,46}. En general, en el día 5 del ciclo convergen estas áreas dispersas de proliferación epitelial y se fusionan; la hemorragia sólo se detiene totalmente cuando la nueva superficie epitelial está completa. Los mecanismos que dirigen esta fase inicial de reparación tisular y la función que ejercen los estrógenos, en caso de existir, se desconocen. En los primeros días del nuevo ciclo, las concentraciones de estrógenos circulantes y las de receptores de estrógenos y progesterona endometriales son bajas y no se modifican respecto a las premenstruales^{50,51}. Asimismo, incluso tras una ovariectomía y denudación

endometrial energética, el endometrio se recupera, lo que indica que la fase inicial de reparación tisular es en gran medida independiente de los estrógenos.

El estroma se regenera a partir de células pluripotenciales localizadas en la capa basal del endometrio, pero sólo después de que se haya restaurado un epitelio superficial confluyente. Los vasos endometriales lesionados se reparan con rapidez. El crecimiento de nuevos vasos y la actividad mitótica en todas las partes del endometrio humano regenerado coinciden con unas concentraciones séricas cada vez mayores de estrógenos y una elevación de las concentraciones de receptores endometriales de estrógenos y progesterona. Es posible que las metaloproteinasas de la matriz presentes en el endometrio menstrual y otras proteasas sean mediadores importantes de la liberación y activación de los factores de crecimiento necesarios para la reparación endometrial. El factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) es un promotor importante de la mitosis endometrial y puede ser inducido por el factor de necrosis tumoral α (TNF- α), el TGF- β y el factor de crecimiento insulinoide I^{35,52,53}. Las pruebas experimentales obtenidas a partir de sistemas modelo indican que las activinas y otros miembros de la superfamilia del TGF- β también pueden desempeñar una función^{38,54}.

Existen dos motivos básicos por los que se autolimita la hemorragia menstrual normal.

1. En respuesta a una privación simultánea de estrógenos y progesterona, el desprendimiento endometrial es universal. Dado que el inicio y el final de la menstruación guardan relación con fenómenos hormonales cíclicos organizados, los cambios menstruales aparecen de manera uniforme en toda la cavidad endometrial. El desprendimiento de la capa funcional y la exposición de la capa regenerativa basal del endometrio estimula la coagulación, la vasoconstricción y los mecanismos de reconstrucción epitelial que limitan con eficacia el volumen y la duración de la hemorragia.
2. En respuesta a la estimulación secuencial cíclica de estrógenos y progesterona, el crecimiento y el desarrollo del epitelio, el estroma y la microvasculatura del endometrio son estables desde el punto de vista estructural y se evita una degradación aleatoria. La secuencia de acontecimientos que conducen a la desintegración enzimática del endometrio transcurre de una manera ordenada y sincrónica. El endometrio no se repara, sino que se remodela por completo a intervalos regulares.

Volver al principio

Respuestas del endometrio a las hormonas esteroideas: fisiológicas y farmacológicas

La hemorragia menstrual normal que se produce al final de un ciclo ovulador es consecuencia de una privación de estrógenos y progesterona. Este mismo mecanismo actúa cuando se elimina el cuerpo lúteo o se interrumpe su apoyo gonadotropínico de manera brusca durante la fase lútea, por ejemplo, mediante el tratamiento con un antagonista de la gonadolibarina (GnRH). Otros ejemplos comprenden la hemorragia que aparece después de suspender la administración de estrógenos y progesterona en mujeres que reciben tratamiento hormonal posmenopáusico cíclico y la hemorragia que surge al final de un ciclo convencional de tratamiento con anticonceptivos que contienen estrógenos y progestágenos. En estas circunstancias, la hemorragia suele ser regular, predecible y uniforme en cuanto a volumen y duración. Sin embargo, la privación de estrógenos y progesterona no es el único tipo de señales de hormonas esteroideas que puede provocar hemorragia endometrial. La hemorragia también puede deberse a una privación de estrógenos, saturación de estrógenos, privación de progesterona y saturación de progesterona.

Hemorragia por privación de estrógenos

Un ejemplo clínico de hemorragia por privación de estrógenos es la que puede aparecer tras una ovariectomía bilateral durante la fase folicular del ciclo. La hemorragia que surge tras la extirpación de los ovarios puede retrasarse mediante el tratamiento exógeno con estrógenos, pero aparecerá al interrumpir el tratamiento. Otros ejemplos son el tratamiento hormonal exclusivo con estrógenos cíclicos en mujeres castradas o posmenopáusicas, y la hemorragia a mitad de ciclo que coincide con el descenso transitorio, pero brusco, de las concentraciones de estrógenos inmediatamente antes de la ovulación.

Hemorragia por saturación de estrógenos

Los mejores ejemplos clínicos de hemorragia por saturación de estrógenos son las diferentes pautas de hemorragia observadas en las mujeres con anovulación crónica. La cantidad y duración de la hemorragia por saturación de estrógenos puede variar notablemente, en función de la cantidad y duración de la estimulación estrogénica sin oposición que ha recibido el endometrio. ***Los grados relativamente bajos de exposición crónica a estrógenos producen característicamente un manchado intermitente que, en general, es de escaso volumen, aunque puede ser prolongado. Por el contrario, los grados elevados y mantenidos de estimulación estrogénica suelen dar lugar a intervalos prolongados de amenorrea, interrumpidos de manera repetida por episodios agudos de una hemorragia a menudo profusa y de duración variable.***

Hemorragia por privación de progesterona

La hemorragia por privación de progesterona se observa al interrumpir el tratamiento con progesterona exógena o un progestágeno sintético. Esta hemorragia suele aparecer únicamente cuando el endometrio se ha preparado primero con estrógenos endógenos o exógenos. La cantidad y duración de la hemorragia pueden variar de forma considerable, y generalmente están relacionadas con el grado y la duración de la proliferación endometrial previa estimulada por los estrógenos. En las mujeres con concentraciones de estrógenos entre insignificantes y francamente bajas o intervalos breves de amenorrea, la hemorragia es, en general, leve o escasa, y puede no llegar a aparecer. En las que presentan concentraciones elevadas y mantenidas de estrógenos o intervalos prolongados de amenorrea, la hemorragia puede ser intensa y un tanto prolongada, aunque sigue siendo autolimitada. Entre los extremos, la cantidad y duración de la hemorragia inducida por la privación de progesterona son característicamente semejantes a las observadas al final de un ciclo ovulador normal. En las mujeres con tratamiento hormonal cíclico con estrógenos y progestágenos exógenos, la hemorragia aparece tras la privación de progesterona incluso aunque se mantenga el tratamiento con estrógenos; la hemorragia por privación de progestágenos puede retrasarse, pero sólo si la concentración de estrógenos está aumentada 10 a 20 veces⁵⁵.

Hemorragia por saturación de progesterona

La hemorragia por saturación de progesterona surge cuando el cociente entre progesterona y estrógenos es desfavorablemente alto. Salvo que existan estrógenos suficientes para equilibrar su acción, el tratamiento continuo con progesterona exógena o progestágenos sintéticos provoca una hemorragia intermitente de duración variable que suele ser leve, un modelo muy parecido a la hemorragia por saturación de estrógenos de bajo grado descrita anteriormente. Entre los ejemplos clínicos de hemorragia por saturación de progesterona figuran la hemorragia que se observa en las mujeres que utilizan la «minipíldora» anticonceptiva que sólo contiene progestágenos u otros métodos anticonceptivos únicamente con progestágenos de acción prolongada (implantes de progestágenos, acetato de medroxiprogesterona de liberación prolongada)⁵⁶. La hemorragia por saturación que se aprecia en las mujeres que emplean anticonceptivos orales con estrógenos y progestágenos en combinación también es una forma de hemorragia por saturación de progesterona. ***Aunque todos los regímenes anticonceptivos orales habituales contienen cantidades farmacológicas de estrógenos y progestágenos, el componente progestágeno siempre es la hormona dominante y el efecto neto de los anticonceptivos orales sobre el endometrio es considerablemente progestágeno.***

Volver al principio

Fisiopatología de la hemorragia anovuladora

La hemorragia anovuladora puede representar una hemorragia por privación de estrógenos, que traduce el descenso transitorio de las concentraciones de estrógenos provocado por la regresión de una cohorte folicular, o bien una hemorragia por saturación de estrógenos debida a la degradación focal de un endometrio que ha crecido en exceso y frágil desde el punto de vista estructural bajo una estimulación estrogénica continua. Los episodios más intensos de hemorragia anovuladora tienden a aparecer en mujeres con unas concentraciones elevadas y mantenidas de estrógenos; algunos ejemplos clínicos frecuentes son las mujeres con poliquistosis ovárica, las pacientes obesas, las adolescentes después de la menarquía y las mujeres perimenopáusicas. El cuadro clínico abarca el espectro que va desde la adolescente pálida y asustada que ha sangrado durante semanas a la mujer de edad avanzada con una notable preocupación por la posibilidad de sufrir un cáncer.

A diferencia del modelo organizado y predecible de estimulación y privación secuencial de estrógenos y progesterona que caracteriza al ciclo menstrual ovulador normal, los patrones de producción ovárica de hormonas esteroideas y estimulación endometrial en las mujeres anovuladoras son desorganizados e imprevisibles. Por definición, una mujer anovuladora siempre se encuentra en la fase folicular del ciclo ovárico y en la fase proliferativa del ciclo endometrial. No hay fase lútea ni secretora porque no existe ciclo. La única señal esteroidea ovárica que recibe el endometrio es la concentración de estrógenos, que fluctúa de manera constante, aumentando y disminuyendo cuando empieza a crecer cada nueva cohorte de folículos, aunque finalmente pierde su impulso evolutivo y, más pronto o más tarde, sufre atresia. Aunque la amplitud de la señal puede variar, el mensaje, el crecimiento, sigue siendo el mismo.

Durante un período de tiempo, un estímulo implacable e ininterrumpido de crecimiento estrogénico puede estimular el endometrio para que prolifere hasta alturas anómalas, donde se torna frágil. Sin los efectos organizadores y limitantes del crecimiento de la progesterona, el endometrio carece de la estructura de apoyo del estroma para mantener la estabilidad. Se degradan y sangran áreas focales y, conforme éstas cicatrizan bajo la influencia de la estimulación estrogénica continua, otras se degradan y sangran. El endometrio proliferativo e hiperplásico persistente presenta característicamente numerosos focos aislados de degradación del estroma cerca de la superficie epitelial, acompañados de agregados de eritrocitos extravasados, trombos de plaquetas/fibrina capilares y cambios relacionados con la reparación que se reconocen como agregados con aspecto de bola de células del estroma adheridas firmemente por debajo de un casquete de epitelio intacto, pero hipertrófico³⁵. La causa de las degradaciones focales en el endometrio proliferativo persistente no está

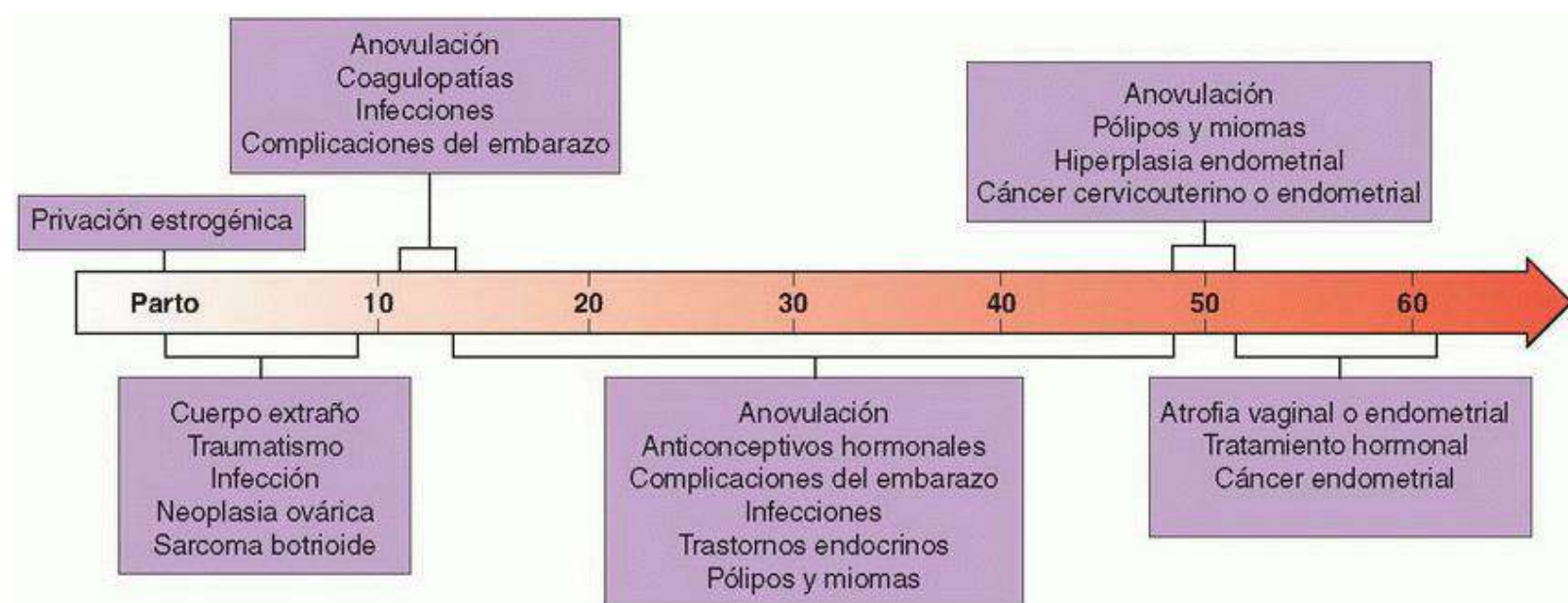
del todo clara. Sin embargo, en el crecimiento endometrial anómalo no sólo intervienen las células epiteliales y del estroma, sino también la microvasculatura.

Los capilares venosos del endometrio hiperplásico y proliferativo persistente aumentan, se dilatan y a menudo forman conductos irregulares anómalos; los estudios ultraestructurales han revelado varios elementos estructurales irregulares que predisponen a la fragilidad^{57,58}. La microvasculatura anómala podría ser el resultado, aunque es más probable que sea la causa más próxima, de la hemorragia anómala. ***El peso de las pruebas existentes obtenidas en los estudios histológicos y moleculares indica que la hemorragia anovuladora es consecuencia de una mayor densidad de vasos anómalos con una estructura frágil que les predispone a la rotura focal, seguido de la liberación de enzimas proteolíticas lisosómicas a partir de las células epiteliales y del estroma circundantes, así como de leucocitos y macrófagos migratorios.*** Una vez iniciado, el proceso se agrava aun más por la liberación local de prostaglandinas, con una mayor sensibilidad a las vasodilatadoras (PGE₂) que a las vasoconstrictoras (PGF_{2α})⁵⁹. Otras moléculas (perforinas) inhiben la formación del tapón capilar y también degradan la red venosa capilar. La vasoconstricción de los vasos endometriales basales y miometriales superficiales no tiene lugar porque la pérdida tisular sólo es focal y superficial y no alcanza habitualmente la capa basal, donde la denudación desencadena una respuesta vasoconstrictora intensa. El mecanismo final que controla en condiciones normales la hemorragia menstrual, la reconstrucción epitelial superficial, actúa en el endometrio proliferante persistente, aunque no de forma normal. La reparación epitelial es focal, en las zonas de degradación, no universal; el resultado es un mosaico en constante cambio de pequeñas reparaciones en lugar de una remodelación organizada y bien estructurada³⁵.

Volver al principio

Diagnóstico diferencial de la hemorragia uterina disfuncional

La hemorragia uterina disfuncional anovuladora es un diagnóstico de exclusión. El diagnóstico diferencial incluye problemas relacionados con embarazo, infección, anomalías vaginales y cervicouterinas, neoplasias uterinas benignas y malignas, coagulopatías, trastornos endocrinos, traumatismos, cuerpos extraños, enfermedades sistémicas y hemorragias causadas por fármacos. Las causas más comunes varían con la edad. En las niñas premenáuricas, las causas más frecuentes son los cuerpos extraños, los traumatismos y las infecciones. En las adolescentes posmenáuricas, las hemorragias anovulatorias, las coagulopatías, las infecciones y las complicaciones del embarazo. Durante los años fécondos, la mayoría de las hemorragias anómalas se deben a anovulación, anticonceptivos hormonales, complicaciones del embarazo, infecciones, trastornos endocrinos, y pólipos o miomas. En las mujeres perimenopáusicas, la anovulación, las neoplasias uterinas benignas y la hiperplasia endometrial provocan la mayoría de los problemas, mientras que en las posmenopáusicas, las causas principales son la atrofia vaginal/endometrial y el tratamiento hormonal; sólo un 10 % de las hemorragias se debe cáncer endometrial.



Causas habituales de hemorragia disfuncional según la edad

Herramientas de imágenes

Las complicaciones del embarazo deben considerarse y descartarse siempre, particularmente en las adolescentes que tienden a no revelar sus actividades sexuales. ***Es importante destacar que la causa más habitual de desviación súbita de un patrón estable de menstruación regular y predecible es alguna complicación del embarazo; la amenaza de aborto, el aborto espontáneo y el embarazo ectópico son las más frecuente, pero las posibilidades también incluyen la retención de productos de la concepción y***

la enfermedad trofoblástica gestacional.

Aunque la hemorragia anómala es un problema relativamente frecuente en las pacientes que utilizan **anticoncepción hormonal** o reciben **tratamiento hormonal fisiológico continuo con estrógenos y progestágenos**, no debe olvidarse la posibilidad de una afección subyacente. Ciertas **infecciones**, como cervicitis, endometritis y salpingitis, pueden también estar asociadas a una hemorragia disfuncional. La hemorragia relacionada con neoplasias uterinas benignas, principalmente **pólipos cervicales y endometriales y miomas uterinos**, se confunde con frecuencia con una hemorragia anovuladora. Otras afecciones del aparato reproductor que se acompañan de hemorragia anómala son la **adenomiosis** y las **neoplasias malignas del cuello uterino y el endometrio**. En ocasiones, la alteración de los ciclos menstruales son uno de los primeros signos de un **trastorno tiroideo** (hipotiroidismo o hipertiroidismo)⁶⁰.

La posibilidad de una **coagulopatía** debe tenerse en cuenta, sobre todo en las adolescentes cuyos antecedentes menstruales son breves y aún no están bien definidos. La causa más frecuente de hemorragia uterina anómala en las adolescentes es la anovulación, si bien hasta un tercio puede presentar un defecto de la coagulación⁶¹⁻⁶⁴, entre ellos, la enfermedad de Von Willebrand, la tromboastenia de Glanzmann, la púrpura trombocitopénica idiopática, las disfunciones plaquetarias y la trombocitopenia relacionada con las neoplasias malignas o su tratamiento. Los trastornos hemorrágicos suelen asociarse a una hemorragia cíclica intensa o prolongada (menorragia). Este mismo patrón puede observarse en las mujeres tratadas con anticoagulantes⁶⁵. **Los antecedentes de hemorragia puerperal o hemorragia excesiva durante intervenciones quirúrgicas, procedimientos dentales o traumatismos deben plantear la sospecha, aunque la menorragia desde la menarquia puede ser la única pista**⁶⁶. **Los defectos de la coagulación no son tan raros como se percibe en general y pueden detectarse en el 10 % al 20 % de las mujeres con menorragia idiopática**⁶⁶⁻⁶⁹.

Diversos **fármacos** pueden predisponer a la hemorragia anómala, cuando interfieren con la hemostasia (lo que suele causar menorragia), alteran las concentraciones de hormonas endógenas o exógenas (lo que causa fluctuaciones en las concentraciones circulantes) o interrumpen el eje hipotálamo-hipófiso-ovárico. Los fármacos asociados a la hemorragia menstrual anómala son los anticonceptivos hormonales, los utilizados en el tratamiento hormonal posmenopáusico, los glucósidos digitálicos, los anticonvulsivos, los anticoagulantes y los psicofármacos. Algunas plantas habituales tienen actividad estrogénica (p. ej., ginseng) y pueden asociarse a una hemorragia disfuncional⁷⁰.

Aunque infrecuentes, otros posibles diagnósticos son las **enfermedades sistémicas** que predisponen a la aparición de alteraciones en la anovulación o la coagulación; entre ellas la diabetes mellitus, el lupus eritematoso diseminado, las neoplasias malignas y la mielodisplasia. La nefropatía crónica se asocia tanto a disfunción ovulatoria como plaquetaria. Las hepatopatías pueden provocar hemorragias disfuncionales al alterar el metabolismo estrogénico (lo que predispone a la anovulación) o la síntesis de los factores de la coagulación. **En las adolescentes, los traumatismos genitales, el abuso sexual, la cervicitis relacionada con infecciones de transmisión sexual (Chlamydia trachomatis) y los cuerpos extraños (p. ej., tampones retenidos) merecen una consideración especial.**

La existencia de un **síndrome** de anomalías menstruales **tras una ligadura de trompas** se ha discutido durante décadas. Numerosos estudios han abordado esta cuestión con resultados contradictorios. En algunos, se ha evaluado la prevalencia de síntomas menstruales antes y después de la esterilización^{71,72}. En otros, se ha comparado la incidencia de hospitalización o histerectomía por hemorragia uterina anómala en mujeres con y sin una intervención previa de esterilización tubárica⁷³⁻⁷⁵. La teoría popular de que la electrocoagulación tubárica extensa afecta negativamente a la irrigación ovárica y la producción de hormonas esteroideas se vio respaldada por datos que sugieren que la incidencia de problemas menstruales se incrementa con el tiempo tras la esterilización con electrocauterio, pero no en las mujeres esterilizadas con anillos o puntos metálicos (clips)⁷⁶⁻⁷⁸. Sin embargo, no se ha constatado una correlación entre los cambios menstruales tras la esterilización y la cantidad de tejido destruido^{76,78}. El análisis de los datos del U.S. Collaborative Review of Sterilization, un estudio de cohortes prospectivo y multicéntrico en el que se realizó el seguimiento de casi 10 000 mujeres hasta durante 5 años tras una intervención de esterilización tubárica, demostró que las mujeres que se habían sometido a esterilización tubárica no tuvieron más probabilidades de comunicar variaciones persistentes de la hemorragia intermenstrual ni la duración del ciclo que aquellas en que se había esterilizado a su pareja masculina⁷⁹. En las mujeres esterilizadas era más probable que hubiera disminuido la duración, el volumen y el dolor menstrual, y entre las mujeres con hemorragia intensa en el período basal, las que fueron esterilizadas tuvieron más probabilidades de notificar una disminución de la hemorragia menstrual tras la intervención⁷⁹. Otro estudio más reciente de las pautas menstruales y la función ovárica antes y 3 meses después de una electrocauterización bipolar de las trompas no detectó pruebas de un efecto adverso en las características menstruales o la reserva ovárica (según el análisis de las concentraciones de FSH de referencia)⁸⁰. **Estos datos indican firmemente que las mujeres que se han sometido a una esterilización tubárica no presentan más probabilidades que otras de sufrir anomalías menstruales**⁶⁷.

Evaluación diagnóstica de la hemorragia uterina anómala

La anamnesis menstrual detallada y la exploración física son los instrumentos más útiles para diferenciar la hemorragia anovuladora de otras causas. Los detalles de la anamnesis y los hallazgos de la exploración física reducen las posibilidades que deben considerarse seriamente, y definen el alcance y el contenido de la evaluación necesaria para establecer un diagnóstico. La anamnesis debe orientarse a la definición de cada una de las siguientes características:

- Intervalo intermenstrual (número de días, regularidad).
- Volumen (intensa, leve o variable).
- Duración (normal o prolongada, uniforme o variable).
- Inicio de la menstruación anormal (perimenarquia, súbita, gradual).
- Asociaciones temporales (poscoital, puerperal, después de tomar anticonceptivos orales, aumento o pérdida de peso).
- Síntomas asociados (síndrome premenstrual, dismenorrea, dispareunia, galactorrea, hirsutismo).
- Enfermedades sistémicas subyacentes (renales, hepáticas, hematopoyéticas, tiroideas).
- Fármacos (hormonas, anticoagulantes).

En la mayoría de las mujeres con hemorragia anovuladora auténtica, la anamnesis menstrual puede determinar por sí sola el diagnóstico con la suficiente seguridad para poder comenzar el tratamiento sin evaluación de laboratorio ni pruebas de imagen adicionales. La hemorragia menstrual infrecuente, irregular e imprevisible, que varía en cuanto a cantidad, duración y carácter, y no va precedida de una pauta identificable o uniforme de síntomas premenstruales, ni acompañada por alguna anomalía visible o palpable del aparato genital no es difícil de interpretar. ***Por el contrario, menstruaciones mensuales regulares que son abundantes y prolongadas son con más frecuencia relacionadas con lesiones anatómicas o con hemorragia anómala que con anovulación***

Los métodos objetivos de medición de la hemorragia menstrual son la prueba fotométrica con hematina alcalina fotométrica (la prueba de referencia con fines de investigación)^{81,82}, y los pictogramas menstruales (ilustraciones de manchados de distintos tamaños en los productos higiénicos femeninos)⁸³, que son medios precisos para cuantificar la hemorragia menstrual⁸⁴. Sin embargo, el enfoque más práctico es la anamnesis menstrual. Aunque sean datos subjetivos, el registro histórico del cambio de tampones o paños higiénicos a intervalos de menos de 3 h, el uso de más de 20 de ellos durante una sola menstruación, la necesidad de cambiar la protección durante la noche, el paso de coágulos de más de 25 mm, los períodos de más de 7 días y el diagnóstico de anemia indican una hemorragia menstrual anormalmente intensa²⁶. ***Independientemente de la cantidad real de sangre, la hemorragia menstrual que interfiere con las actividades diarias o causa ansiedad y preocupación justifica una evaluación.***

El sangrado durante la mitad del ciclo puede ser una consecuencia ocasional de la caída transitoria, pero súbita, de las concentraciones de estrógenos que se produce en el momento de la ovulación; sin embargo, las mujeres que sufren episodios recurrentes de sangrado intermenstrual a menudo presentan alguna patología intrauterina y deben evaluarse.

La exploración física debe orientarse en primer lugar para establecer el origen de la hemorragia, si no se conoce con certeza. Aunque la mayoría de las hemorragias genitales anómalas provienen del cuerpo uterino, se deben descartar otras fuentes, particularmente en las mujeres cuyo sangrado no está relacionado con el ciclo menstrual. Las fuentes extrauterinas de sangrado anómalo son la uretra (uretritis), la vejiga (infecciones de las vías urinarias, tumores malignos), la vagina (vaginitis y lesiones ulcerativas), el cuello uterino (ectropión, cervicitis, pólipos, lesiones focales), la vulva (traumatismos, lesiones cutáneas), y el ano y el recto (fisuras anales, hemorroides, enfermedad inflamatoria intestinal, tumores malignos). La exploración debe también definir el tamaño (normal o aumentado), el contorno (liso y simétrico o irregular), la consistencia (firme o blanda) y la sensibilidad del útero.

Pruebas analíticas

Las pruebas analíticas pueden resultar muy útiles, pero no siempre son necesarias. Una ***prueba de embarazo*** sensible en suero u orina puede descartar con rapidez la posibilidad de que la hemorragia tenga que ver con una complicación de la gestación; una prueba positiva deja sólo algunas posibilidades diagnósticas que no suelen ser difíciles de distinguir. Es prudente realizar un ***hemograma completo*** para descartar anemia y trombocitopenia en las mujeres con antecedentes de hemorragia anómala, especialmente cuando es intensa o prolongada.

Una vez descartado el embarazo, la pregunta más importante que hay que responder es si la paciente está ovulando, ya que las causas y el control clínico de las hemorragias uterinas ovulatorias y anovulatorias son muy diferentes. Cuando la anamnesis menstrual no permite por sí sola llegar a una conclusión fiable, la determinación oportuna de la **progesterona sérica** durante lo que debería ser la fase lútea del ciclo puede ayudar a documentar la ovulación o anovulación. Una estrategia lógica es realizar la prueba entre los días 22 y 24 del ciclo, después de la ovulación en el ciclo normal más largo, y antes del final en el ciclo más corto; cualquier valor superior a 3 ng/ml es una prueba fiable de que la ovulación ha ocurrido recientemente⁸⁵. Sin embargo, cuando los episodios hemorrágicos son frecuentes o no están bien documentados, el momento oportuno para medir la progesterona puede ser muy difícil de determinar. También es importante recordar que muchas mujeres con sangrados irregulares, en especial durante la perimenarquia y la perimenopausia, ovulan al menos ocasionalmente. Aunque se utilizaba fundamentalmente para evaluar la función ovulatoria de las mujeres que presentan esterilidad, y ahora incluso rara vez para ese fin, el registro de la temperatura corporal basal puede ofrecer mucha información en las mujeres con un patrón de sangrado confuso. La biopsia endometrial también puede utilizarse para evaluar la función ovulatoria (endometrio proliferativo frente a endometrio secretor), pero no puede justificarse para ese único fin cuando la medición de progesterona en suero, un procedimiento menos costoso e invasivo, proporciona la misma información cualitativa; las muestras endometriales deben reservarse para los casos de riesgo de hiperplasia o neoplasia endometrial, según se analiza más adelante.

En las mujeres sexualmente activas, es útil considerar la prueba de detección de **clamidia y gonorrea** basada en el ácido nucleico, con preparación en fresco para descartar la infección por tricomonas, particularmente en las que presentan indicios de vaginitis o cervicitis. En las mujeres con anovulación presunta o diagnosticada, la concentración de **tirotopina (TSH) sérica** descarta cualquier trastorno tiroideo asociado. Las **pruebas de función renal o hepática** están indicadas únicamente para los casos en que se conoce o se sospecha la presencia de la enfermedad.

En las adolescentes, las mujeres con menorragias idiopáticas, y las mujeres con antecedentes dudosos o familiares de síntomas hemorrágicos (hematomas frecuentes, sangrado gingival con el cepillado y el uso del hilo dental, epistaxis), está justificada la evaluación mediante **pruebas de coagulación** a fin de descartar coagulopatías, como la enfermedad de Von Willebrand, deficiencias de factores y anomalías en la función plaquetaria^{66,68,86,87}. **Además del recuento de plaquetas, el cribado debe incluir el tiempo de protrombina (TP), que evalúa las vías extrínsecas y comunes finales de la coagulación, y el tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa), que comprueba las vías intrínsecas y comunes de la coagulación.** Aunque el valor predictivo positivo y negativo del TP y el TTPa es relativamente bajo para detectar trastornos hemorrágicos subyacentes⁸⁸, estos métodos de cribado son adecuados para deficiencias de factores graves⁸⁹. **La elevada prevalencia de la enfermedad de Von Willebrand entre las mujeres con menorragia (aproximadamente el 13 %) justifica la exclusión específica del diagnóstico y las mediciones del factor de Von Willebrand, la actividad del cofactor de la ristocetina (actividad del factor de Von Willebrand), la concentración del factor VIII y la determinación del grupo sanguíneo**^{87,90,91}. Es importante observar que los resultados de las pruebas pueden fluctuar con el tiempo⁹², y también variar durante el ciclo menstrual; las pruebas repetitivas, idealmente durante los primeros días del ciclo, pueden ser necesarias para establecer el diagnóstico de la enfermedad de Von Willebrand^{90,93}. El grupo sanguíneo es útil porque las concentraciones del factor de Von Willebrand y del factor VIII son un 25 % más bajas en los pacientes del grupo O que en los pacientes con otros grupos sanguíneos⁹⁴. **Aunque el método tradicional para evaluar la función plaquetaria es el tiempo de hemorragia, se está popularizando una prueba analítica automatizada (Analizador PFA-100 de la función plaquetaria) por su mayor sensibilidad y reproducibilidad, y por ser menos invasiva**^{95,96}. Este analizador expone los trombocitos en sangre completa citratada a una velocidad de cizallamiento elevada dentro de un tubo capilar, y monitoriza la disminución de la velocidad de flujo a medida que las plaquetas forman un tapón en el centro de una membrana recubierta con colágeno y difosfato de adenosina o epinefrina. Cuando los resultados de las pruebas de coagulación están alterados, se recomienda derivar al paciente a un hematólogo^{97,98}.

Muestreo endometrial

Una biopsia endometrial puede descartar una hiperplasia o una neoplasia maligna endometrial. La edad mayor de 35-40 años es un factor de riesgo conocido de enfermedad endometrial, y se cita ampliamente como una indicación de biopsia en las mujeres con hemorragia anómala. **La hiperplasia y el cáncer endometriales se detectan con más frecuencia en las mujeres de edad avanzada que en las más jóvenes, si bien la duración de la exposición a una estimulación estrogénica sin oposición es el factor de riesgo más importante.** La exposición prolongada es más probable en las mujeres ancianas que en las más jóvenes, aunque las menores de 30 años e incluso las adolescentes pueden presentar un cáncer endometrial⁹⁹⁻¹⁰². En las mujeres premenopáusicas, la probabilidad de una histología endometrial anómala es relativamente alta (14 %) cuando la menstruación es irregular, pero muy baja (< 1 %) cuando los ciclos son regulares¹⁰³. Las cánulas de aspiración flexibles y pequeñas que ahora se consiguen con facilidad causan menos molestias que los instrumentos de biopsia tradicionales más antiguos y proporcionan resultados equiparables¹⁰⁴⁻¹⁰⁶. Desgraciadamente, el legrado sin histeroscopia realizado en el hospital sigue siendo un procedimiento habitual, a pesar de que ya no es el método de referencia.

Además de revelar cualquier enfermedad endometrial intrínseca, como endometritis crónica, hiperplasia o adenocarcinoma, la biopsia puede ayudar a dirigir la evaluación posterior o a guiar la elección del tratamiento en las mujeres con antecedentes confusos de hemorragia anómala. Un endometrio inactivo o atrófico identifica a las mujeres que posiblemente no responderán al tratamiento con progestágenos. ***En las mujeres sin exposición reciente a progestágenos exógenos, un endometrio secretor aporta una prueba fiable de ovulación reciente y señala la necesidad de investigar la existencia de una causa anatómica.***

Estudios por la imagen

Los estudios por la imagen del útero pueden ayudar a diferenciar la hemorragia anovuladora de causas anatómicas, siendo los miomas y pólipos endometriales los ejemplos más frecuentes. La exploración mediante ecografía transvaginal convencional puede aportar información exacta acerca del tamaño y la localización de un mioma uterino que puede explicar una hemorragia anormal o agravar la hemorragia por otras causas¹⁰⁷.

La ecografía puede revelar una lesión cavitaria evidente o un endometrio anormalmente delgado o grueso. Una «línea» endometrial muy delgada (<5 mm), al igual que una biopsia que aporta un tejido mínimo o nulo, indica la existencia de un endometrio atenuado o denudado que es mejor tratar en primer lugar con estrógenos en lugar de con un progestágeno o una combinación de estrógenos-progestágenos (se comenta más adelante). ***En las mujeres perimenopáusicas y posmenopáusicas con hemorragia anómala, la biopsia endometrial suele considerarse innecesaria cuando el espesor endometrial es menor de 4 mm o 5 mm porque el riesgo de hiperplasia o cáncer endometrial es escaso***¹⁰⁸⁻¹¹⁰. Parece lógico aplicar los mismos criterios por el mismo motivo en las mujeres premenopáusicas con hemorragia anómala, aunque no existen pruebas directas considerables que respalden esta extrapolación. Por lo demás, la decisión de practicar o no una biopsia debe basarse principalmente en la sospecha clínica y los factores de riesgo, en lugar de en las mediciones ecográficas del espesor endometrial. Esto no significa que el espesor endometrial no tenga nada que ver con la decisión de realizar una biopsia; un incremento macroscópico del espesor endometrial (>12 mm) aumenta el riesgo de enfermedad y es una indicación para obtener muestras, aun cuando la sospecha clínica de enfermedad sea por lo demás baja¹¹¹. ***En resumen, creemos que la biopsia resulta innecesaria cuando el espesor endometrial es menor de 5 mm, que la biopsia está indicada cuando los antecedentes clínicos señalan la existencia de una exposición estrogénica sin oposición prolongada, incluso aunque el espesor endometrial sea «normal» (5-12 mm), y que debe realizarse una biopsia cuando el espesor endometrial es superior a 12 mm, aun cuando la sospecha clínica de enfermedad sea baja.***

La sonohisterografía, que supone la realización de una ecografía transvaginal durante o después de la introducción de solución salina estéril con alguno de los diversos catéteres disponibles (también conocida como hidroecografía y ecografía con infusión salina), define con detalle el contorno de la cavidad y revela con facilidad la presencia de lesiones intrauterinas incluso pequeñas; la sensibilidad y la especificidad de la sonohisterografía superan a las de la ecografía transvaginal convencional, y se comparan de manera favorable con las de la histeroscopia¹¹²⁻¹¹⁵. ***La combinación de sonohisterografía y biopsia endometrial ofrece una sensibilidad elevada y un alto valor predictivo negativo para la detección de enfermedades endometriales y uterinas en las mujeres con hemorragia anómala***¹¹⁶. Un inconveniente de esta técnica es que las anomalías de contorno pequeño o los coágulos sanguíneos pueden interpretarse incorrectamente como pólipos.

La ***histeroscopia*** es el método definitivo para el diagnóstico y el tratamiento de las enfermedades intrauterinas sintomáticas, aunque también es el más cruento. Tradicionalmente, la histeroscopia se ha reservado para el tratamiento de las enfermedades identificadas mediante otros métodos menos invasores, aunque los histeroscopios quirúrgicos modernos, con un diámetro externo de 2 mm a 3 mm, permiten actualmente realizar intervenciones diagnósticas y de cirugía menor en la consulta con anestesia mínima¹¹⁷. Para los médicos con la formación y experiencia necesarias, la histeroscopia realizada en la consulta conlleva una incidencia muy baja de complicaciones, entre ellas perforaciones uterinas, infecciones y hemorragia excesiva. Las enfermedades intrauterinas importantes suelen precisar una histeroscopia quirúrgica más tradicional, con instrumentos de mayor calibre y más posibilidades.

La ***resonancia magnética*** (RM) se impone cada vez más en la evaluación de la hemorragia uterina anómala. Permite definir la anatomía del útero de un modo fiable, distinguir entre adenomiosis y leiomiomas, y demostrar la proximidad de los miomas a la cavidad uterina¹¹⁸. La RM puede ser extremadamente útil en las mujeres que no pueden ser exploradas adecuadamente mediante ecografía, pero por otro lado, su coste es difícil de justificar.

En general, las técnicas de diagnóstico por la imagen del útero pueden reservarse para las mujeres en las que los antecedentes menstruales o los resultados de otros tipos de evaluación aportan pruebas sólidas de la existencia de una causa anatómica de hemorragia anómala, entre ellas cualquiera de las siguientes:

- Ciclos mensuales regulares con un volumen o una duración cada vez mayores de la hemorragia.

- Ciclos mensuales regulares complicados por hemorragia intermenstrual en ausencia de una lesión vaginal o cervical.
- Hemorragia anómala a pesar de la existencia de pruebas objetivas de ovulación a partir de la determinación sérica de progesterona (> 3 ng/ml) o de una muestra endometrial (endometrio secretor).
- Fracaso del tratamiento médico empírico.

Como sucede en todos los aspectos de la medicina clínica, el éxito del tratamiento depende de un diagnóstico exacto. Cuando existen buenos motivos para sospechar una coagulopatía o una enfermedad uterina como causa de la hemorragia anómala, hay que plantearse la realización de pruebas diagnósticas analíticas, biopsia endometrial o estudios por la imagen del útero antes de iniciar el tratamiento médico empírico. ***Sin embargo, cuando hay razón para creer que la causa radica en la anovulación, el tratamiento médico empírico basado en esta premisa resulta del todo razonable; también cabe esperar una resolución rápida del problema con el tratamiento. Cuando la hemorragia persiste a pesar del tratamiento médico empírico adecuado, es probable que una evaluación diagnóstica adicional sea más productiva que una dosis mayor o un régimen de tratamiento médico diferente.***

Volver al principio

Tratamiento de la hemorragia anovuladora

El objetivo principal del tratamiento en las mujeres con hemorragia anovuladora consiste en restaurar o desencadenar los mecanismos de control natural que no se encuentran operativos: en orden, crecimiento sincrónico, desarrollo y desprendimiento de un endometrio estable desde el punto de vista estructural. Sin tratamiento o corrección de la causa de la anovulación crónica, es probable que se produzcan episodios recurrentes de hemorragias prolongadas o intensas.

Aunque la mayoría de las mujeres con hemorragia anovulatoria pueden tratarse eficazmente en forma ambulatoria, en ocasiones la hemorragia es tan intensa que requiere tratamiento de urgencia y hospitalización. ***La hospitalización está indicada en casos de hemorragia activa e inestabilidad hemodinámica, y en las mujeres con anemia sintomática o alguna enfermedad grave subyacente.*** La estrategia inicial más eficaz en situaciones urgentes es introducir una sonda de Foley con un globo de 30 ml en el útero para ***taponar*** la hemorragia, y al mismo tiempo obtener un acceso intravenoso para administrar líquidos y, si fuera necesario, una transfusión¹¹⁹. Una vez que la paciente se ha estabilizado, la evaluación diagnóstica puede continuar para determinar la causa de la hemorragia y la estrategia de tratamiento más adecuada. La hemorragia anovulatoria aguda puede tratarse con estrógenos, estrógenos-progestágenos o progestágenos únicamente. La opción óptima en cada paciente depende principalmente de la situación del endometrio en ese momento. ***Es importante destacar que el tratamiento con progestágenos (recordando que el efecto neto de todos los anticonceptivos basados en estrógeno-progestágenos es progestacional) probablemente no resulte eficaz en las pacientes con un endometrio delgado, atenuado o denudado.*** Lo ideal es que, dada la importancia de tomar la decisión correcta en las mujeres con hemorragias intensas, antes de comenzar el tratamiento se realizara una ecografía transvaginal, a fin de identificar cualquier patología obvia que pudiera obligar a un tratamiento específico y a evaluar el grosor del endometrio¹⁰⁷.

Tratamiento con progestágenos

Ya que la progesterona es la influencia dominante y controladora de los ciclos menstruales normales, los progestágenos, que son antiestrógenos potentes, son el tratamiento esencial en la hemorragia anovulatoria. Los progestágenos estimulan la actividad 17β-hidroxiesteroide deshidrogenasa y sulfotransferasa, las enzimas que trabajan en concierto para convertir el estradiol en sulfato de estrona (que se elimina con rapidez del organismo)¹²⁰. Los progestágenos también antagonizan la acción de los estrógenos al inhibir la inducción por los estrógenos de su propio receptor (reposición de los receptores de estrógenos). Además, suprimen la transcripción de oncogenes mediada por los estrógenos¹²¹. En conjunto, estas acciones explican los efectos antimicóticos y limitantes del crecimiento de la progesterona y los progestágenos sobre el endometrio (prevención y corrección de la hiperplasia, detención del crecimiento durante la fase secretora del ciclo y atenuación pronunciada durante el embarazo o el tratamiento con anticonceptivos con estrógenos-progestágenos combinados).

En la mayoría de las circunstancias, el tratamiento con progestágenos controlará la hemorragia anovuladora una vez que se hayan descartado enfermedades uterinas. ***En el tratamiento de las mujeres anovuladoras oligomenorreicas con hemorragia anómala episódica, puede inducirse una hemorragia anómala por privación de progesterona, autolimitada y previsible de manera ordenada mediante el tratamiento cíclico con un progestágeno activo por vía oral (p. ej., acetato de medroxiprogesterona, 5-10 mg al día durante 12-14 días cada mes).*** El tratamiento cíclico con progestágenos restablece la secuencia normal de estimulación endometrial por las hormonas esteroideas: estrógenos, seguido de estrógenos más progesterona y esto, a su vez, de privación. El intervalo

de tratamiento progestágeno puede determinarse en función del calendario (comenzando el primer día de cada mes) o del inicio de la menstruación (comenzando 15-16 días después del inicio de la última menstruación inducida por progestágenos); ambas pautas funcionan bien. ***El fracaso del tratamiento con progestágenos es un indicio importante de que existe otra patología que causa o contribuye al problema, e indica la necesidad de diagnósticos adicionales.***

Aunque el tratamiento con progestágenos cíclicos generalmente funciona muy bien en las mujeres totalmente anovuladoras y no sexualmente activas, un anticonceptivo con estrógenos y progestágenos es la mejor opción para las que probablemente siguen ovulando (aunque de manera infrecuente) o desean evitar el embarazo. Inevitablemente, el tratamiento con progestágenos cíclicos programados no coincidirá con la producción endógena de progesterona en los ciclos ovuladores aleatorios como los que aparecen en las mujeres de edad avanzada. Cuando sucede esto, la hemorragia puede desviarse de las pautas previstas e interpretarse de manera errónea o provocar alarma. ***Además, las pautas terapéuticas con progestágenos cíclicos convencionales no son anticonceptivos; no suprimen de un modo fiable el eje hipotálamo-hipófiso-ovario y no evitarán la ovulación aleatoria.*** Por el contrario, las dosis anticonceptivas de esteroides exógenos inhiben eficazmente la función endógena y evitan esta confusión.

La hemorragia anovuladora intensa también puede tratarse eficazmente con dosis elevadas de progestágenos únicamente (dos dosis diarias de 10-20 mg de acetato de medroxiprogesterona, de 20-40 mg de acetato de megestrol o de 5 mg de acetato de noretindrona), siempre que el endometrio sea normal o esté engrosado¹²²⁻¹²⁴. El tratamiento debe continuarse durante aproximadamente 3 semanas, aunque con una sola dosis diaria después de 7 a 10 días. El tratamiento con dosis elevadas de progestágenos induce la estabilización de los cambios predeciduales en un endometrio vascular, frágil o engrosado. Sin embargo, una cantidad importante de tejidos permanece sin desprenderse después de la privación de progestágenos, lo que produce el denominado «legrado médico». ***Si no se les advierte de que de 2 a 4 días después de interrumpir el tratamiento pueden presentar una menstruación intensa y un aumento de la dismenorrea, la mayoría de las mujeres interpretará la experiencia como «más de lo mismo» y un fracaso del tratamiento.*** A partir de ese momento, puede ofrecerse como tratamiento a largo plazo un anticonceptivo habitual cíclico con progestágenos o un anticonceptivo con estrógenos y progestágenos.

El acetato de medroxiprogesterona de liberación prolongada (150 mg por vía i.m. cada 3 meses) puede ser una opción útil como tratamiento de mantenimiento en las mujeres con dificultad o que no pueden tomar anticonceptivos con estrógenos y progestágenos. ***Sin embargo, el tratamiento con progestágenos de liberación prolongada no es útil en el tratamiento inmediato de la hemorragia anómala. Una vez administrado, no puede retirarse y, si no es eficaz, sus efectos pueden ser difíciles de solventar.*** La hemorragia por saturación episódica es relativamente frecuente, y puede tratarse con estrógenos como se comenta más adelante.

Tratamiento con estrógenos y progestágenos

Las mujeres sexualmente activas con hemorragias anovulatorias que desean evitar el embarazo responden generalmente mejor al tratamiento con anticonceptivos con estrógenos y progestágenos. Es frecuente que se produzca una disminución gradual pero continua del volumen y la duración del flujo y la dismenorrea asociada, lo que es una señal tranquilizadora. En las mujeres cuyo útero es normal, los anticonceptivos con estrógenos y progestágenos reducen el flujo mensual al menos un 60 % en comparación con el flujo de los ciclos naturales¹²⁵. Los ciclos de tratamiento más prolongados ofrecen la ventaja de menstruaciones más leves y menos frecuentes, pero aumentan la incidencia de metrorragias intraterapéuticas episódicas.

Los episodios hemorrágicos anovulatorios prolongados e intensos también pueden tratarse eficazmente con dosis elevadas de estrógenos y progestágenos, siempre que el endometrio sea normal o haya aumentado su grosor. De forma ideal, la ecografía transvaginal debe realizarse antes de que el tratamiento comience a minimizar el riesgo de fracasar con pérdidas de sangre intensas, como puede ocurrir en mujeres con un endometrio denudado. En las mujeres cuyo endometrio es más grueso, vascular y frágil, el tratamiento con estrógenos y progestágenos inhibe el crecimiento posterior e induce cambios estructurales que lo organizan y estabilizan, impidiendo así un mayor deterioro esporádico. ***Puede usarse cualquier anticonceptivo de combinación monofásico, comenzando con un comprimido dos veces al día y reduciendo la dosis a un comprimido diario. El tratamiento debe mantenerse durante al menos 2 semanas, incluso aunque la hemorragia disminuya notablemente o cese, como cabe esperar, en el plazo de 24 h a 48 h.*** La atención debe centrarse en las causas de la anovulación y en el tratamiento de toda anemia asociada. Para que el alivio de la hemorragia intensa recientemente interrumpida sea más prolongado y las concentraciones de hemoglobina puedan aumentar en las pacientes anémicas, el tratamiento con estrógenos y progestágenos puede continuar (un comprimido al día) durante más tiempo. ***El fracaso del tratamiento con estrógenos y progestágenos es señal de que se necesitan más pruebas de diagnóstico.***

Tratamiento con estrógenos

El manchado vaginal intermitente se asocia con frecuencia a niveles insignificantes o francamente bajos de estimulación estrogénica (hemorragia por saturación de estrógenos) y un endometrio inestable, muy delgado. En este contexto, el efecto beneficioso habitual del

tratamiento con progestágenos no puede alcanzarse porque las concentraciones de estrógenos son insuficientes para estimular el crecimiento que sirve como base para las acciones de los progestágenos; los efectos limitantes del crecimiento de los progestágenos no son útiles y pueden agravar aun más el problema, como sucede en las mujeres cuyo endometrio se queda denudado tras una hemorragia intensa y prolongada. Lógicamente, el tratamiento con estrógenos es la estrategia terapéutica inicial más eficaz.

El tratamiento con estrógenos también representa la opción más lógica y beneficiosa para controlar la hemorragia episódica por saturación de progesterona, como la que se observa con frecuencia en las mujeres que utilizan anticonceptivos con estrógenos y progesterona en dosis bajas, acetato de medroxiprogesterona de liberación prolongada u otros tratamientos continuos con progestágenos para evitar el embarazo (como la «minipíldora» que sólo contiene progestágenos o los implantes de progestágenos), o para el control de la endometriosis¹²⁶. Una anamnesis frecuente consiste en anticoncepción con estrógenos y progestágenos prolongada, un flujo menstrual notablemente disminuido o ausente durante la semana sin píldora y episodios de hemorragia por saturación en otras ocasiones. Con el transcurso del tiempo, salvo que existan suficientes estrógenos endógenos o exógenos para equilibrar con eficacia sus efectos, el progestágeno atenúa el endometrio e induce una pseudoatrofia. Desde el punto de vista histológico, el endometrio presenta poca altura y está constituido prácticamente en su totalidad por un estroma transformado en pseudocaduca y vasos sanguíneos con relativamente pocas glándulas. Aunque el mecanismo es diferente, el manchado leve o la hemorragia que puede aparecer es, en muchos sentidos, semejante al tipo de hemorragia por saturación de estrógenos que se aprecia en las mujeres con concentraciones insignificantes o muy bajas de estrógenos circulantes. En todos estos escenarios, la adición de estrógenos durante un período breve (1,25 mg de estrógenos conjugados o 2 mg de estradiol micronizado durante 7-10 días) suele ser muy eficaz. En ocasiones, se necesitan dosis más altas, duraciones más prolongadas o ciclos repetidos de tratamiento con estrógenos. Cuando fracasa el tratamiento, una evaluación con ecografía transvaginal o sonohisterografía puede descartar la posibilidad de un pólipo endometrial o mioma submucoso no identificado con anterioridad. En raras ocasiones, sólo una breve interrupción del tratamiento con estrógenos y progestágenos o con progestágenos resolverá el problema.

Cuando a consecuencia de una hemorragia intensa y aguda el endometrio queda denudado y delgado, la mejor opción terapéutica inicial es el tratamiento con dosis elevadas de estrógenos; los tratamientos con progestágenos o con estrógenos y progestágenos probablemente no den resultados y hasta pueden agravar el problema. El estrógeno estimula la reepitelización y proliferación endometrial, y estabiliza las enzimas lisosómicas. Las pruebas existentes sugieren que los tratamientos con dosis elevadas de estrógenos también estimulan la coagulación a nivel capilar^{127,128}.

En las pacientes inestables desde el punto de vista hemodinámico, el tratamiento intravenoso con estrógenos (25 mg de estrógenos equinos conjugados cada 4 h, por vía i.v., hasta eliminar la hemorragia, durante un máximo de 24 h) es muy eficaz. Se recomienda incluir un antiemético en el tratamiento (p. ej., 12,5-25 mg de prometazina por vía i.m. o rectal), ya que las dosis elevadas de estrógenos causan náusea y vómitos hasta en un 40 % de las pacientes¹²⁹. Esta pauta controla eficazmente las hemorragias intensas en más del 70 % de las pacientes, generalmente en 4 h a 8 h¹²⁹. A partir de aquí, el tratamiento con dosis elevadas de estrógeno debe continuar por vía oral (2,5 mg de estrógenos conjugados o 2 mg de estradiol micronizado cada 6 h), reduciendo hasta una sola dosis diaria una vez controlada la hemorragia, y añadiendo un progestágeno (p. ej., 5-10 mg diarios de acetato de medroxiprogesterona durante 7-10 días), o cambiando a un anticonceptivo con estrógenos y progestágenos a partir de los 14-21 días para estabilizar el crecimiento endometrial estimulado por los estrógenos. En las pacientes hemodinámicamente estables con un endometrio denudado y hemorragias menos urgentes pero prolongadas y muy intensas, suele ser eficaz el mismo tratamiento con elevadas dosis de estrógeno oral y antieméticos.

Los tratamientos con dosis elevadas de estrógenos, ya sean intravenosos u orales, pueden aumentar el riesgo de tromboembolia. No se dispone de datos que cuantifiquen el riesgo, pero tanto la embolia venosa como la pulmonar son una complicación posible y se han documentado casos¹³⁰. ***Como sucede con cualquier decisión terapéutica, deben sopesarse los efectos beneficiosos del tratamiento frente a los posibles riesgos y los de los métodos terapéuticos alternativos en caso de hemorragia uterina anómala. En las mujeres con un episodio previo o antecedentes familiares de tromboembolia, debe evitarse el tratamiento con dosis elevadas de estrógenos, si es posible.***

Legrado

En las mujeres con hemorragias agudas, la **dilatación** y el **legrado** son procedimientos aceptables desde el punto de vista terapéutico y de diagnóstico. El legrado es un método rápido y eficaz para detener una hemorragia uterina aguda y no controlable cuando no existe otra patología aparente¹³¹. El mecanismo responsable de los efectos terapéuticos del legrado no está del todo claro, aunque se supone que la denudación quirúrgica de la capa basal del endometrio estimula intensamente todos los procesos normales que intervienen en el cese de la hemorragia menstrual normal: mecanismos de coagulación local, vasoconstricción de las arteriolas basales y reepitelización³⁵. El legrado a ciegas puede pasar por alto fácilmente lesiones focales y, en la mayoría de los casos, no permite tratar la causa subyacente de la hemorragia¹³². En consecuencia, lo ideal sería combinar el legrado con la histeroscopia para mejorar la precisión del diagnóstico y

la eficacia del tratamiento posquirúrgico, al mismo tiempo que se reduce al mínimo el riesgo de recidiva^{119,133}.

Volver al principio

Hiperplasia endometrial

La hiperplasia endometrial es un diagnóstico histológico, basado en hallazgos de glándulas proliferantes de distintos tamaños y formas, y en una mayor proporción entre glándulas y estroma que la observada en el endometrio normal¹³⁴. De forma casi exclusiva, se debe a una estimulación de estrógenos crónica sin oposición.

En la actualidad, se clasifica en simple o compleja (lo que refleja el patrón estructural), y con o sin atipia nuclear (aumento de tamaño, redondeamiento, pleomorfismo y aneuploidía). La hiperplasia simple se caracteriza por glándulas dilatadas sin ramificaciones o con algunas ocasionalmente, recubiertas por células glandulares que pueden o no mostrar mitosis. En los casos de hiperplasia compleja, las glándulas endometriales están densamente agrupadas («lado a lado») con mínima intervención del estroma, muestran ramificaciones y están recubiertas por células que, de nuevo, pueden o no mostrar mitosis. Las lesiones sin atipia sólo representan básicamente formas exageradas de un endometrio proliferante persistente; retroceden de manera espontánea, tras el legrado o con el tratamiento progestágeno y conllevan un riesgo escaso (1-3 %) de progresión a adenocarcinoma¹³⁵⁻¹³⁸. Por el contrario, la hiperplasia endometrial atípica muestra un comportamiento totalmente diferente; a menudo, la anomalía no retrocede de manera espontánea, puede ser bastante resistente incluso al legrado repetido o al tratamiento prolongado con dosis elevadas de progestágenos, presenta un riesgo importante (10-30 %) de progresión a adenocarcinoma si no se trata y, por consiguiente, debe considerarse una lesión preneoplásica¹³⁵⁻¹³⁸. Las lesiones atípicas se diferencian de los carcinomas invasores por la ausencia de invasión del estroma. Es importante señalar que, a pesar de los esfuerzos realizados para normalizar los criterios de clasificación, existe una notable variabilidad en las clasificaciones definidas por los anatomopatólogos, incluso dentro de un mismo centro^{139,140}. Se han propuesto otros sistemas de clasificación^{141,142}, pero ninguno de ellos se ha aceptado por unanimidad.

Cuando una biopsia realizada en la consulta revela la presencia de hiperplasia endometrial, es necesario realizar más evaluaciones para descartar una atipia o un tumor maligno coincidente no representado en la muestra de tejido; y si el legrado posterior revela la presencia de una hiperplasia endometrial atípica, existe un riesgo significativo de un adenocarcinoma no detectado. En un estudio retrospectivo en el que participaron 824 mujeres con diagnóstico de hiperplasia atípica compleja después de una biopsia en la consulta, 100 de ellas fueron diagnosticadas de cáncer después de evaluaciones posteriores con un legrado, pero 298 de las 724 restantes (41 %) presentaron cáncer no previsto en una muestra obtenida por histerectomía a los 6 meses del diagnóstico original; entre las que tenían el cáncer no detectado, el 30 % había sido evaluada además con el legrado y el 45 % no¹⁴³.

La hiperplasia endometrial simple y compleja sin atipia tiene un bajo riesgo de progresar hacia un cáncer endometrial, y puede corregirse con pautas terapéuticas con progestágenos semejantes a las recomendadas para tratar la hemorragia anovuladora en mujeres anovuladoras oligomenorreicas. El tratamiento cíclico con progestágenos (5-10 mg al día de acetato de medroxiprogesterona o 5 mg al día de acetato de noretindrona durante 14 días al mes, durante un período de 3 a 6 meses) induce la regresión en al menos el 80 % al 90 % de las pacientes^{136,144}; el tratamiento continuo con progestágenos durante un período similar también es eficaz. Otra opción para las mujeres interesadas en anticonceptivos a largo plazo es insertar un dispositivo intrauterino liberador de levonorgestrel (DIU-LNG)¹⁴⁵⁻¹⁴⁷. Se recomienda repetir la biopsia para confirmar la regresión y, en aquellas pacientes que tienen colocado un DIU-LNG, la biopsia puede realizarse sin extraer el dispositivo.

El mejor método para tratar la hiperplasia endometrial con atipia es la histerectomía. Las mujeres que pretenden conservar su potencial reproductor pueden recibir progestágenos, aunque se precisan tratamientos más potentes y de mayor duración (acetato de megestrol, 80 mg al día durante 3 a 6 meses) y resulta obligatoria la práctica de biopsias repetidas para controlar la respuesta y confirmar la resolución de la lesión. La inserción de un DIU-LNG es otra opción terapéutica eficaz¹⁴⁸. La mayoría de las mujeres, aunque no todas, responderán al tratamiento médico¹⁴⁹⁻¹⁵¹. La mediana del tiempo de regresión es de aproximadamente 9 meses, y la persistencia de la enfermedad después de 7-9 meses de tratamiento anuncia que no dará resultado^{149,151}. Las lesiones resistentes en las mujeres que rechazan terminantemente la cirugía pueden requerir tratamientos con progestágenos de mayor potencia y duración más prolongada. La resistencia de las lesiones atípicas al tratamiento progestágeno no debe ser sorprendente, dado que la atipia nuclear refleja un grado de desdiferenciación celular. ***A las mujeres que responden al tratamiento médico se les debe recomendar que intenten quedarse embarazadas lo antes posible y deben ser vigiladas con atención porque la recidiva es frecuente. Las mujeres que no responden al tratamiento médico necesitarán una histerectomía.***

Tratamiento de la hemorragia anómala de otras etiologías

No todas las hemorragias menstruales irregulares o anormalmente intensas o prolongadas guardan relación con la anovulación. En general, la anamnesis y la exploración física es todo lo que se necesita para descartar traumatismos y cuerpos extraños. Con pocas excepciones (retención de productos de la concepción no viables), las complicaciones de la gestación se excluyen con facilidad con una sencilla prueba de embarazo. La biopsia de toda lesión sospechosa en el cuello uterino y la biopsia endometrial en las mujeres con factores de riesgo de cáncer endometrial descartan las neoplasias malignas del aparato reproductor como posibilidad. El diagnóstico diferencial de la hemorragia anómala en las mujeres ovuladoras y en las anovuladoras que fracasan con el tratamiento hormonal adecuado se centra en algunas posibilidades importantes: endometritis crónica, leiomiomas uterinos, pólipos endometriales, adenomiosis y trastornos hemorrágicos.

Endometritis crónica

La endometritis crónica es un diagnóstico histológico, basado en los hallazgos detectados en las células plasmáticas del estroma endometrial. Esta afección puede deberse a infecciones (clamidias, tuberculosis, micoplasma), tumores o cuerpos extraños intrauterinos (DIU, mioma submucoso) y exposición a radiación. No se ha identificado la causa en aproximadamente un tercio de las pacientes afectadas¹⁵². ***Las mujeres con endometritis crónica sintomática generalmente presentan hemorragias uterinas anómalas, que pueden oscilar desde la oligometrorragia intermenstrual y la hemorragia poscoital hasta la menorragia.*** Algunas pueden también presentar dolores vagos y cólicos en la parte inferior del abdomen. La manifestación física más común es el dolor uterocervical al defecar, pero la mayoría de ellas no tienen síntoma alguno.

La endometritis crónica rara vez es la causa directa de una hemorragia anómala, aunque a menudo es una causa indirecta o contribuyente. Las células inflamatorias liberan enzimas proteolíticas que lesionan el plexo capilar subepitelial y el epitelio superficial, lo que provoca fragilidad y predisposición a las roturas y microerosiones. Las proteasas también interfieren en los procesos de reparación y la formación de vasos nuevos. Además, los leucocitos y macrófagos liberan factor activador de las plaquetas y prostaglandinas, que son potentes vasodilatadores.

La inflamación crónica relacionada con una reacción de cuerpo extraño es casi con seguridad el responsable directo de la mayor hemorragia menstrual asociada a los dispositivos intrauterinos (DIU) de cobre y un mecanismo que puede causar hemorragia anómala en las mujeres con retención de productos de la concepción. Los estudios histológicos indican firmemente que la endometritis crónica también contribuye a la hemorragia anómala relacionada con los miomas submucosos e intramurales profundos y los pólipos endometriales (comentado más adelante)¹⁵³.

Miomas y pólipos

Los leiomiomas uterinos son extremadamente frecuentes y la hemorragia uterina anómala es el problema clínico más habitual que provocan. Sin embargo, la mayoría de las mujeres con miomas uterinos no presentan hemorragia anómala. La prevalencia elevada de miomas uterinos garantiza que se identificarán a menudo en mujeres que también tienen anovulación u otras causas de hemorragia. ***Por lo tanto, los miomas no pueden considerarse la causa de una hemorragia anómala antes de descartar otras posibilidades evidentes, sobre todo cuando no sobresalen ni desplazan la cavidad uterina.*** Los miomas pueden ser la causa de hemorragias intensas o prolongadas en mujeres ovuladoras, agravar la hemorragia debida a anovulación u otras causas, o representar únicamente un hallazgo accidental. La ecografía transvaginal suele aportar información exacta con respecto al tamaño, número y localización de los miomas, aunque las imágenes pueden ser difíciles de interpretar cuando los miomas son múltiples y extensos. La sonohisterografía define con más claridad la proximidad de los miomas a la cavidad uterina y, por tanto, puede ayudar a diferenciar los miomas con importancia clínica de los que carecen de ella¹¹².

Los mecanismos por los que los miomas uterinos pueden causar una hemorragia anómala no están del todo claros, aunque parecen estar muy relacionados con su localización. Los estudios histológicos indican que los miomas submucosos e intramurales grandes y profundos hacen que se estire el endometrio suprayacente. La compresión desde abajo y el traumatismo ocasionado por la fricción intracavitaria en la superficie epitelial pueden combinarse para originar inflamación crónica focal e incluso ulceración, lo que se traduce en hemorragia¹⁵³. En el endometrio comprimido o lesionado, también pueden alterarse otros mecanismos hemostáticos, como la formación del tapón plaquetario. La erosión y la rotura de los vasos superficiales de mayor calibre observadas en algunos miomas también pueden contribuir a la hemorragia prolongada o intensa^{35,154}. La mayor superficie de una cavidad uterina muy aumentada de tamaño probablemente explique la menorragia en las mujeres con miomas numerosos y extensos, pero distantes del endometrio.

En algunas mujeres, el tratamiento médico puede resultar útil para controlar la hemorragia anómala relacionada directamente con los

miomas uterinos. Los anticonceptivos con estrógenos y progesterona pueden disminuir el volumen y la duración de la hemorragia del mismo modo que en las mujeres sin miomas; los efectos beneficiosos son menos probables en las mujeres con miomas submucosos. Los antiinflamatorios no esteroideos y los agonistas de la gonadolibarina también tienen efectos beneficiosos que ofrecer y se comentan más adelante.

El tratamiento quirúrgico de la hemorragia anómala debida o agravada por los miomas uterinos debe individualizarse tras considerar el tamaño, el número y la localización de los miomas, los riesgos relativos, los efectos beneficiosos y las consecuencias de diferentes tratamientos quirúrgicos, la edad y el deseo de procreación futuro. En general, la miomectomía histeroscópica es una elección lógica para los miomas submucosos únicos y pequeños, independientemente de la edad y los futuros objetivos procreadores. La cirugía histeroscópica para los miomas submucosos extensos y múltiples precisa una mayor experiencia técnica y conlleva mayores riesgos, entre ellos esterilidad causada por importantes adherencias intrauterinas postoperatorias, una consideración importante en las mujeres que pretenden conservar su fecundidad. Los miomas submucosos que se extienden profundamente en el miometrio pueden tratarse mediante miomectomía histeroscópica subtotal, miomectomía abdominal o histerectomía, dependiendo de la habilidad quirúrgica y la necesidad de conservar la fecundidad. En caso de experiencia con la técnica, la miomectomía laparoscópica ofrece otra opción a las mujeres que aún no han completado su potencial procreador, aunque el método laparoscópico no elimina el riesgo de adherencias pélvicas ni la necesidad de cesárea. La histerectomía constituye sin lugar a dudas una opción en las mujeres con hemorragia uterina anómala, varios miomas de gran tamaño y sin interés en quedarse embarazadas.

Los pólipos endometriales suelen causar hemorragias anómalas, probablemente debidas a fragilidad vascular, inflamación crónica y erosiones superficiales. Los pólipos pedunculados de mayor tamaño pueden presentar una necrosis isquémica en la punta que se extiende a los capilares subsuperficiales como consecuencia de una torsión intermitente y de la trombosis relacionada. ***Cuando se identifican pólipos mediante ecografía transvaginal o sonohisterografía, la cirugía histeroscópica ofrece un remedio sencillo y sumamente eficaz***³⁵.

Adenomiosis

La adenomiosis es un trastorno caracterizado por la extensión de las glándulas endometriales y el estroma en el miometrio, un hallazgo relativamente frecuente en las muestras de histerectomía procedentes de mujeres con menorragia no relacionada con miomas uterinos ni patologías endometriales. La hipertrofia y la hiperplasia en las proximidades del miometrio generalmente causan un aumento de tamaño difuso del útero¹⁵⁵. Sin embargo, algunas mujeres presentan lesiones nodulares focales, llamadas adenomiomas (proliferación miometrial exagerada alrededor de focos del endometrio ectópico), de aspecto similar a los leiomiomas desde el punto de vista clínico. Se desconoce la patogenia de la adenomiosis y la menorragia asociada. Es posible que la enfermedad se produzca como consecuencia de la invaginación endometriometrial del endometrio, o se desarrolle *de novo* a partir de restos müllerianos¹⁵⁶⁻¹⁵⁸.

En las mujeres sintomáticas, la ecografía transvaginal puede sugerir el diagnóstico; los quistes miometriales constituyen el criterio diagnóstico más específico¹⁵⁹. En un metaanálisis de 14 estudios en los que participaron mujeres con ecografía previa a la histerectomía, se detectó que la ecografía tenía una sensibilidad del 83 % y una especificidad del 85 % para el diagnóstico de la adenomiosis¹⁶⁰. La RM es una técnica de diagnóstico más sensible¹⁶¹, particularmente en presencia de miomas uterinos; el engrosamiento de la zona de intersección en la imagen ponderada en T2 es característico^{155,159,162}. Sin embargo, los costes de la resonancia magnética son difíciles de justificar cuando los resultados no modifican el tratamiento clínico.

No se han realizado aún estudios controlados o amplios sobre los tratamientos médicos o quirúrgicos limitados de la adenomiosis. En pacientes concretos, el tratamiento continuo con progestágenos, inhibición mediante un agonista de la GnRH e inhibidores de la aromatasa puede ser eficaz, tal como lo es en pacientes con endometriosis¹⁶³. ***Cada vez existen más pruebas de que la inserción de un DIU liberador de levonorgestrel puede ser eficaz para aliviar los síntomas de la menorragia y la dismenorrea en mujeres con adenomiosis***¹⁶⁴⁻¹⁶⁸. La cirugía tradicional puede ser un desafío técnico debido a que, a diferencia de la seudocápsula que rodea típicamente a los leiomiomas, no existe un plano de separación claro entre los nódulos adenomióticos y el miometrio normal. La embolización de la arteria uterina ha sido eficaz en algunos casos, pero no es adecuada para las mujeres que están todavía en edad de procrear¹⁶⁹⁻¹⁷¹.

Trastornos hemorrágicos

Numerosos estudios han documentado la asociación entre menorragia y defectos de la coagulación hereditarios^{66-68,90,97,172}. En conjunto, aportan una justificación más que suficiente para realizar estudios de coagulación de cribado en las mujeres con menorragia idiopática.

La enfermedad de Von Willebrand es la anomalía hemorrágica hereditaria que afecta a las mujeres con más frecuencia. Esta enfermedad es consecuencia de defectos cuantitativos o cualitativos del factor de Von Willebrand, una proteína que desempeña un papel importante en la hemostasia primaria al unirse a las plaquetas y al endotelio vascular, formando un puente entre éstos y las plaquetas adyacentes a la localización de la lesión^{173,174}. Al actuar como proteína portadora del factor VIII y prolongar así su semivida en la circulación, el factor de Von Willebrand también contribuye a la formación de coágulos de fibrina. Existen tres tipos de enfermedad de Von Willebrand hereditaria¹⁷⁵⁻¹⁷⁷. La más común, de tipo I, es una enfermedad dominante autosómica y produce un déficit cuantitativo del factor de Von Willebrand. La enfermedad de tipo 2, por lo general también dominante autosómica, tiene cuatro subtipos, todos los cuales conllevan anomalías cualitativas del factor de Von Willebrand. La enfermedad de tipo III es un trastorno recesivo autosómico que causa una carencia total del factor de Von Willebrand y una enfermedad grave. La tendencia a hemorragias excesivas puede variar ampliamente, incluso en una misma mujer y su familia. Existen también formas adquiridas de la enfermedad de Von Willebrand que se asocian a una variedad de otras enfermedades diferentes.

La desmopresina (dDAVP) es un análogo sintético de la arginina vasopresina que se ha utilizado para tratar la hemorragia uterina anómala en las mujeres con trastornos de la coagulación, en especial en caso de enfermedad de Von Willebrand¹⁷⁸⁻¹⁸⁰. El fármaco promueve la liberación del factor de Von Willebrand desde los puntos de almacenamiento de las células endoteliales y puede tener también otras acciones¹⁸¹. La desmopresina puede administrarse por vía intravenosa, subcutánea o intranasal. La formulación en pulverizador nasal se recomienda en general para el tratamiento domiciliario y preventivo de la enfermedad de Von Willebrand. El tratamiento provoca un aumento rápido del factor VIII de la coagulación y del factor de Von Willebrand que dura alrededor 6-12 h. ***Aunque sus efectos pueden ser sólo modestos, la desmopresina se ha utilizado de forma eficaz en el tratamiento de la hemorragia menstrual intensa en las mujeres con enfermedad de Von Willebrand, empezando el tratamiento al inicio de la menstruación***^{179,180,182-184}.

El tratamiento antifibrinolítico es una alternativa a la desmopresina en las mujeres con menorragia a causa de la enfermedad de Von Willebrand. El ácido tranexámico impide la disolución de los coágulos, particularmente en las mucosas que tienen de forma natural una gran actividad fibrinolítica, como el endometrio^{184,185}. Los anticonceptivos basados en estrógenos y progestágenos o los DIU-LNG también ayudan a reducir el volumen y la duración de la menstruación en mujeres con la enfermedad de Von Willebrand^{186,187}.

Volver al principio

Otros tratamientos para la hemorragia menstrual intensa

No siempre puede identificarse una causa específica de hemorragia menstrual intensa o prolongada en las mujeres ovuladoras; los defectos locales en la hemostasia endometrial son presuntos responsables¹⁸⁸. En tales circunstancias, el problema todavía puede tratarse con eficacia mediante diversos tratamientos médicos y quirúrgicos inespecíficos.

Antiinflamatorios no esteroideos

Existen pocas dudas respecto a que las prostaglandinas tienen acciones importantes sobre la vasculatura y la hemostasia endometrial. Las concentraciones de PGE₂ y PGF_{2α} aumentan de manera progresiva en el endometrio humano durante el ciclo menstrual, y se detectan en concentraciones elevadas en el endometrio menstrual³⁵. Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) inhiben la síntesis de prostaglandinas y disminuyen la hemorragia menstrual. Los AINE también pueden alterar el equilibrio entre tromboxano A₂ (un vasoconstrictor y promotor de la agregación plaquetaria) y la prostaciclina (un vasodilatador e inhibidor de la agregación plaquetaria)¹⁸⁹.

Aunque el mecanismo exacto que interviene no está claro, los AINE disminuyen tanto la hemorragia menstrual normal como la hemorragia incrementada asociada al uso de DIU^{190,191}. ***En general, el tratamiento con AINE reduce la hemorragia en torno a un 20 % y un 40 %, y en mayor medida en los casos de hemorragia excesiva***¹⁹²⁻¹⁹⁴. El ibuprofeno (400 mg, 3 veces al día) y el ácido mefenámico (500 mg, 3 veces al día) han sido los AINE que se han estudiado más extensamente, aunque ningún miembro de la clase ofrece ventajas claras¹⁹⁴. Los AINE podrían considerarse el tratamiento de primera línea en las mujeres ovuladoras con hemorragia menstrual intensa y sin enfermedades demostrables. Los efectos secundarios son escasos porque el tratamiento es limitado, de manera que habitualmente comienza con el inicio de la hemorragia y se mantiene durante 3-5 días según sea necesario. Los AINE tienen la ventaja añadida de aliviar la dismenorrea, aun cuando la menstruación sea normal.

Anticonceptivos con estrógenos y progestágenos

Los anticonceptivos con estrógenos y progestágenos pueden utilizarse para reducir la hemorragia menstrual en las mujeres ovuladoras

con hemorragia menstrual intensa, independientemente de si la menorragia se asocia a una patología (miomas, adenomiosis) o no tiene causa aparente. **En las mujeres con menorragia idiopática, cabe suponer que los anticonceptivos con estrógenos y progestágenos disminuirán la hemorragia hasta en un 40 %**^{195,196}.

Tratamiento con un dispositivo intrauterino liberador de levonorgestrel

El dispositivo intrauterino liberador de levonorgestrel tiene un reservorio que contiene 52 mg de levonorgestrel combinado con polidimetilsiloxano, que controla la velocidad de liberación de la hormona. Como anticonceptivo, el dispositivo está aprobado para uso durante 5 años, pero dura 7 y quizás hasta 10 años. **La hemorragia en las mujeres con hemorragias menstruales intensas puede reducirse en un 75 % a un 95 % debido a la decidualización del endometrio inducida por los progestágenos**^{197,198}. Los resultados de los estudios aleatorios realizados indican que el DIU-LNG reduce la hemorragia menstrual más que la administración cíclica de noretindrona (5 mg 3 veces al día, entre los días 5 y 26 del ciclo)^{198,199}, de AINE^{200,201} o de ácido tranexámico²⁰², con una reducción próxima o incluso igual que la que se logra con una ablación endometrial^{203,204}. La satisfacción de las pacientes con el DIU-LNG también se compara favorablemente con la de la ablación o la histerectomía²⁰³. **El DIU-LNG es una opción atractiva para las mujeres ovuladoras con abundante hemorragia menstrual y para aquellas con hemorragia que no responde al tratamiento y que se asocia a enfermedades crónicas (insuficiencia renal).**

Agonistas de la gonadoliberina

El tratamiento con un agonista de la gonadoliberina (GnRHa) de acción prolongada puede producir alivio a corto plazo de un problema hemorrágico, y se ha utilizado con eficacia como complemento preoperatorio en mujeres en espera de cirugía conservadora (miomectomía, ablación endometrial) o definitiva (histerectomía) por una hemorragia anómala.

En las mujeres con anemia intensa secundaria a menorragia, la amenorrea preoperatoria inducida por GnRHa puede proporcionar un alivio transitorio de la hemorragia, permitir que se normalicen las concentraciones de hemoglobina y disminuir la probabilidad de transfusión relacionada con la cirugía. El tratamiento con GnRHa también disminuye a menudo el tamaño de los miomas y la masa uterina global. En las mujeres con grandes miomas en espera de una histerectomía, el efecto puede aportar ventajas adicionales al permitir la cirugía vaginal cuando, de no ser así, podría haberse requerido una operación abdominal. En las mujeres que se encuentran a la espera de una miomectomía, la disminución inducida por GnRHa del tamaño y la consistencia de los miomas puede dificultar en realidad su identificación y extirpación. Como método para adelgazar el endometrio antes de su ablación, el tratamiento con GnRHa mejora las condiciones y los resultados de la intervención quirúrgica²⁰⁵.

El tratamiento con GnRHa también es útil en el tratamiento de la hemorragia menstrual anómala que puede aparecer tras un trasplante de órganos, donde la toxicidad de los inmunodepresores hace menos deseable el uso de esteroides sexuales. Sin embargo, el coste y los efectos secundarios derivados de la carencia de estrógenos (sofocos, depleción mineral ósea) hacen que la GnRHa sea una estrategia poco atractiva a largo plazo para tratar la hemorragia anómala.

Ácido tranexámico

El ácido tranexámico es un antifibrinolítico utilizado ampliamente en Europa para el tratamiento de la menorragia. Este fármaco bloquea irreversiblemente los sitios de fijación de la lisina al plasminógeno, impidiendo de ese modo la degradación de la fibrina. La FDA estadounidense autorizó una forma oral del fármaco en el año 2009 para el tratamiento de la hemorragia menstrual intensa. El fármaco se administra durante 4 a 7 días durante la menstruación (1-1,5 g, 3 a 4 veces al día) y reduce la hemorragia menstrual entre el 35 % y el 60 %^{206,207}. El riesgo de trombosis asociado al ácido tranexámico está aún por acordarse²⁰⁸. En consecuencia, su valor es limitado en las mujeres con contraindicaciones para el tratamiento hormonal, ya que la mayoría se relaciona con el riesgo de trombosis.

Ablación endometrial

La hemorragia persistente a pesar del tratamiento resulta frustrante y preocupante. Los miomas y pólipos suelen poder eliminarse, y la hemorragia anómala mejora o desaparece. La histerectomía es una elección adecuada en algunos casos, aunque muchas pacientes prefieren evitar una operación importante si es posible y otras presentan afecciones que no las hacen candidatas adecuadas para la cirugía mayor. La ablación endometrial es otra opción cada vez más popular para tratar la menorragia idiopática cuando los tratamientos médicos se rechazan, fracasan o se toleran mal²⁰⁹.

Se ha desarrollado una amplia variedad de métodos de ablación endometrial. El primer método descrito fue la fotovaporización histeroscópica con láser Nd:YAG (neodimio: itrio-aluminio-granate), hace casi más de 30 años²¹⁰. Poco tiempo después, se desarrollaron técnicas menos costosas con instrumentos electroquirúrgicos (asa resectoscópica, bola rodante)^{211,212}. En varios estudios clínicos

aleatorizados controlados se ha comparado la ablación electroquirúrgica histeroscópica del endometrio con la histerectomía como tratamiento quirúrgico de la hemorragia menstrual intensa. En general, la histerectomía conlleva un tiempo quirúrgico y de recuperación más prolongado, un mayor riesgo de complicaciones y un mayor gasto, aunque proporciona una solución permanente, y la necesidad de nuevo tratamiento de muchas mujeres tras la ablación reduce la diferencia de costes con el transcurso del tiempo. Los índices de satisfacción son elevados con ambas intervenciones²¹³.

Recientemente se han desarrollado varias técnicas de ablación endometrial más modernas; la mayoría no precisa histeroscopia²¹⁴. Entre los nuevos abordajes histeroscópicos figuran un electrodo vaporizador bipolar²¹⁵ y una técnica hidrotérmica²¹⁶. Existen dos dispositivos con balón diferentes, uno en el que circula agua caliente ($87\text{ °C} \pm 5\text{ °C}$) por el interior del balón^{217,218} y otro que utiliza electrodos en la superficie externa y destrucción térmica inducida por radiofrecuencia²¹⁹. Otro método supone el uso de un electrodo de malla chapado en oro que se adapta a la cavidad uterina y ablación térmica por radiofrecuencia bipolar^{220,221}. En otros se emplean microondas²²², láser²²³ y tecnologías crioquirúrgicas²²⁴. **En comparación con los métodos histeroscópicos tradicionales, las técnicas «ciegas» más modernas de ablación son más fáciles de realizar desde el punto de vista técnico, precisan menos tiempo, tienen más probabilidades de necesitar únicamente anestesia local y logran resultados semejantes, aunque los problemas de material son más frecuentes**^{188,225}.

Aunque todos los métodos son eficaces, hay motivos para elegir uno en lugar de otro según cada mujer. La crioablación puede ser la mejor opción para las mujeres que prefieren un procedimiento realizado en la consulta sin anestesia o con sedación mínima²²⁵. La ablación electroquirúrgica por radiofrecuencia es otro método excelente que puede realizarse en la consulta y no requiere tratamiento médico previo para adelgazar el endometrio. La ablación hidrotérmica es el procedimiento preferido en las mujeres que presentan una cavidad uterina irregular, sin relación con miomas uterinos. En las mujeres con miomas submucosos de menos de 3 cm, la ablación por microondas puede ser ideal, pero la miomectomía histeroscópica y la ablación electroquirúrgica con electrodo de bola también es apropiada, y hasta preferible, cuando existen miomas submucosos de mayor tamaño.

<i>Método</i>	<i>Ventajas</i>	<i>Inconvenientes</i>
Crioablación	No completamente ciego	No se dispone de resultados para las mujeres con lesiones intracavitarias
	Menos doloroso que los métodos que utilizan energía térmica	
	Requiere mínima o ninguna anestesia	
Ablación térmica con globo	Primera técnica global aprobada para uso	No recomendado para mujeres con cavidad uterina anómala (anomalías, aumento de tamaño, pólipos, miomas, adherencias)
	Fácil de aprender	
Ablación hidrotérmica	El agua caliente circulante contacta todas las superficies endometriales, sin importar la forma	No recomendado para mujeres con un útero de más de 10 cm de tamaño
	Visualización directa de la cavidad uterina	Requiere un histeroscopio de 8 mm
		El agua caliente estimula el dolor

Ablación por radiofrecuencia bipolar	Procedimiento de corta duración	No recomendado para mujeres con cavidad uterina anómala o aumentada de tamaño
	Fácil de realizar	
	No requiere tratamiento endometrial previo	
Ablación por microondas	Aplicable en mujeres con cavidad grande o miomas pequeños (< 3 cm)	Requiere ecografía previa al tratamiento para documentar un grosor miometrial mínimo de 1 cm en todas las áreas
		Contraindicado para mujeres con antecedentes de miomectomía transmural o cesárea clásica

La evaluación preoperatoria antes de la ablación debe incluir una exploración exhaustiva de la cavidad uterina con ecografía salina o una histeroscopia en la consulta, para descartar lesiones focales como pólipos y miomas que pueden resectarse, y para identificar los casos de cavidad uterina irregular, ya que esas mujeres podrían no ser candidatas adecuadas para métodos de ablación global como el globo térmico. Los mejores resultados con ablación pueden obtenerse cuando el endometrio también se adelgaza e inactiva primero, para aumentar las probabilidades de que la ablación incluya la capa basal del endometrio, que está entre 4 mm y 6 mm por debajo de la superficie, según la fase del ciclo. Se han descrito varios métodos para lograr ese propósito, entre ellos el legrado inmediatamente antes de realizar la ablación y el tratamiento preoperatorio con progestágenos, anticonceptivos con estrógenos y progestágenos, danazol y agonistas de la GnRH^{205,226}. La ablación mediante radiofrecuencia bipolar es una excepción, ya que la técnica es igualmente eficaz con o sin tratamiento endometrial previo.

Entre las mujeres con menorragia que se someten a una intervención de ablación endometrial, entre el 80 % y el 90 % comunica una reducción de la hemorragia, del 25 % al 50 % presenta amenorrea, del 70 % al 80 % notifica menos dolor menstrual, del 75 % al 90 % se muestra satisfecho con el resultado quirúrgico y el 80 % no precisa cirugía adicional hasta 5 años después^{216,218,220,222-225,227-229}. En un estudio reciente de la evolución a los 10 años de una ablación endometrial, el 94 % de las mujeres manifestó que recomendarían el procedimiento a una amiga²³⁰. Aproximadamente el 10 % de las mujeres que se someten a una ablación endometrial necesitará luego una histerectomía. En total, y a pesar de que la ablación endometrial se asocia a menos riesgos, menos complicaciones y una recuperación más rápida, las mujeres tratadas con histerectomía tienden a estar más satisfechas con la evolución²³¹⁻²³⁴.

Por razones obvias, la ablación endometrial no es un tratamiento adecuado para las mujeres que todavía tienen aspiraciones de procrear. Por el contrario, la ablación endometrial no es un procedimiento de esterilización. Aunque no es común, el embarazo sigue siendo posible después de una ablación, aunque esté asociado a un mayor riesgo de complicaciones, entre ellas abortos, hemorragias anteparto, parto prematuro y placentación irregular^{235,236}. En consecuencia, las mujeres sexualmente activas siguen necesitando anticonceptivos después de la ablación endometrial.

Existen preocupaciones legítimas acerca de la posibilidad de tratar carcinomas endometriales de manera inadvertida mediante la ablación endometrial^{237,238} o de que la intervención pueda obliterar porciones de la cavidad uterina pero deje islotes residuales aislados de endometrio en los que podría desarrollarse un adenocarcinoma y pasar desapercibido en ausencia de hemorragia^{239,240}. Estas observaciones recalcan la importancia de una evaluación preoperatoria concienzuda, en la que se incluya una biopsia de endometrio, y la selección adecuada de las pacientes para las intervenciones de ablación. ***Aunque el riesgo nunca puede evitarse totalmente, la ablación endometrial no se recomienda para mujeres con mayor riesgo de cáncer endometrial (obesidad, diabetes, hipertensión, tabaquismo, antecedentes familiares y anovulación crónica)***²⁴¹. ***Es importante destacar que en las mujeres que han tenido una ablación endometrial y reciben tratamiento hormonal posmenopáusico, el tratamiento también debería incluir un progestágeno.***

Otras complicaciones de la ablación endometrial son el hematometra, la estenosis cervicouterina y la perforación del útero. El hematometra se produce cuando las islas activas del endometrio permanecen sobre las áreas sujetas a la ablación a las que se adhieren. La ablación profunda de los límites superiores de la cavidad, incluidos los cuernos y los orificios tubáricos, aunque sin incluir el cuello uterino y la unión cervicouterina, reduce los riesgos de complicaciones. La perforación uterina es una complicación que ocurre en un 1 % o menos de los procedimientos de ablación endometrial.

La ablación endometrial puede ser un tratamiento eficaz para mujeres con hemorragia prolongada o aguda que son estables desde el punto de vista hemodinámico, cuando el tratamiento médico fracasa o está contraindicado²⁴²⁻²⁴⁵. En una serie de 26 mujeres con hemorragia grave aguda tratadas con resección endometrial histeroscópica, 24 de ellas no necesitaron más tratamiento médico o quirúrgico en un período de seguimiento de 19 meses; una con cáncer endometrial detectado en la muestra quirúrgica y otra con miomas uterinos necesitaron una histerectomía²⁴².

RESUMEN — Principios clínicos

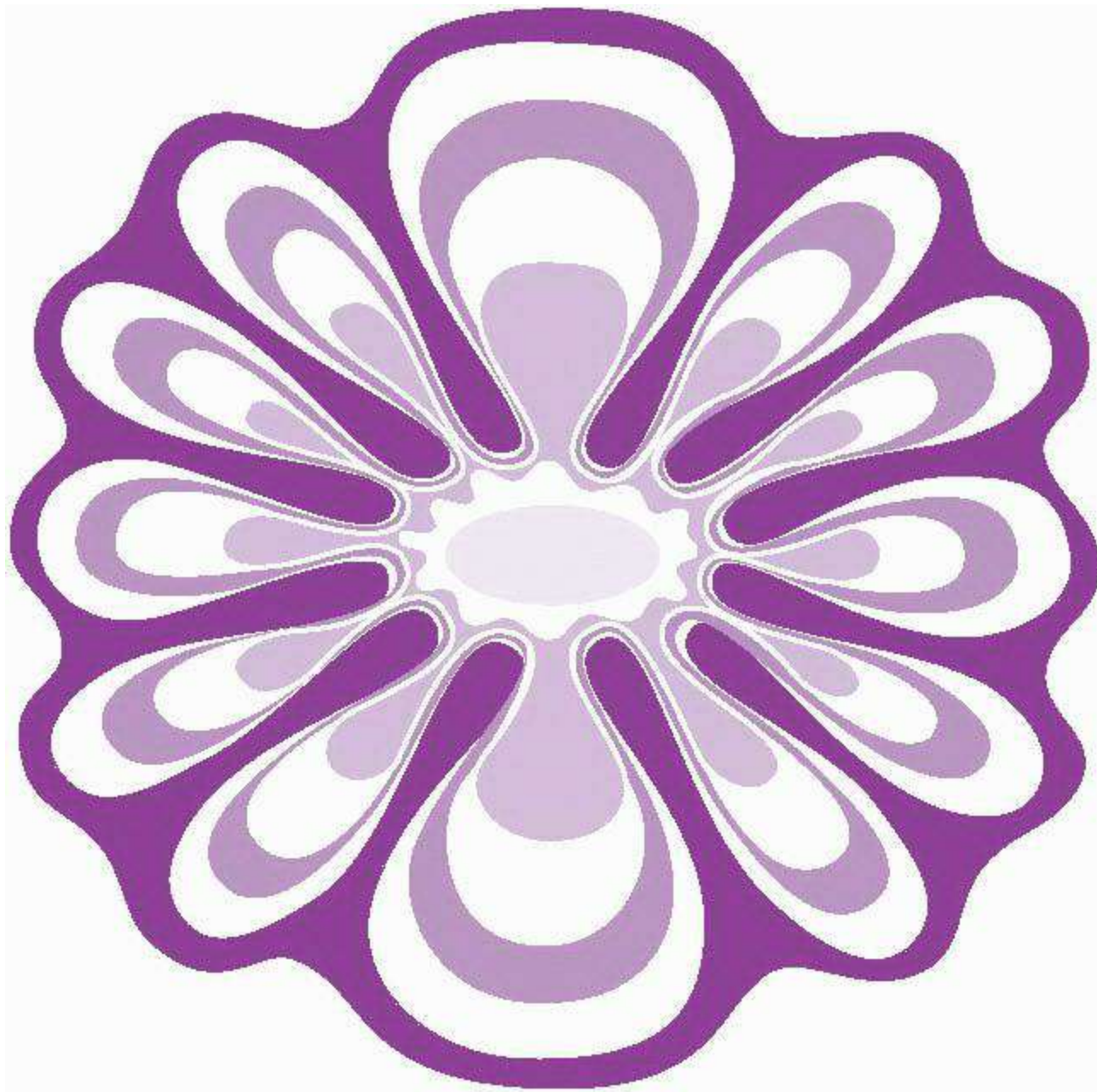
Si se tiene en cuenta que la hemorragia menstrual anómala es el motivo aislado de consulta médica más frecuente de las mujeres en edad de procreación, todos los médicos que prestan atención primaria a las mujeres deben contar con un método organizado y lógico para la evaluación y el tratamiento del problema. A continuación, se resumen los elementos fundamentales de la evaluación clínica y el tratamiento de la hemorragia menstrual anómala en las mujeres premenopáusicas:

Evaluación diagnóstica

- La hemorragia anovuladora suele ser irregular, infrecuente e impredecible, variable en cantidad, duración y carácter, y se observa más a menudo en mujeres adolescentes y de edad avanzada, obesas y con características clínicas de poliquistosis ovárica.
- Los períodos regulares y predecibles, pero cada vez más intensos o prolongados, o la aparición reciente de una hemorragia intermenstrual episódica son consecuencias más frecuentes de una anomalía anatómica que de anovulación.
- Los episodios recurrentes de hemorragia intermenstrual a menudo se deben a una patología intrauterina y justifican una evaluación.
- La causa más común de un cambio brusco en un patrón bien establecido de menstruaciones predecibles es la complicación del embarazo.
- La evaluación de las mujeres que presentan síntomas de hemorragia uterina anómala debe incluir una prueba de embarazo y un análisis de sangre completo para descartar la posibilidad de embarazo e identificar los casos de anemia y trombocitopenia.
- Cuando los antecedentes clínicos y la exploración apuntan claramente a una hemorragia anovuladora, puede ofrecerse un tratamiento médico empírico sin evaluación analítica ni pruebas de imagen adicionales.
- Una determinación oportuna de progesterona sérica puede ayudar a confirmar el diagnóstico de hemorragia anovuladora cuando existen dudas. Una determinación de TSH sérica puede descartar trastornos tiroideos en las mujeres anovuladoras. Las pruebas de función hepática o renal sólo están indicadas en caso de enfermedad diagnosticada o firmemente sospechada.
- Los trastornos hemorrágicos son más habituales de lo que generalmente se cree. Las pruebas de coagulación están indicadas en las adolescentes con menorragia desde la menarquia, las mujeres con episodios anteriores de hemorragias excesivas por traumatismos o cirugía, y en aquellas con hemorragias menstruales prolongadas o intensas sin causa aparente.
- La biopsia de endometrio debe considerarse seriamente antes de iniciar el tratamiento cuando los antecedentes clínicos indican una exposición a estrógenos prolongada sin oposición, independientemente de la edad, pero resulta innecesaria cuando el endometrio es muy delgado (< 5 mm). Debe practicarse una biopsia endometrial cuando el endometrio es anormalmente grueso (> 12 mm), incluso cuando la sospecha clínica de enfermedad sea baja.
- Debe realizarse un estudio de imagen del útero con ecografía o sonohisterografía cuando la exploración revela un tamaño o contorno irregular del útero, cuando la anamnesis (ciclos regulares de volumen o duración cada vez mayor, hemorragia intermenstrual de inicio reciente), las pruebas analíticas (progesterona sérica > 3 ng/ml) o los resultados de la biopsia (endometrio secretor) aportan pruebas objetivas de ovulación y cuando fracasa el tratamiento médico empírico.
- La combinación de sonohisterografía y biopsia endometrial tiene una sensibilidad y un valor predictivo negativo elevados para la detección de enfermedades endometriales y uterinas en las mujeres con hemorragia anómala.

- El uso de progestágenos cíclicos constituye un tratamiento adecuado para las mujeres anovuladoras oligomenorreicas con hemorragia anómala episódica que no tienen necesidad de anticoncepción, aunque un anticonceptivo con estrógenos-progestágenos constituye, por lo demás, la mejor elección. Los tratamientos cíclicos convencionales con progestágenos no inhiben de un modo fiable el eje hipotálamo-hipófiso-ovario, no evitarán la ovulación aleatoria y no son anticonceptivos.
- El tratamiento con estrógenos representa la mejor elección terapéutica inicial cuando se sospecha firmemente o se demuestra la existencia de un endometrio denudado o atenuado. Algunos ejemplos clínicos son las mujeres en que la biopsia aporta un tejido mínimo, las tratadas con progestágenos de forma crónica y las que presentan una hemorragia intensa prolongada. El tratamiento con progestágenos o con estrógenos y progestágenos no es probable que sea eficaz, y puede agravar el problema.
- El fracaso del tratamiento médico para una supuesta hemorragia anovulatoria es un indicio importante de que existe otra patología que causa o contribuye al problema, e indica la necesidad de diagnósticos adicionales.
- En las mujeres con hemorragias intensas prolongadas, la obtención de imágenes con ecografía transvaginal ayuda a decidir el tratamiento al definir el grosor endometrial y revelar las anomalías anatómicas que de otro modo no se observarían.
- Los episodios hemorrágicos anovulatorios agudos e intensos también pueden tratarse eficazmente con dosis elevadas de estrógenos y progestágenos (cuando el estrógeno está contraindicado), siempre que el endometrio sea normal o haya aumentado su grosor.
- El tratamiento con acetato de medroxiprogesterona de liberación prolongada no tiene lugar en el control prolongado de las hemorragias anómalas. Una vez administrado, no puede suprimirse y, si no resulta eficaz, sus efectos pueden ser muy difíciles de contrarrestar.
- Se practicará un legrado endometrial cuando la hemorragia es aguda y exige una acción inmediata o no responde de manera inmediata al tratamiento médico intensivo. La histeroscopia en el momento del legrado contribuye a garantizar un diagnóstico exacto.
- La hiperplasia endometrial sin atipia citológica es una forma exagerada de endometrio proliferante persistente como consecuencia de una estimulación estrogénica sin oposición prolongada en mujeres con anovulación crónica. Con raras excepciones, la lesión puede tratarse con eficacia con progestágenos cíclicos o continuos, o con la inserción de un dispositivo intrauterino que libera levonorgestrel.
- La hiperplasia endometrial con atipia citológica es una lesión preneoplásica cuyo mejor tratamiento es quirúrgico, salvo en las mujeres que pretenden conservar su potencial procreador. El tratamiento médico de la hiperplasia endometrial atípica precisa dosis elevadas y duraciones más prolongadas de un tratamiento con progestágenos o la inserción de un dispositivo que libera levonorgestrel, biopsias de endometrio seriadas para controlar la respuesta y una vigilancia estrecha a más largo plazo.
- Los miomas uterinos son sumamente frecuentes y no pueden considerarse la causa de una hemorragia anómala antes de haber descartado otras posibilidades, sobre todo cuando no sobresalen ni desplazan la cavidad uterina. La sonohisterografía define con claridad la proximidad de los miomas a la cavidad uterina y ayuda a diferenciar los miomas con importancia clínica de los que carecen de ella.
- La desmopresina es muy eficaz para tratar las hemorragias menstruales intensas en mujeres con enfermedad de Von Willebrand, en las que el tratamiento se inicia al aparecer la menstruación. El ácido tranexámico, los anticonceptivos basados en estrógenos y progestágenos, o la inserción del dispositivo intrauterino liberador de levonorgestrel también ayudan a reducir el volumen y la duración de las menstruaciones en las mujeres con trastornos de la coagulación.
- Los AINE, los anticonceptivos con estrógenos y progestágenos, el DIU-LNG y el ácido tranexámico son opciones eficaces de tratamiento médico para controlar la hemorragia menstrual intensa en las mujeres ovuladoras con adenomiosis, aumento de tamaño global de la cavidad relacionado con la existencia de múltiples leiomiomas intramurales, y menorragia, por lo demás, idiopática.
- La ablación endometrial mediante técnicas histeroscópicas o no histeroscópicas representa una alternativa eficaz a la histerectomía para tratar la hemorragia menstrual anormalmente intensa cuando los tratamientos médicos se rechazan, fracasan o se toleran mal.

[Volver al principio](#)



Herramientas de imágenes

La forma, la función y las enfermedades de la mama de la mujer son temas importantes para la medicina y la sociedad. Como mamíferos, definimos nuestro grupo biológico por la función de la mama en la alimentación de los hijos. El contorno de la mama nos llama la atención. Como obstetras, intentamos potenciar o disminuir su función, y como ginecólogos, la detección de lactación inapropiada (galactorrea) puede indicar una enfermedad grave. El cáncer de mama es el tumor más prevalente en las mujeres.

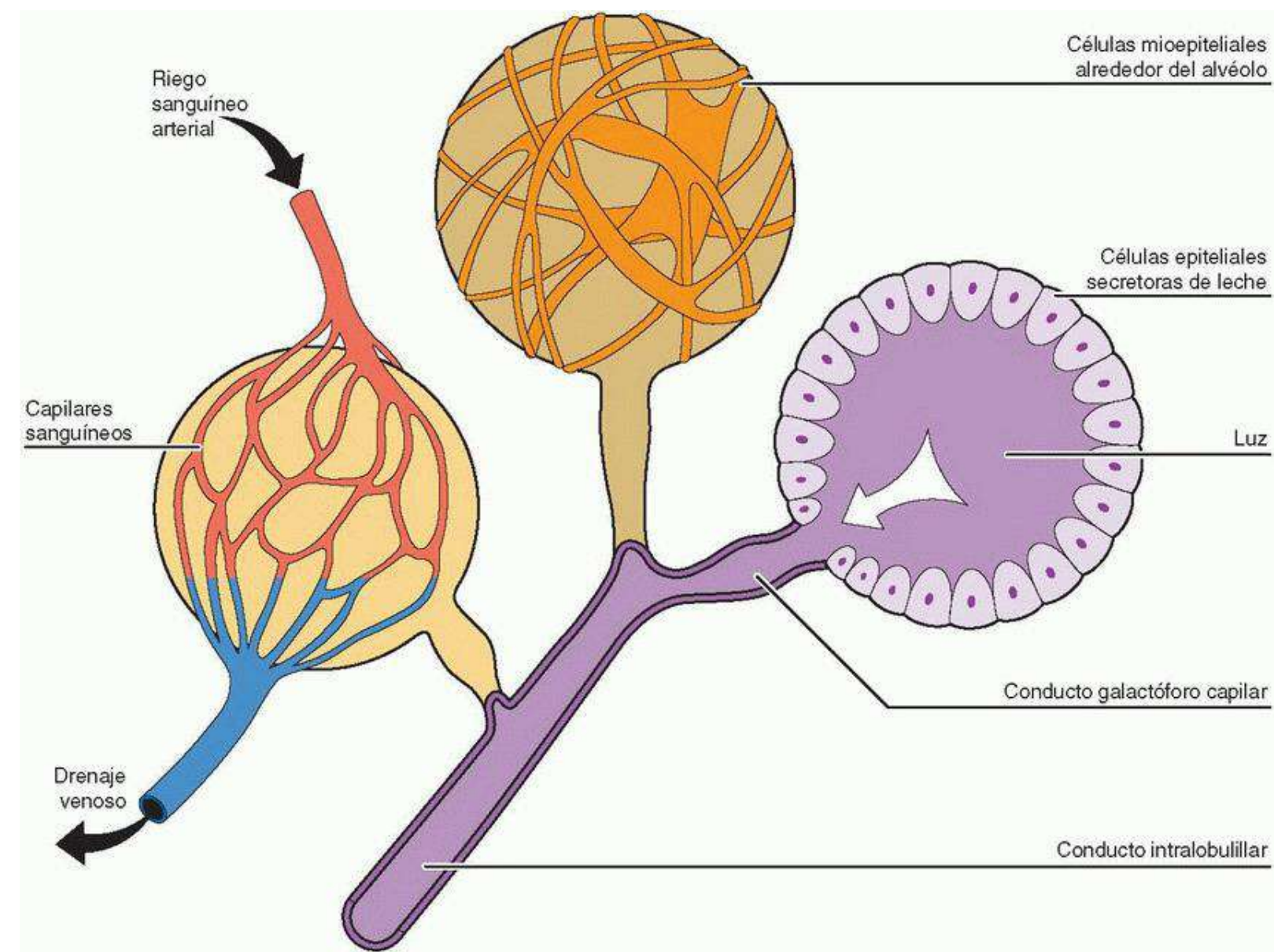
En este capítulo se revisan los factores implicados en el crecimiento y el desarrollo normales de la mama (incluida la fisiología de la lactación normal), se describen los numerosos factores que causan una lactación inadecuada y, por último, se abordan los aspectos endocrinos del cáncer de mama.

Crecimiento y desarrollo

El componente básico del lobulillo de la mama es el alvéolo hueco o glándula láctea, recubierta de una sola capa de células epiteliales secretoras de leche, derivada de un crecimiento interno de epidermis en el mesénquima subyacente a las 10-12 semanas de la gestación. Cada alvéolo está rodeado por un manto entrecruzado de bandas mioepiteliales contráctiles. Alrededor de la glándula mamaria también hay una rica red capilar.

La luz del alvéolo se comunica con un conducto intralobulillar colector a través de un delgado conducto no muscular. Los conductos intralobulillares están revestidos de células musculares contráctiles y finalmente salen al exterior a través de 15-20 conductos colectores dispuestos de forma radial, que se corresponden con los 15-20 lóbulos de la glándula mamaria, cada uno de los cuales contiene muchos alvéolos.

El crecimiento de este sistema productor de leche depende de numerosos factores hormonales que suceden en dos secuencias, primero en la pubertad y después en la gestación. Aunque las influencias hormonales se superponen de forma considerable, las diferencias en cuanto a cantidad de los estímulos en cada circunstancia y la disponibilidad de factores desencadenantes totalmente únicos (prolactina y lactógeno placentario humano) durante el embarazo permiten esta diferenciación cronológica. La fuerza del estímulo hormonal que recibe el tejido mamario durante el embarazo es responsable de que casi la mitad de los recién nacidos, tanto niños como niñas, tengan secreciones mamarias.



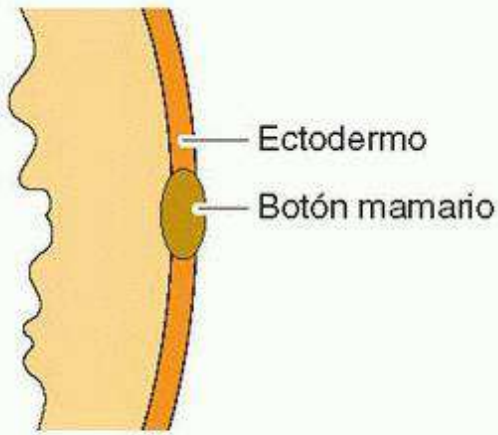
Herramientas de imágenes

Los estrógenos constituyen el factor que más influye en el crecimiento de las mamas durante la pubertad. En la mayoría de las niñas, la primera respuesta al incremento de las concentraciones de estrógenos es un aumento del tamaño y la pigmentación de la aréola, y la formación de una masa de tejido mamario justo por debajo de ésta. El tejido mamario fija estrógenos de forma similar a como lo hacen el útero y la vagina. La mama humana expresa los dos tipos de receptores estrogénicos, RE- α y RE- β ¹. Si no hay prolactina, no se desarrollan los receptores estrogénicos en la mama. El efecto principal del estrógeno en los mamíferos subprimates consiste en estimular el crecimiento de la porción ductal del sistema glandular. En estos animales, y en presencia de estrógenos, la progesterona influye en el crecimiento de los componentes alveolares del lóbulo, que más adelante se convierten en estructuras productoras de leche². No obstante, ninguna hormona sola o en combinación es capaz de producir un crecimiento y un desarrollo óptimos de la mama. La diferenciación

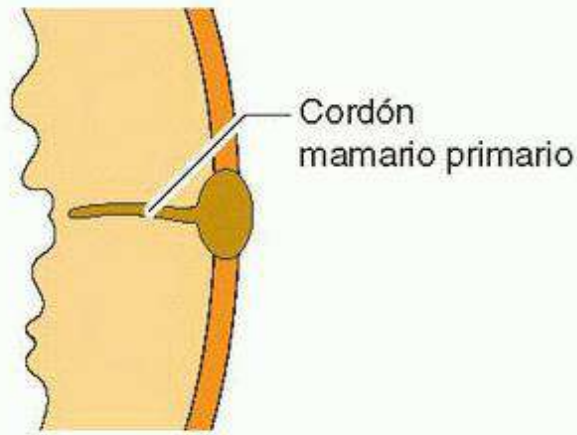
completa de la glándula precisa insulina, cortisol, tiroxina, prolactina y, especialmente, factor de crecimiento insulinoide I (IGF-I) inducido por la somatotropina^{3,4}. La diferenciación completa de la glándula precisa insulina, cortisol, tiroxina, prolactina y, especialmente, el factor de crecimiento insulinoide inducido por la hormona del crecimiento^{3,4}. Las pruebas experimentales en los modelos murinos génicamente desactivados respaldan las acciones combinadas de estrógenos y progesterona, mediadas principalmente por el receptor estrogénico α y el receptor de progesterona β , pero dependientes del factor de crecimiento epidérmico y el IGF-I⁵⁻⁷. Los receptores estrogénicos y de progestágenos del tejido mamario normal están localizados en las células epiteliales que no se están dividiendo y en las células del estroma adyacentes a las epiteliales proliferativas, lo que indica la importancia de la comunicación paracrina por medio de factores de crecimiento. El IGF-I inducido por la somatotropina esencial para el desarrollo y la función mamarios⁴.

La respuesta puberal es una manifestación de acontecimientos centrales (hipotálamo-hipófisis) y periféricos (ovario-mama) estrechamente sincronizados. Por ejemplo, se sabe que la gonadolibarina (GnRH) estimula la liberación de prolactina, y esta acción está potenciada por los estrógenos⁸. Esto sugiere una interacción paracrina entre las hormonas gonadótropas y las lactótropas, relacionadas por el estrógeno, que finalmente surte efecto en la mama.

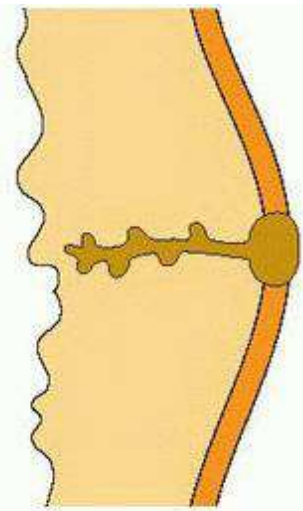
Se producen cambios de forma sistemática en respuesta a la secuencia de estrógenos-progesterona de un ciclo menstrual normal. La mama alcanza su tamaño máximo al final de la fase lútea. La secreción de líquido, la actividad mitótica y la producción de ADN por el tejido no glandular y el epitelio glandular también son máximos durante la fase lútea⁹⁻¹¹. Todo ello explica las alteraciones quísticas y la hipersensibilidad premenstrual.



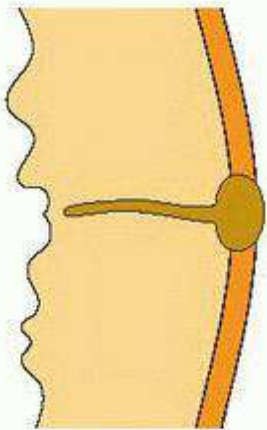
8 semanas de desarrollo



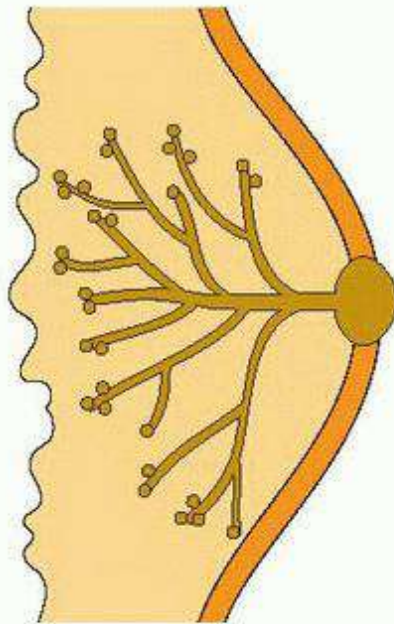
20 semanas de desarrollo



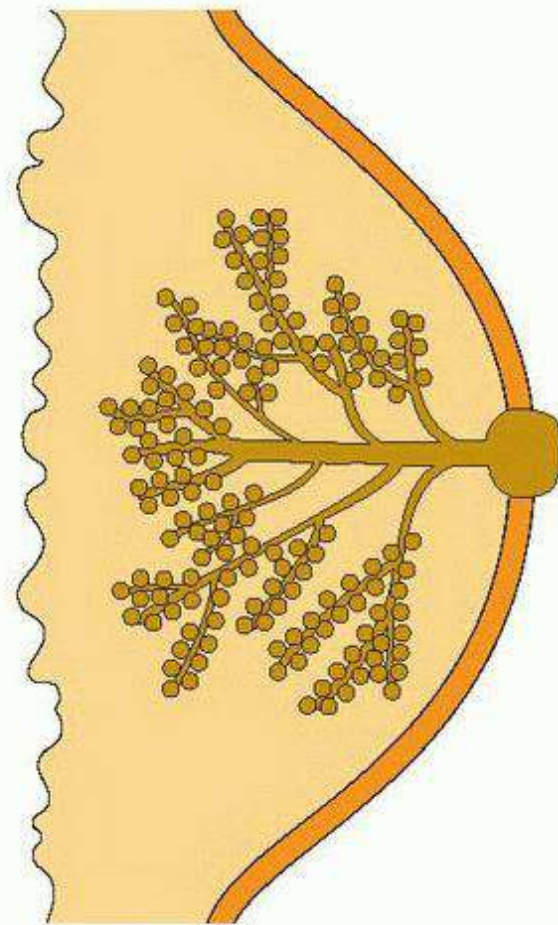
Nacimiento



Prepubertad



Pubertad



Embarazo

Herramientas de imágenes

Dentro del ciclo menstrual normal, el número de receptores estrogénicos del epitelio de la glándula mamaria disminuye durante la fase lútea, mientras que los receptores de progesterona se mantienen elevados durante todo el ciclo¹². Los estudios que usaron tejido obtenido de mamoplastias de reducción o tejido mamario próximo a una lesión benigna o maligna han demostrado un grado máximo de actividad mitótica durante la fase lútea^{10,13,14}. En estudios con tejido obtenido mediante biopsia con aguja fina, un tipo de marcador inmunocitoquímico de la proliferación era más elevado en la fase lútea que en la proliferativa¹². Y en este estudio se observó una relación directa con las concentraciones séricas de progesterona. No obstante, importantes estudios indican que, conforme se prolonga la exposición, la progesterona limita la proliferación de células mamarias¹⁵⁻¹⁷. Por consiguiente, es posible que las células epiteliales de la

mama y del endometrio se parezcan más de lo que se creía al principio.

La diferenciación final de la célula epitelial alveolar en una célula mamaria madura se produce gracias al aumento de estrógeno y progesterona durante la gestación, combinado con la presencia de prolactina, pero sólo tras la exposición previa al cortisol y la insulina. La reacción completa depende de la existencia de cantidades mínimas de hormona tiroidea. Por tanto, las mujeres sin alteraciones endocrinas que secretan estrógenos, progesterona, tiroxina, cortisol, insulina, prolactina, lactógeno placentario y somatotropina presentan un crecimiento y una función apropiadas de la mama. Durante el primer trimestre del embarazo, el crecimiento y la proliferación son máximos, pero conforme avanza la gestación predominan la diferenciación y la actividad secretora.

El tejido mamario cambia con la edad. Durante la adolescencia, las mamas son densas y predominantemente glandulares. A medida que pasan los años, las mamas contienen cada vez más grasa, pero después de la menopausia este proceso se acelera de forma que, en los primeros años de posmenopausia, la mayoría del tejido glandular de la mama es sustituido principalmente por grasa.

Formas y tamaños anómalos

La diferenciación precoz del primordio de la glándula mamaria está sujeta a control hormonal fetal. Las anomalías en el tamaño o la forma en la edad adulta pueden reflejar el efecto de las hormonas (sobre todo, la presencia o la ausencia de testosterona) durante este primer período del desarrollo. Esta influencia prenatal de las hormonas programa el desarrollo mamario que tendrá lugar en respuesta al incremento hormonal en la pubertad. En ocasiones, el botón mamario comienza a desarrollarse primero en un lado. También es posible que una mama crezca más deprisa que la otra. Estas desigualdades suelen desaparecer cuando se completa el desarrollo. No obstante, no siempre se consigue un tamaño exactamente igual. Las asimetrías importantes sólo pueden corregirse mediante cirugía plástica. Igualmente, la hipoplasia y la hipertrofia únicamente pueden tratarse con cirugía correctora. El tratamiento hormonal es totalmente ineficaz para inducir cambios permanentes en el tamaño o la forma de las mamas, con una excepción: en las pacientes con amenorrea primaria causada por una disfunción ovárica, el tratamiento con estrógenos induce un crecimiento de las mamas notable y gratificante. El tamaño de las mamas puede aumentar con el uso de anticonceptivos orales, pero no existe ningún efecto duradero asociado a su uso en el pasado¹⁸.

A veces, pueden observarse pezones adicionales (casi siempre sin tejido mamario subyacente) entre la ingle y el cuello, que son restos de la línea mamaria que crece al comienzo de la vida embrionaria (sexta semana) a lo largo de la pared corporal ventrolateral. Aparecen en aproximadamente el 1 % de las mujeres (de forma esporádica o familiar) y no precisan tratamiento. La presencia de *politelia* se ha asociado a diversas malformaciones renales y de las vías urinarias^{19,20}. Sin embargo, en tres series, cada una con un gran número de niños, la presencia de pezones supernumerarios no se asoció a una mayor prevalencia de malformaciones renales ni urinarias²¹⁻²³. Pero, cuando existe *politelia*, es prudente examinar las vías renales y urinarias²⁴.

El tejido mamario accesorio se desarrolla a causa de una regresión embriológica incompleta de las crestas mamarias, de ahí que se localice en la línea mamaria que se extiende desde la axila al área púbica. El tejido mamario ectópico se detecta generalmente durante la pubertad, el embarazo o la lactancia, como consecuencia del aumento de tamaño inducido por las hormonas. Las mamas accesorias suelen ser bilaterales, y en ocasiones se encuentran en lugares inusuales como las axilas, las escápulas, los muslos o los labios mayores; el diagnóstico de ese tejido puede ser conflictivo cuando no existe pezón ni areola²⁵. Incluso aunque el diagnóstico sea obvio, la escisión quirúrgica es lo más indicado por razones estéticas y de bienestar²⁶. El tejido mamario accesorio está sujeto al mismo riesgo de cáncer que las mamas normales.

Volver al principio

Embarazo y lactación

Secreción de prolactina

En casi todas las especies de mamíferos, la prolactina es un polipéptido monocatenario de 199 aminoácidos, cuya estructura se asemeja en un 40 % a la de la somatotropina y el lactógeno placentario. Se cree que las tres hormonas se originaron de una proteína ancestral común hace unos 400 millones de años.

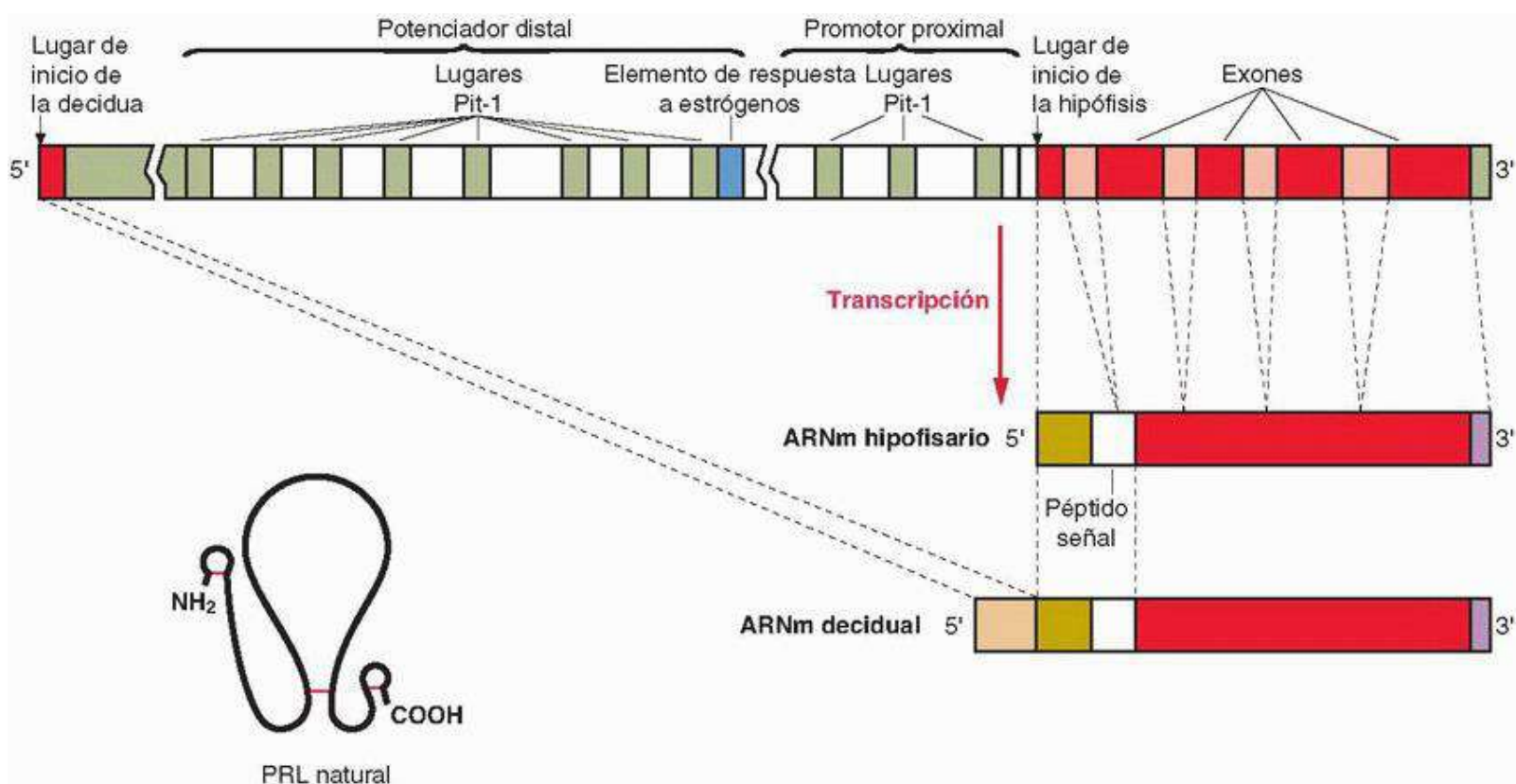
La prolactina está codificada por un solo gen del cromosoma 6, que produce una molécula que, en su forma principal, se mantiene en 3 bucles por puentes disulfuro²⁷. La mayoría de las variantes de la prolactina, si no todas, se deben a modificaciones posteriores a la traducción. La prolactina pequeña representa una variante de corte y empalme derivada de la delección proteolítica de aminoácidos. La prolactina grande puede surgir de la falta de eliminación de intrones; tiene escasa actividad biológica y carece de reacción cruzada con anticuerpos frente a la forma principal de prolactina. Las variantes de prolactina grande consisten en moléculas independientes de

prolactina que se unen entre sí, ya sea de forma no covalente o por puentes disulfuro intercatenarios. Algunas de las formas aparentemente mayores de prolactina son moléculas de prolactina en complejos con proteínas fijadoras. Las concentraciones elevadas de prolactina relativamente inactiva cuando no hay ningún tumor pueden obedecer a la creación de macromoléculas de prolactina por autoanticuerpos antiprolactina^{28,29}. En general, las prolactinas grandes representan entre el 10 % y el 25 % de la hiperprolactinemia detectada en los análisis comerciales³⁰.

Existen otras variaciones. La escisión enzimática de la molécula de prolactina da lugar a fragmentos que pueden tener actividad biológica, y la prolactina que se ha glucosilado sigue ejerciendo actividad. Las diferencias en las fracciones hidrocarbonadas pueden provocar diferencias en la actividad biológica y la inmunorreactividad. Sin embargo, la forma no glucosilada es la forma de prolactina predominante que se secreta a la circulación³¹. La modificación de la prolactina también comprende fosforilación, desamidación y sulfatación.

En un momento dado, la bioactividad (p. ej., galactorrea) y la inmunorreactividad (concentración circulante por inmunoanálisis) de la prolactina representan el efecto acumulado de la familia de variantes estructurales. Recuérdese que los inmunoanálisis no siempre reflejan la situación biológica (p. ej., una concentración normal de prolactina en una mujer con galactorrea). Con todo, el radioinmunoanálisis habitual de la prolactina suele ser clínicamente fiable, en especial cuando existen concentraciones sumamente elevadas asociadas a tumores hipofisarios secretores de prolactina.

Las células de la adenohipófisis que producen prolactina, somatotropina y tirotrópina (lactótropas, somatótropas y tirótropas) requieren la presencia de Pit-1, un factor de transcripción, para su transactivación. Pit-1 se une al gen de la prolactina en varios sitios tanto de la región promotora como de una adyacente, denominada potenciador distal; la unión a Pit-1 es indispensable para la actividad en el promotor de la prolactina y la transcripción génica. Muchas hormonas, neurotransmisores y factores de crecimiento influyen en el gen de la prolactina, cuya función supera la permitida por Pit-1. La secreción de prolactina está modulada fundamentalmente por los estrógenos, que producen tanto la diferenciación de los lactótropos como la estimulación directa de la producción de prolactina^{32,33}. Hay un elemento de respuesta a los estrógenos adyacente a uno de los lugares de unión a Pit-1 en la región potenciadora, y la estimulación estrogénica del gen de la prolactina implica la interacción con este lugar de unión a Pit-1. Los estrógenos influyen además en la síntesis de prolactina inhibiendo la secreción de dopamina³⁴. La prolactina también se sintetiza en tejidos extrahipofisarios, como el tejido mamario y la decidua endometrial³⁵. Fuera de la hipófisis, el lugar promotor activo se encuentra antes que el lugar de inicio hipofisario, y no está regulado por Pit-1, estrógenos ni dopamina. La progesterona aumenta la secreción de prolactina en la decidua o caduca, pero carece de efecto en la hipófisis.



La prolactina participa en muchos acontecimientos bioquímicos durante el embarazo. La síntesis de agente tensioactivo (surfactante) en el pulmón fetal está influida por la prolactina, y la prolactina decidual modula la contractilidad del músculo uterino mediada por prostaglandinas^{36,37}. La prolactina contribuye además a evitar el rechazo inmunitario del producto de la concepción mediante la inhibición de la respuesta inmunitaria materna. La prolactina se produce y se procesa en las células mamarias. Aún no se han determinado los mecanismos ni la finalidad de la producción mamaria de prolactina, pero se cree que la prolactina de la leche deriva de la síntesis local. La transmisión de esta prolactina al recién nacido puede ser importante para las funciones inmunitarias.

Factor inhibidor de la prolactina

El hipotálamo mantiene la inhibición de la secreción hipofisaria de prolactina suministrando un factor inhibidor de prolactina (PIF, *prolactin inhibiting factor*) a la hipófisis a través de la circulación portal. La succión suprime la formación de esta sustancia hipotalámica, que se cree que es la dopamina (como se expone en el cap. 5)³⁸. La dopamina es secretada por el hipotálamo basal al sistema porta y conducida a la adenohipófisis. Se une específicamente a las células lactótropas y suprime la secreción de prolactina a la circulación general; en su ausencia, se secreta prolactina. La dopamina se une a un receptor acoplado a proteína G (cap. 2) que tiene una forma corta y otra larga, pero en las lactótropas sólo existe la forma D₂ (larga). Todavía no se conoce el mecanismo molecular de la acción inhibidora de la dopamina. Existen otros PIF, pero únicamente se ha establecido la función específica de la dopamina.

Factor liberador de prolactina

La secreción de prolactina también puede estar influida por un factor hipotalámico positivo, el factor liberador de prolactina (PRF, *prolactin releasing factor*). El PRF se encuentra en varias aves (p. ej., paloma, pollo, pato, pavo y mirlo tricolor). Aunque no se ha aclarado la identidad de este material ni se ha confirmado su función en la fisiología humana normal, es posible que la tiroliberina (TRH) sea un estimulante potente de la secreción de prolactina en el ser humano. Las dosis más bajas de TRH capaces de elevar la TSH también aumentan las concentraciones de prolactina, un hallazgo que respalda la función fisiológica de la TRH en el control de la secreción de prolactina, al menos en respuesta a la succión³⁹. En la estimulación de la liberación de prolactina por la TRH participan mecanismos dependientes del calcio (tanto su liberación interna como su entrada a través de los canales del calcio) en respuesta al receptor de la TRH, miembro también de la familia de proteínas G.

No obstante, excepto en el hipotiroidismo, los cambios fisiológicos normales y la secreción anómala de prolactina se explican y comprenden fácilmente por las variaciones de la dopamina, el factor de inhibición de la prolactina. Se ha descrito que existe un amplio grupo de péptidos que estimulan la liberación de prolactina *in vitro*. Se trata de factores de crecimiento, angiotensina II, GnRH, vasopresina y otros. No obstante, se ignora si estos péptidos participan en la regulación fisiológica normal de la secreción de prolactina.

Receptor de prolactina

El receptor de prolactina está codificado por un gen localizado en el cromosoma 5p13-14 próximo al gen del receptor de la hormona de crecimiento. Pertenece a una familia de receptores formada por muchas citocinas y algunos factores de crecimiento, lo que respalda la doble función de la prolactina como hormona clásica y como citocina²⁷.

Hay varias formas de receptores de la prolactina y todas ellas contienen una región extracelular, una región transmembrana única y un dominio citoplásmico relativamente largo. Se dispone de pruebas de que existe más de un receptor, dependiendo del lugar de acción (p. ej., caduca y placenta)⁴⁰. La identidad similar de aminoácidos entre los receptores de prolactina y de somatotropina es de un 30 %, si bien ciertas regiones presentan una homología de hasta el 70 %⁴¹. Los receptores de la prolactina se expresan en muchos tejidos de todo el cuerpo.

Debido a las diversas formas y funciones de la prolactina, es probable que haya varios mecanismos de señalización implicados y, por ese motivo, no se ha identificado un único segundo mensajero para la acción intracelular de la prolactina. También existe una proteína que actúa como receptor/transportador, translocando la prolactina de la sangre al líquido cefalorraquídeo, al líquido amniótico y a la leche.

Prolactina del líquido amniótico

Las concentraciones de prolactina en el líquido amniótico corren paralelas a las del suero materno hasta la décima semana de embarazo, se elevan notablemente hasta la semana 20 y, a partir de entonces, disminuyen. La prolactina materna no pasa al feto en cantidades importantes. De hecho, el origen de la prolactina del líquido amniótico no es la hipófisis materna ni la fetal. La incapacidad del tratamiento con agonistas de la dopamina para suprimir las concentraciones de prolactina del líquido amniótico junto con estudios con sistemas de cultivo *in vitro* apuntan a una fuente primaria en la decidua y la transferencia al líquido amniótico a través de los receptores del amnios, para lo cual el amnios, el corion y la decidua adherente deben estar intactos. Esta síntesis de prolactina en la decidua está iniciada por la progesterona, pero una vez establecida la decidualización, la secreción de prolactina continúa en ausencia de progesterona y de

estradiol⁴².

Varios factores de la decidua regulan la síntesis y la liberación de prolactina, como la relaxina, la insulina y el factor de crecimiento insulinoide I. La prolactina producida en lugares extrahipofisarios requiere un exón alternativo situado antes que el lugar de inicio en la hipófisis, lo que genera un transcrito de ARN ligeramente mayor que el producto hipofisario. Sin embargo, la secuencia de aminoácidos y las propiedades químicas y biológicas de la prolactina de la decidua son idénticas a las de la prolactina hipofisaria.

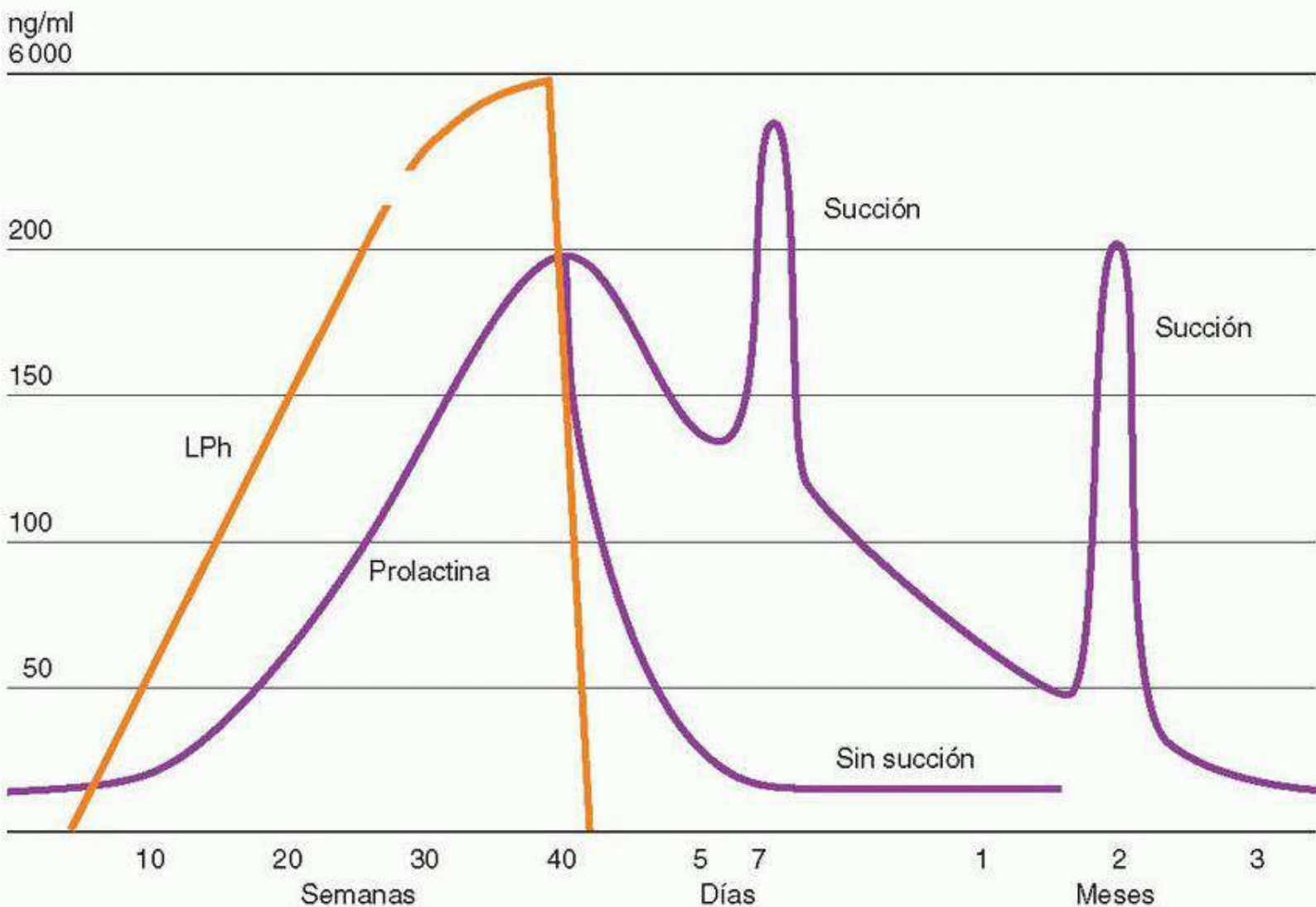
Se ha planteado la hipótesis de que la prolactina del líquido amniótico desempeña un papel en la modulación de la economía de los electrolitos que es parecido a su capacidad para regular el transporte de sodio y el movimiento de agua a través de las agallas de los peces (que permite al salmón y a la trucha, que viven en el océano, regresar a ríos de agua dulce para reproducirse). Así, la prolactina protegería al feto humano de la deshidratación controlando el transporte de sal y de agua a través del amnios. La prolactina reduce la permeabilidad del amnios humano en dirección fetomaternal a través de una acción mediada por receptores en el epitelio que reviste la superficie fetal⁴³. Las concentraciones de prolactina en el líquido amniótico y decidual son menores en las gestaciones con hipertensión y en las pacientes con polihidramnios^{44,45}. Los receptores de la prolactina están presentes en el corion leve, y su concentración es menor en las pacientes con polihidramnios⁴⁶. Por lo tanto, el polihidramnios idiopático puede deberse a una regulación defectuosa del líquido amniótico por la prolactina.

Lactancia

Durante el embarazo, las concentraciones de prolactina aumentan desde el valor normal de 10-25 ng/ml hasta cifras elevadas a partir de unas 8 semanas, y alcanzan un máximo de 200-400 ng/ml en el momento del parto^{47,48}. La elevación de la prolactina es paralela al aumento de los estrógenos a partir de la séptima u octava semana de gestación; se cree que el mecanismo por el que se incrementa la secreción de prolactina (explicado en el cap. 5) es la inhibición estrogénica del factor inhibidor de la prolactina hipotalámica, la dopamina, y la estimulación directa de la transcripción del gen de la prolactina en la hipófisis^{49,50}. Las concentraciones maternas de prolactina varían notablemente en el embarazo, con una secreción pulsátil y una variación diurna similares a las observadas en las no gestantes. El valor máximo se alcanza 4-5 h después del inicio del sueño⁵¹.

Fabricado por la placenta y secretado de forma activa a la circulación materna a partir de la sexta semana del embarazo, el lactógeno placentario humano (LPh) aumenta progresivamente hasta alcanzar un valor aproximado de 6 000 ng/ml a término. Aunque tiene menos actividad que la prolactina, el LPh se produce en cantidades tan elevadas que puede ejercer un efecto lactógeno.

Aunque la prolactina estimula un crecimiento importante de las mamas y está disponible para la lactación, durante la gestación sólo se produce calostro (compuesto de células epiteliales descamadas y trasudado). La lactación completa se inhibe por efecto de la progesterona, que interfiere en la acción de la prolactina a nivel de su receptor en las células alveolares. Tanto los estrógenos como la progesterona son necesarios para la expresión del receptor lactogénico, pero la progesterona antagoniza la acción positiva de la prolactina en su propio receptor, mientras que la progesterona y las cantidades farmacológicas de andrógenos reducen la unión a la prolactina^{41,52,53}. En el ratón, la inhibición de la producción de leche se debe a la inhibición de la expresión del receptor de la prolactina causada por la progesterona⁵⁴. El uso eficaz de dosis elevadas de estrógenos para inhibir la lactación puerperal indica que las cantidades farmacológicas de estrógenos también bloquean la acción de la prolactina.



Herramientas de imágenes

La progesterona puede inhibir directamente la producción de leche. Se ha identificado un péptido nuclear (un correpressor) que se une a lugares específicos en la región promotora del gen de la caseína, inhibiendo así la transcripción⁵⁵. La progesterona estimula la generación de este correpressor. Después del parto, la pérdida de progesterona provoca un descenso de este péptido inhibidor.

La principal hormona implicada en la biosíntesis de leche es la prolactina. Sin prolactina, no se sintetiza lactosa, lípidos ni la proteína primaria, la caseína, y es imposible la secreción de verdadera leche. El factor hormonal que desencadena la producción de leche en la célula alveolar y su secreción a la luz de la glándula es la rápida desaparición de estrógenos y progesterona de la circulación tras el parto. La depuración de prolactina es mucho más lenta, ya que una mujer no lactante tarda 7 días en alcanzar las concentraciones previas a la gestación. La discordancia entre estos acontecimientos hormonales provoca la desaparición de la acción inhibitoria que los estrógenos y la progesterona ejercen sobre la acción de la prolactina en la mama. El aumento de tamaño de las mamas y la secreción de leche empiezan 3-4 días después del parto, cuando se ha eliminado una cantidad suficiente de esteroides sexuales. El mantenimiento de la inhibición esteroidea o la reducción rápida de la secreción de prolactina (con un agonista de la dopamina) son eficaces para evitar la síntesis y la secreción lácteas tras el parto. El incremento de la prolactina (por la TRH o por sulpirida, un bloqueante del receptor de la dopamina) aumenta la producción de leche.

En la primera semana del puerperio, las concentraciones de prolactina de las mujeres lactantes disminuyen un 50 % (hasta unos 100 ng/ml). La succión induce aumentos de la prolactina, que son importantes para iniciar la producción de leche. Hasta 2-3 meses después del parto, los valores basales son de 40-50 ng/ml, aproximadamente, y se producen incrementos notables (unas 10-20 veces) tras la succión.

Durante la lactancia materna, las concentraciones basales de prolactina permanecen elevadas y la succión induce su duplicación, necesaria para que continúe la producción de leche^{56,57}. Ni los valores de prolactina ni su patrón predicen la duración de la amenorrea o la esterilidad en el puerperio⁵⁸. La incapacidad de lactar en los primeros 7 días del puerperio puede ser el primer signo del síndrome de

Sheehan (hipopituitarismo secundario a un infarto hipofisario en el parto).

El mantenimiento de un nivel elevado de producción de leche depende de la acción conjunta de factores de la adenohipófisis y la neurohipófisis. La succión induce la liberación de prolactina y oxitocina, así como de tirotropina (TSH), mediante mecanismos que se detallarán más adelante^{59,60}. La prolactina prolonga la secreción de caseína, ácidos grasos y lactosa, y el volumen de secreción, mientras que la oxitocina contrae las células mioepiteliales y vacía la luz alveolar, con lo que potencia aun más la secreción de leche y el relleno alveolar. El aumento de la TSH con la succión indica que la TRH puede intervenir en la respuesta de la prolactina a la succión. La cantidad y la calidad óptimas de la leche dependen de la disponibilidad de hormonas tiroideas, insulina y factores de crecimiento insulinoides, cortisol y del aporte de nutrientes y líquidos con la alimentación.

La secreción de calcio en la leche de las mujeres lactantes duplica aproximadamente la pérdida diaria de calcio^{61,62}. En las mujeres que amamantan durante 6 meses o más, esto se acompaña de una pérdida ósea significativa, aunque el consumo de calcio sea elevado⁶³. Sin embargo, la densidad ósea recupera rápidamente los valores basales en los 6 meses posteriores al destete^{64,65}. La pérdida ósea obedece a un incremento de la resorción ósea que probablemente sea secundario a los valores de estrógenos relativamente bajos asociados a la lactancia. Es posible que esta recuperación sea menor en las mujeres que no consumen suficiente calcio; el aporte total de calcio durante la lactancia debe ser de 1 500 mg al día como mínimo. Con todo, los suplementos de calcio no afectan al contenido de calcio de la leche materna ni a la pérdida ósea en las mujeres lactantes que siguen una dieta normal⁶⁶. Además, salvo en circunstancias inusuales, ni el feto ni la madre que amamante sufren un déficit importante de vitamina D⁶⁷. Asimismo, hay estudios que indican que las pérdidas de calcio y de hueso asociadas a la lactancia se recuperan con rapidez, por lo que no aumenta el riesgo de osteoporosis posmenopáusica⁶⁸⁻⁷². La osteoporosis y las fracturas vertebrales en una embarazada se observan muy rara vez, y probablemente son consecuencia de la absorción inadecuada del calcio y de una deficiencia importante de vitamina D⁷³. Los casos documentados de osteoporosis vinculada al embarazo indican que esta afección aguda puede tratarse eficazmente con bisfosfonatos o teriparatida⁴, el fragmento de la hormona paratiroidea^{74,75}.

La leche materna contiene anticuerpos que contribuyen a la salud de los lactantes. Además de proporcionar las proteínas, carbohidratos y lípidos necesarios para una dieta completa y equilibrada, la leche materna previene las infecciones del lactante al transmitirle inmunoglobulinas y modificar la microflora bacteriana de su tubo digestivo. Los virus también se transmiten por la leche materna y, aunque se desconocen los riesgos reales, se desaconseja la lactancia natural a las mujeres infectadas por el citomegalovirus, el virus de la hepatitis B o el virus de la inmunodeficiencia humana. La vitamina A, la vitamina B₁₂ y el ácido fólico están notablemente reducidos en la leche materna de las mujeres que siguen una alimentación con un aporte insuficiente de estas vitaminas. Por regla general, alrededor del 1 % de cualquier fármaco que tome la madre aparece en la leche. En un estudio de los indios Pima, la lactancia materna exclusiva durante 2 meses como mínimo se asoció a un menor índice de diabetes mellitus no insulínica del adulto, debido en parte a que, con la lactancia artificial, es más frecuente que el niño coma en exceso y aumente demasiado de peso⁷⁶.

Es importante vaciar la luz con frecuencia para mantener un nivel suficiente de secreción. De hecho, después del cuarto mes de puerperio, la succión parece ser el único estímulo necesario, pero las situaciones ambientales y emocionales también son importantes para la continuación de la actividad alveolar. El ejercicio aeróbico vigoroso no afecta al volumen ni a la composición de la leche materna, por lo que el aumento de peso del lactante es normal⁷⁷. La hidratación y la dieta materna tienen poco impacto sobre la lactación; el principal control de la producción de leche lo ejerce la succión del lactante⁷⁸.

El estudio ecográfico de la succión indica que la adhesión instintiva del bebé al pezón establece inmediatamente un sellado al vacío⁷⁹. La lengua se mueve hacia arriba y hacia abajo y, de ese modo, aumenta el vacío y produce el flujo de leche con el movimiento descendente. Sin embargo, la salida de leche de la mama no es el resultado de una presión negativa inducida de forma mecánica por la succión. Los sensores táctiles concentrados en la aréola activan, a través de las raíces sensitivas de los nervios torácicos 4, 5 y 6, un arco sensitivo aferente que estimula los núcleos paraventricular y supraóptico del hipotálamo para que sinteticen oxitocina y la transporten a la neurohipófisis. El arco eferente (oxitocina) se transporta por la sangre a los sistemas alveolar-ductal de la mama para contraer las células mioepiteliales y vaciar la luz alveolar. La leche contenida en los principales depósitos ductales es expulsada por 15 a 20 aberturas del pezón. Esta rápida expulsión de leche se denomina «subida». La importante función de la oxitocina es evidente en ratones hembra con genes desactivados que carecen de oxitocina y que tienen un parto normal, pero no pueden amamantar a sus crías⁸⁰. El reflejo de emisión de la leche en el que interviene la oxitocina se encuentra en todas las especies de mamíferos. Existen péptidos similares a la oxitocina en los peces, reptiles y aves, por lo que es posible que la oxitocina haya desempeñado un papel en el comportamiento maternal antes de que se desarrollara la lactación⁷⁸.

En muchos casos, no se precisan estímulos táctiles para que se active la liberación de oxitocina que da lugar a la subida de la leche. Es posible condicionar al sistema nervioso central para que responda a la presencia del lactante, o al sonido de su llanto, induciendo la

activación del arco eferente. Estos mensajes son el resultado de muchos neurotransmisores estimuladores e inhibidores. Por tanto, la succión sirve para que vuelva a llenarse la mama al activarse ambas porciones de la hipófisis (anterior y posterior), lo que hace que la mama produzca nueva leche y la expulse. La liberación de oxitocina también es importante para las contracciones uterinas que contribuyen a la involución del útero.

El efecto de la oxitocina es un fenómeno de liberación que actúa sobre la leche secretada y almacenada. Tiene que haber cantidades suficientes de prolactina para que se siga reponiendo la leche expulsada. Para ello, se precisa el incremento pasajero de la prolactina asociado a la succión. La cantidad de leche producida guarda relación con la cantidad extraída con la succión. La mama puede almacenar leche durante 48 h como máximo antes de que empiece a disminuir su producción.

La lactancia materna por madres adoptivas

En ocasiones, las madres adoptivas precisan ayuda para iniciar la lactación⁸¹. Puede lograrse una lactación satisfactoria tomando 25 mg de clorpromazina tres veces al día, junto con una estimulación vigorosa de los pezones cada 3-4 h. La leche tardará en aparecer varias semanas. Lo ideal es comenzar esta preparación aproximadamente 1 mes antes de dar a luz, con un sacaleches eléctrico que, insistimos, debe comenzar a utilizarse un mes antes de la fecha prevista para el parto. La estasis de leche dentro de la mama, sin estimulación, produce el cese de la lactación. La metoclopramida, 10 mg tres veces al día, es otro fármaco que se ha mostrado eficaz para aumentar las concentraciones de prolactina e inducir la lactación⁸². Puede también utilizarse cuando las mujeres que amamantan producen una cantidad insuficiente de leche. Una vez establecida la pauta de lactación adecuada (generalmente, en 7-10 días), se recomienda suspender la farmacoterapia con una reducción gradual de la dosis durante 3 semanas.

Cese de la lactación

Puede ponerse fin a la lactación suspendiendo la succión. El efecto principal de este cese es la desaparición de la subida mediante la provocación neural de oxitocina. Cuando pasan unos días, los alvéolos tumefactos reducen la formación de leche probablemente a través de un efecto de presión local (aunque la propia leche puede contener factores inhibidores). Con la resorción de líquido y solutos, la mama hinchada disminuye de tamaño en unos días.

Además de la desaparición de la subida, la falta de succión reactiva la producción de dopamina (PIF), de forma que disminuye la estimulación de la secreción de leche por la prolactina. Se desaconseja el uso sistemático de un agonista de la dopamina para suprimir la lactación porque se han comunicado casos de hipertensión, crisis comiciales, infartos de miocardio e ictus asociados a su uso en el puerperio.

Efecto anticonceptivo de la lactancia

La lactancia se acompaña de un efecto anticonceptivo moderado y espacia los embarazos, algo muy importante en el mundo en desarrollo para limitar el tamaño de las familias. La eficacia anticonceptiva de la lactancia, es decir, el intervalo entre los partos, depende de la intensidad de la succión, de los alimentos suplementarios añadidos a la dieta del lactante y del grado de nutrición de la madre (si es bajo, más durará el intervalo anticonceptivo; sin embargo, las mujeres bien alimentadas y las desnutridas vuelven a ovular al mismo tiempo después del parto⁸³). Si disminuyen la intensidad o la frecuencia de la succión, se reduce el efecto anticonceptivo. Sólo las mujeres amenorreicas que realizan una lactancia materna total con intervalos regulares, incluso por la noche, durante los primeros 6 meses tienen una protección anticonceptiva equivalente a la proporcionada por los anticonceptivos orales (eficacia del 98 %); cuando aparece la menstruación o cuando transcurren 6 meses, aumentan las posibilidades de ovular^{84,85}.

Con la lactancia materna total o casi total, alrededor del 70 % de las mujeres permanecen amenorreicas durante 6 meses, y sólo el 37 % durante un año; no obstante, con la lactancia materna exclusiva la eficacia anticonceptiva al cabo de un año sigue siendo elevada, del 92 %⁸⁵. Las mujeres que siguen una lactancia materna total presentan a menudo hemorragia o sangrado vaginal en las primeras 8 semanas del puerperio, pero esto no es debido a ovulación⁸⁶.

La alimentación complementaria del lactante eleva las posibilidades de ovulación (y de embarazo) incluso en las mujeres amenorreicas⁸⁷. La protección proporcionada por la lactancia materna total sólo es completa durante 10 semanas⁸⁶. La mitad de las mujeres estudiadas que no siguen una lactancia materna total ovulan antes de la sexta semana, cuando tiene lugar la tradicional consulta puerperal; se recomienda encarecidamente una consulta durante la tercera semana después del parto para hablar de las medidas anticonceptivas.

Lactancia materna total: empezar el tercer mes después del parto.

Lactancia materna parcial e empezar la *tercera semana después del parto*.

o lactancia artificial:

En las mujeres no lactantes, las concentraciones de gonadotropinas siguen siendo bajas al principio del puerperio y se normalizan entre la tercera y la quinta semana, cuando los valores de prolactina ya son normales. En una evaluación de este importante acontecimiento fisiológico (en cuanto a la necesidad de anticoncepción), el retraso medio hasta la primera ovulación fue de unos 45 días, mientras que ninguna mujer ovuló antes de 25 días después del parto⁸⁴. Sin embargo, de las 22 mujeres, 11 ovularon antes de la sexta semana después del parto, lo que subraya la necesidad de adelantar la tradicional consulta puerperal a la tercera semana. En las mujeres que reciben agonistas de la dopamina en el momento del parto o inmediatamente después, la reaparición de la ovulación se acelera ligeramente, por lo que se precisa anticoncepción una semana antes, en la segunda semana del puerperio^{88,89}.

Las concentraciones de prolactina se incrementan en respuesta al estímulo de succión repetido de la lactancia. Cuando su intensidad y su frecuencia son suficientes, la prolactina permanece elevada. En estas condiciones, las concentraciones de folitropina (FSH) presentan valores bajos dentro de la normalidad (tras aumentar desde valores extremadamente bajos en el momento del parto hasta el nivel folicular en las 3 semanas siguientes al parto) y los valores de lutropina (LH) están también en los valores bajos de la normalidad. Estos niveles bajos de gonadotropinas no permiten que el ovario, durante la hiperprolactinemia de la lactación, tenga un desarrollo folicular y secrete estrógenos. De ahí que durante la lactancia las mujeres presenten habitualmente síntomas de sequedad vaginal y dispareunia.

No se recomienda utilizar preparaciones vaginales de estrógenos porque la absorción de éstos puede inhibir la producción de leche. Hasta que se restablece el funcionamiento ovárico y la producción de estrógenos normales, sólo deben utilizarse lubricantes vaginales.

El mecanismo del efecto anticonceptivo es interesante porque se observa una interferencia similar en la función hipófiso-gonadal normal con niveles elevados de prolactina en mujeres no gestantes, el síndrome de galactorrea y amenorrea. Algunas pruebas experimentales anteriores indicaban que los ovarios podrían ser resistentes a la estimulación con gonadotropina durante la lactación y, además, la adenohipófisis podría responder peor a la estimulación con GnRH. Otros estudios, realizados más tarde durante la lactación, indicaron que los ovarios y la hipófisis respondían a un grado suficiente de estimulación hormonal trópica⁹⁰.

Estas observaciones señalan que las concentraciones elevadas de prolactina pueden tener tanto efectos centrales como efectos en los ovarios, y producir amenorrea y anovulación en la lactancia. Parece que la prolactina afecta a la función de las células de la granulosa *in vitro* inhibiendo la síntesis de progesterona. También puede modificar el cociente testosterona/dihidrotestosterona, reduciendo así el sustrato aromatizable y elevando las concentraciones locales de antiestrógenos. No obstante, el efecto directo de la prolactina en el desarrollo del folículo ovárico no parece ser un factor importante. Predomina la acción central.

Las concentraciones elevadas de prolactina inhiben la secreción pulsátil de GnRH^{91,92}. El exceso de prolactina tiene efectos de retroalimentación positiva de asa corta en la dopamina. El aumento de la dopamina reduce la GnRH al suprimir la función del núcleo arqueado, quizá en un mecanismo mediado por la actividad de los opioides endógenos^{93,94}. Sin embargo, el bloqueo de los receptores de la dopamina con un antagonista de la dopamina o la administración de un antagonista de los opioides en las mujeres que lactan no siempre afecta a la secreción de gonadotropinas⁹⁵.

Todavía no se ha aclarado el mecanismo exacto por el cual se suprime la secreción de GnRH. El principio de la supresión de la GnRH por la prolactina está respaldado por la demostración de que el tratamiento de las mujeres lactantes amenorreicas con GnRH en pulsos restablece totalmente la secreción hipofisaria y la actividad del ciclo ovárico normal⁹⁶.

Con el destete, conforme las concentraciones de prolactina se normalizan, las de gonadotropina se elevan y aumenta la secreción de estradiol. La ovulación en los 14-30 días posteriores al destete también señala esta reanudación inmediata de la función ovárica.

Volver al principio

Lactación inadecuada. Síndromes galactorreicos

La galactorrea se define como la secreción mamaria de un líquido lechoso (no fisiológico) que es inapropiada (no está relacionada inmediatamente con la gestación ni con las necesidades del niño), persistente y a veces excesiva. Aunque este líquido suele ser blanco o

transparente, en ocasiones es amarillo o incluso verde. En este último caso, se contemplará la posibilidad de una mastopatía local. Para provocar la secreción mamaria, es necesario aplicar presión en todas las secciones de la mama empezando en la base y subiendo hacia el pezón.

Las secreciones inducidas por hormonas proceden habitualmente de varios conductos, a diferencia de la secreción patológica que suele proceder de uno solo.

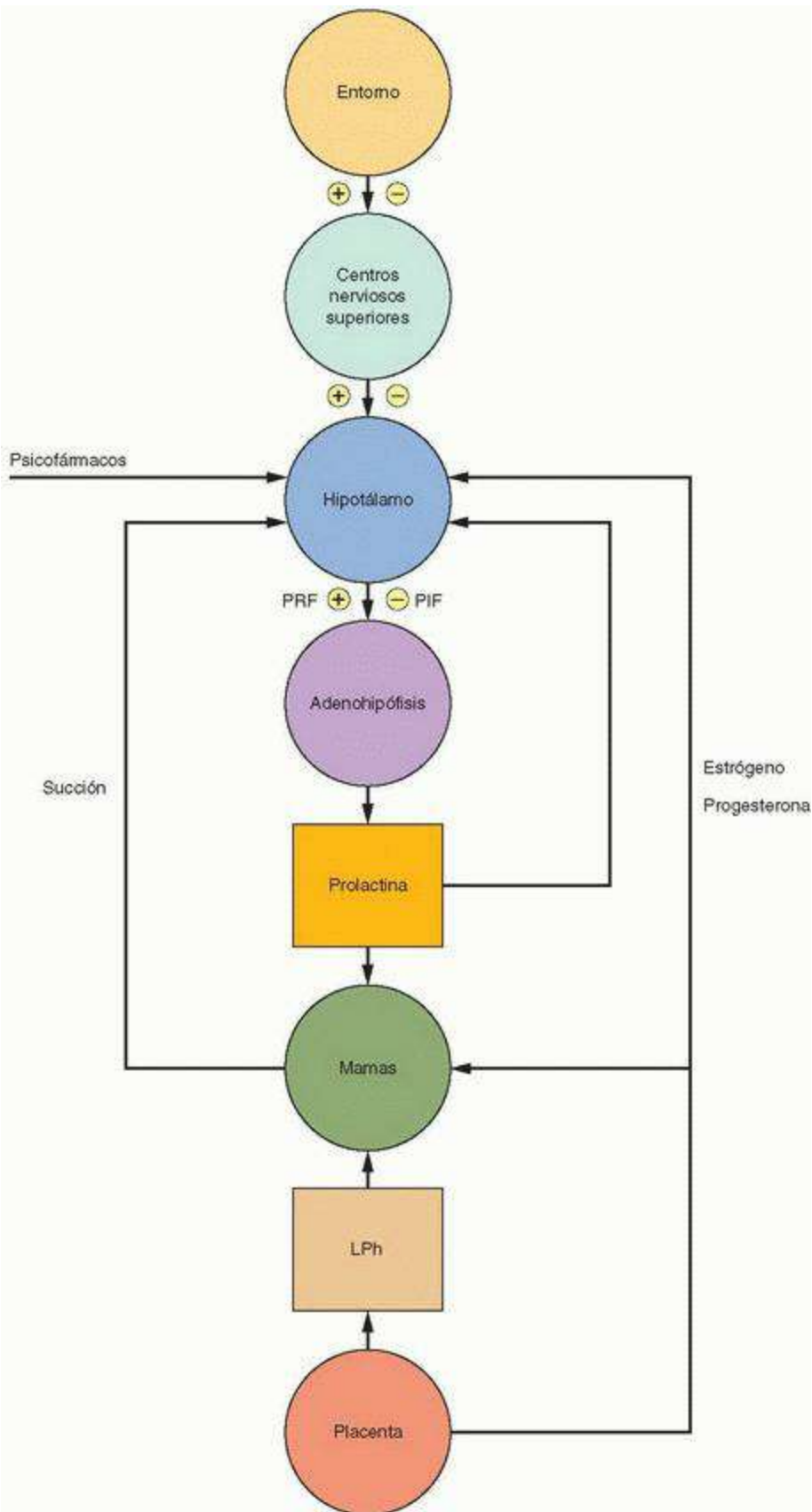
Una secreción sanguinolenta es más típica del cáncer. La cantidad de la secreción no constituye un criterio importante. La galactorrea no siempre se acompaña de amenorrea, ni siquiera en los trastornos más graves. Es necesario evaluar la galactorrea en las mujeres nulíparas y en las que han tenido hijos cuando han transcurrido más de 12 meses desde el último embarazo o el destete. La galactorrea puede afectar a una sola mama o a las dos. Esta recomendación ha evolucionado de forma empírica, pues se sabe que muchas mujeres siguen teniendo galactorrea muchos meses después de la lactancia, por lo que se trata de una regla muy general. No ha llegado a establecerse la cifra exacta mediante estudios apropiados, por lo que en este problema clínico se deja espacio al criterio médico.

Diagnóstico diferencial de la galactorrea

El diagnóstico diferencial de la galactorrea supone un problema clínico difícil y complejo. La dificultad deriva de los diversos factores implicados en el control de la liberación de prolactina. En la mayoría de los estados fisiopatológicos, la vía común final que provoca la galactorrea es un aumento inapropiado de la liberación de prolactina. Las consideraciones siguientes son importantes:

1. El aumento de la liberación de prolactina puede ser una consecuencia de su síntesis y secreción por tumores hipofisarios (comentado en el cap. 11), que funcionan con independencia de las limitaciones, por lo demás apropiadas, ejercidas por el PIF a partir de un hipotálamo normal. Este tumor infrecuente, pero potencialmente peligroso, que tiene implicaciones endocrinas, neurológicas y oftalmológicas que pueden ser discapacitantes, complica enormemente el diagnóstico diferencial de la galactorrea persistente. Además de producir prolactina, el tumor también puede suprimir el parénquima hipofisario por su expansión y compresión, afectando a la secreción de otras hormonas trópicas. Otros tumores de la hipófisis pueden asociarse a hiperplasia lactrópica y manifestarse con el síndrome característico de hiperprolactinemia y amenorrea.
2. Existen varios fármacos que pueden inhibir la dopamina del hipotálamo⁹⁷. Se dispone de casi 100 derivados de la fenotiazina con actividad mamótrópica indirecta. Además, hay muchos compuestos parecidos a la fenotiazina, derivados de la reserpina, anfetaminas y otros fármacos diversos (opiáceos, diazepam, butirofenonas, verapamilo, α -metildopa y antidepresivos tricíclicos) que pueden provocar galactorrea por inhibición hipotalámica. La acción final de estos compuestos consiste en agotar la dopamina o bloquear sus receptores. Las características químicas comunes a muchos de estos fármacos son un anillo aromático con un grupo polar como el del estrógeno y al menos dos anillos adicionales o atributos estructurales que confieren una distribución espacial similar a la del estrógeno. Así, estos compuestos ejercen una acción parecida a la de los estrógenos para reducir la PIF o actuar directamente en la hipófisis. A favor de esta conclusión, se ha demostrado que los estrógenos y los derivados de la fenotiazina compiten por los mismos receptores en la eminencia media. La prolactina casi siempre está elevada en los pacientes que reciben cantidades terapéuticas de estos fármacos, pero rara vez llega a 100 ng/ml. Aproximadamente el 30-50 % presentan galactorrea que no debería persistir más de 3-6 meses después de suspender el tratamiento farmacológico.
3. El hipotiroidismo (infantil o del adulto) puede asociarse a galactorrea. Cuando disminuyen las concentraciones circulantes de hormona tiroidea, se produce un exceso de TRH hipotalámica que actúa a modo de PRF para liberar prolactina de la hipófisis. La inversión con hormona tiroidea es una clara prueba circunstancial que respalda la conclusión de que la TRH estimula la prolactina.
4. Un exceso de estrógenos (p. ej., anticonceptivos orales) puede provocar secreción de leche debido a la supresión hipotalámica, lo que causa una reducción de la dopamina, la liberación de prolactina hipofisaria y la estimulación directa de las células lactótropas de la hipófisis. La galactorrea que aparece durante la administración de anticonceptivos orales puede ser más evidente en la pauta de dosificación tradicional durante los 7 días de descanso (cuando se eliminan los esteroides del organismo y se desvanece la acción de interferencia sobre la prolactina del estrógeno y el progestágeno en la mama). La galactorrea causada por un exceso de estrógenos desaparece en los 3-6 meses siguientes a la suspensión de la medicación. La incidencia es escasa en la actualidad con los comprimidos de dosis más bajas⁹⁸. Un estudio longitudinal de 126 mujeres demostró un aumento del 22 % en la concentración de prolactina por encima de los valores medios de los controles, pero la respuesta a los anticonceptivos orales en dosis bajas no se salió de la normalidad⁹⁹.
5. La succión intensiva prolongada también puede liberar prolactina mediante la reducción hipotalámica de la dopamina. Igualmente, las cicatrices por una toracotomía, las lesiones cervicales y el herpes zóster pueden inducir la liberación de prolactina al activar el arco sensitivo aferente, estimulando así la succión. Se ha observado galactorrea y elevación de la prolactina secundarias a la perforación (*piercing*) de los pezones¹⁰⁰.

6. El estrés puede inhibir la dopamina hipotalámica, induciendo así la secreción de prolactina y galactorrea. Los traumatismos, las intervenciones quirúrgicas y la anestesia guardan una relación temporal con la aparición de galactorrea.
7. Las lesiones hipotalámicas y las lesiones o compresiones del infundíbulo (episodios que reducen físicamente la producción de dopamina o su suministro a la hipófisis) permiten liberar un exceso de prolactina que provoca galactorrea.
8. El aumento de las concentraciones de prolactina puede tener un origen extrahipofisario, como un tumor pulmonar, ovárico o renal, e incluso un leiomioma uterino. Las nefropatías graves que precisan hemodiálisis se asocian a concentraciones elevadas de prolactina debido a la disminución de la filtración glomerular.



El problema clínico de la galactorrea

Las variantes de los síndromes relacionados con la lactancia se han designado con diversos epónimos. Estas variantes consistían en galactorrea asociada a un tumor de la silla turca (Forbes y cols., 1951), un embarazo previo con persistencia inapropiada de galactorrea (Chiari y Frommel, 1852) y galactorrea en ausencia de gestación previa (Argonz y del Castillo, 1953). En todos ellos, se advirtió la asociación de la galactorrea con la aparición de amenorrea al cabo del tiempo. Basándose en la información disponible, la clasificación de casos concretos según estas directrices eponímicas no es útil ni permite discriminar a las pacientes con enfermedades graves que afectan a la silla turca o su parte superior.

La hiperprolactinemia puede asociarse a diversas alteraciones del ciclo menstrual: oligoovulación, insuficiencia del cuerpo lúteo y amenorrea. Alrededor de un tercio de las mujeres con amenorrea secundaria presentan concentraciones elevadas de prolactina. La hiperprolactinemia patológica inhibe la secreción pulsátil de GnRH, mientras que la reducción de la prolactina circulante restablece la función menstrual.

La disfunción ovulatoria causada por la hiperprolactinemia puede acompañarse de hirsutismo leve. No se ha concretado si el exceso de andrógenos está estimulado por un efecto directo de la prolactina sobre la síntesis de deshidroepiandrosterona (DHEA) y su sulfato (DHEAS) por la corteza suprarrenal, o si está relacionado fundamentalmente con la anovulación crónica en estas pacientes (y, por tanto, con la secreción ovárica de andrógenos). Otra posibilidad es la hiperinsulinemia. Se ha documentado que las mujeres con prolactina elevada presentan hiperinsulinemia asociada debido al aumento de la resistencia periférica a la insulina¹⁰¹⁻¹⁰⁸. Esta asociación es independiente de la obesidad, pero hay una variación considerable y el mecanismo no está claro. Recomendamos la evaluación y el tratamiento de la hiperinsulinemia en las pacientes con hiperprolactinemia que tengan antecedentes familiares de enfermedad coronaria prematura o un perfil lipídico anómalo, según se describe en el capítulo 12.

No todas las pacientes con hiperprolactinemia presentan galactorrea. Se ha comunicado una incidencia de un 33 % (cap. 11). La disparidad no se debe exclusivamente al grado variable de atención con la que se busca la secreción de leche por los pezones durante la exploración física. La falta de galactorrea puede obedecer al estado hiperestrogénico normalmente asociado. Una explicación más atractiva se centra en el concepto de heterogeneidad de hormonas trópicas (cap. 2). El inmunoanálisis de prolactina no siempre discrimina entre las moléculas heterogéneas de prolactina. Una concentración circulante elevada de prolactina puede no representar material capaz de interactuar con los receptores de la prolactina en la mama. Por otra parte, puede observarse galactorrea en mujeres con concentraciones séricas normales de prolactina. Es posible que esta discrepancia clínica esté causada por fluctuaciones episódicas e incrementos del sueño o, incluso, que la prolactina bioactiva no sea detectable mediante inmunorreactividad. Recordemos que, en un momento dado, la bioactividad (galactorrea) y la inmunorreactividad (resultado del inmunoanálisis) de la prolactina representan el efecto acumulado de la familia de variantes estructurales y moleculares presentes en la circulación.

En la fisiopatología del hipogonadismo masculino, la hiperprolactinemia es mucho menos frecuente y la incidencia de galactorrea real es bastante rara. La hiperprolactinemia en los varones suele acompañarse al principio de una reducción de la libido y la potencia.

Si la galactorrea dura entre 6 meses y 1 año o si se observa hiperprolactinemia en el estudio diagnóstico de los trastornos menstruales, la esterilidad o el hirsutismo, es probable que exista un tumor hipofisario. La evaluación y el tratamiento de la hiperprolactinemia se presenta con detalle en el capítulo 11.

La galactorrea es un síntoma aislado de disfunción hipotalámica que afecta a mujeres por lo demás sanas y que no precisa tratamiento. La concentración de prolactina determinada de forma periódica, si está dentro de la normalidad, confirma la estabilidad del proceso subyacente. Sin embargo, para algunas mujeres la presencia o la cantidad de galactorrea supone problemas sexuales, estéticos y emocionales.

El tratamiento con anticonceptivos orales combinados, andrógenos, danazol y progestágenos apenas ha tenido éxito. Por tanto, los agonistas de la dopamina, como se describe en el capítulo 11, son el tratamiento de elección. Incluso cuando las concentraciones de prolactina y los estudios de imagen son normales, el tratamiento con un agonista de la dopamina puede eliminar la galactorrea.

Volver al principio

Tratamiento de la mastalgia

La aparición cíclica de molestias en las mamas antes de la menstruación es un problema frecuente que se asocia en ocasiones a alteraciones histológicas benignas displásicas. No se han establecido una etiología concreta (aunque la respuesta probablemente sea secundaria a la estimulación hormonal de la fase lútea) ni una consecuencia adversa (como un mayor riesgo de cáncer de mama)¹⁰⁹. Un 70 % de las mujeres comunican molestias premenstruales de las mamas en las encuestas, y en el 10-30 % de los casos se registran interferencias en las actividades¹⁰⁹.

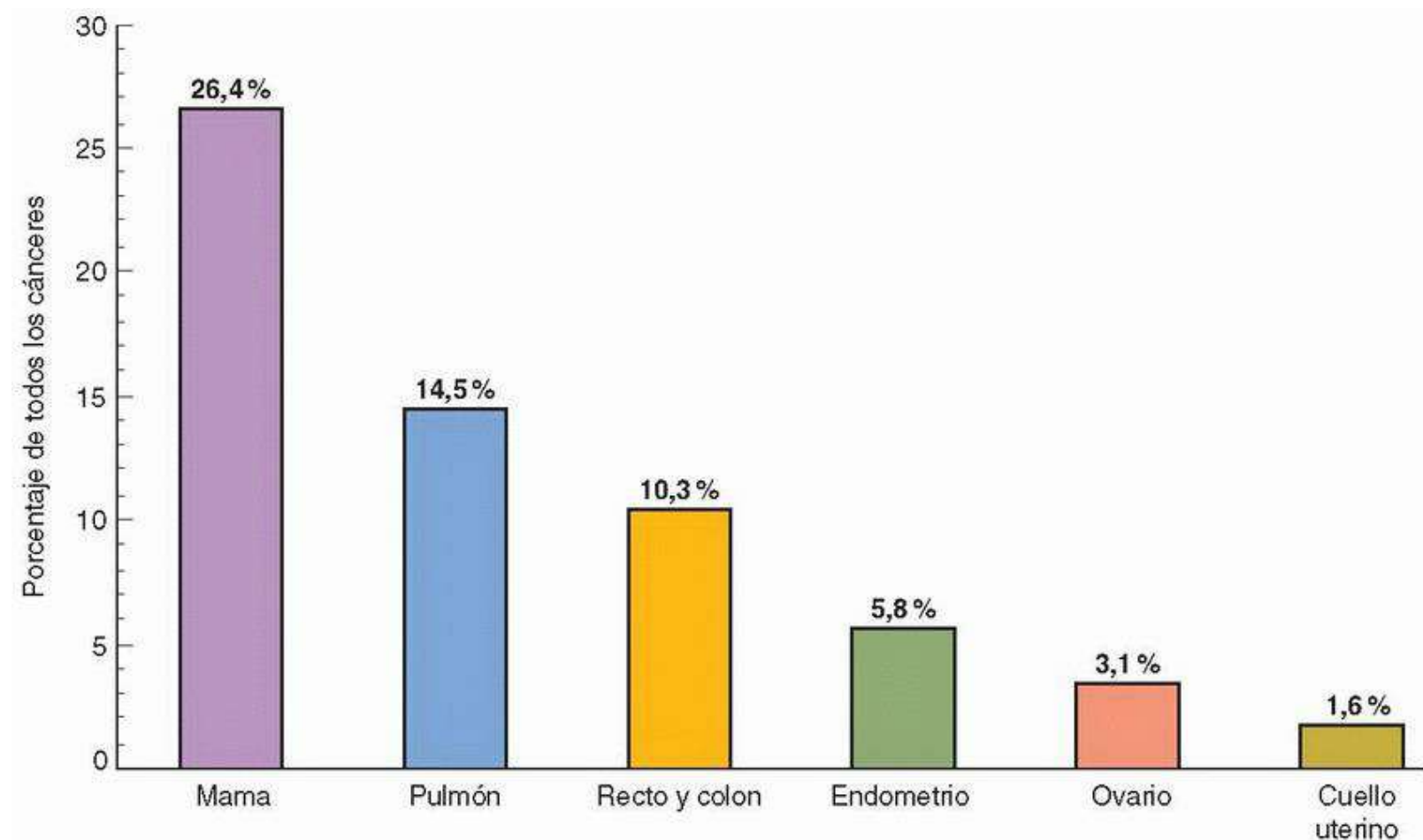
El tratamiento médico de la mastalgia se ha basado desde siempre en una variedad desconcertante de opciones, muchas de ellas discutibles. Los diuréticos apenas tienen efecto y el tratamiento con hormonas tiroideas sólo está indicado cuando se documenta hipotiroidismo. Se ha intentado el tratamiento con hormonas esteroideas en muchas combinaciones, pero casi ninguna está respaldada por estudios controlados. Uno de los favoritos de siempre, con muchos años de experiencia clínica que atestiguan su eficacia, es la testosterona. No obstante, hay que ser cuidadoso y evitar dosis virilizantes. En los últimos años se han introducido nuevos enfoques que han desbancado estos métodos.

El danazol, en dosis de 100 mg/día a 200 mg/día, alivia eficazmente las molestias y reduce los nódulos de las mamas^{110,111}. Se recomienda una dosis diaria durante 6 meses. Este tratamiento puede lograr la resolución a largo plazo de las alteraciones histológicas e inducir mejoría clínica. Las dosis inferiores a 400 mg/día no garantizan la inhibición de la ovulación, y es necesario administrar un anticonceptivo eficaz debido a los posibles efectos teratogénicos del fármaco. Se han observado mejorías significativas con la vitamina E: 600 unidades al día del acetato de tocoferol sintético. No se han detectado efectos secundarios y se desconoce el mecanismo de acción.

La bromocriptina (2,5 mg/día, que pueden administrarse por vía vaginal si los efectos secundarios suponen un problema) y los antiestrógenos como el tamoxifeno (10 mg/día o 20 mg/día) también son un tratamiento eficaz de las molestias de las mamas y la mastopatía benigna¹¹¹⁻¹¹³. En un estudio de comparación, tamoxifeno fue más eficaz que danazol¹¹¹.

Las observaciones clínicas han sugerido que la abstinencia de metilxantinas induce la resolución de los síntomas. Las metilxantinas (cafeína, teofilina y teobromina) se encuentran en el café, el té, el chocolate y los refrescos de cola. Sin embargo, en estudios controlados se ha observado un índice de respuesta al placebo significativo (30-40 %). Las valoraciones minuciosas de esta relación no han logrado

demostrar ninguna asociación entre el uso de metilxantina y la mastalgia, las alteraciones mamográficas o la atipia (alteraciones tisulares premalignas)^{114,115}. Además, algunos estudios han fracasado sistemáticamente en la detección de un vínculo convincente entre las bebidas que contienen metilxantina y el riesgo de cáncer de mama¹¹⁶⁻¹²⁰.



Incidencia de distintos tipos de cáncer en mujeres de EE.UU.¹²¹

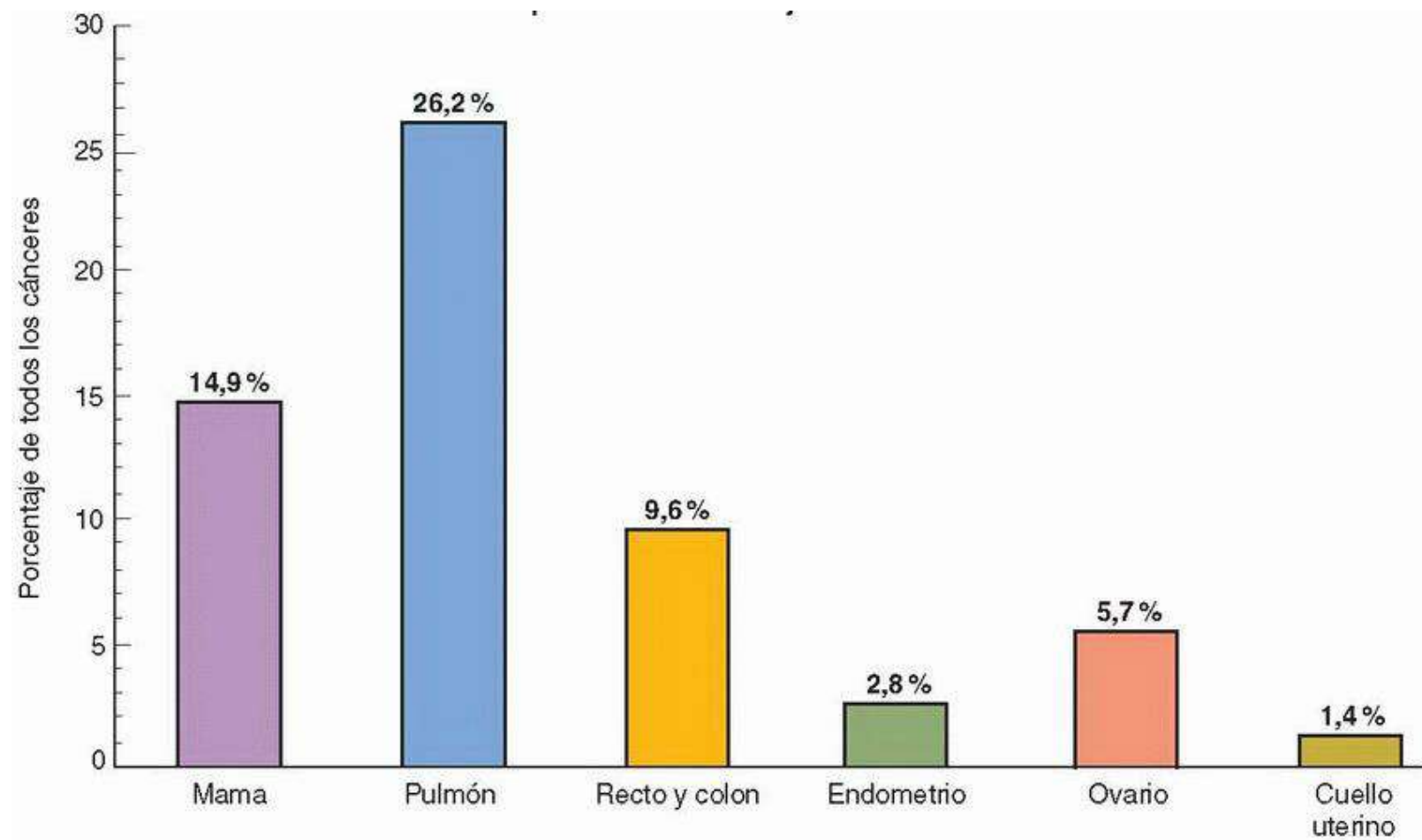
Herramientas de imágenes

Volver al principio

Cáncer de mama

Alcance del problema

En la actualidad, las niñas recién nacidas en Estados Unidos tienen una probabilidad de sufrir cáncer de mama a lo largo de su vida del 12 %, lo que representa aproximadamente 1 de cada 8, el doble de riesgo que en 1940^{121,122}. Cada año se diagnostican unos 182 000 nuevos casos de cáncer de mama invasor y 68 000 nuevos casos de cáncer de mama *in situ*. Desde 1990, la incidencia del cáncer de mama ha disminuido en alrededor de un 3 % anual¹²³. Se cree que esta disminución refleja una reducción en el uso de la hormonoterapia posmenopáusica a partir de los resultados de la Women's Health Initiative, y una disminución en el uso de la mamografía, lo que se analiza en el capítulo 18. Un 87 % de todos los tumores malignos de mama en Estados Unidos afecta a las mujeres mayores de 44 años; sólo el 1,9 % se observa antes de los 35 años, el 12,5 % antes de los 45, y el 97 % de las muertes a causa del cáncer de mama en Estados Unidos se producen en las mujeres mayores de 40 años¹²².



Muertes por cáncer en mujeres de EE.UU.¹²¹

Herramientas de imágenes

Desgraciadamente, la mortalidad permaneció constante hasta que empezó a disminuir en la década de 1990. La supervivencia a los 5 años de las mujeres con cáncer de mama localizado (un 61 % de los casos de cáncer de mama aproximadamente) ha aumentado desde el 72 % en la década de 1940 hasta el 98 %¹²¹. Este aumento se atribuye a un tratamiento mejor y un diagnóstico más temprano gracias a la utilización más habitual de la mamografía de cribado.

Cuando hay diseminación regional, la supervivencia a los 5 años es del 84 %; en presencia de metástasis a distancia, la cifra disminuye hasta el 27 %. La mama es la región más afectada por el cáncer en las mujeres estadounidenses, y en la actualidad, desgraciadamente (porque la causa obvia es el tabaquismo), este tipo de tumor se ha visto superado por el cáncer broncopulmonar como causa principal de muerte en las mujeres¹²¹.

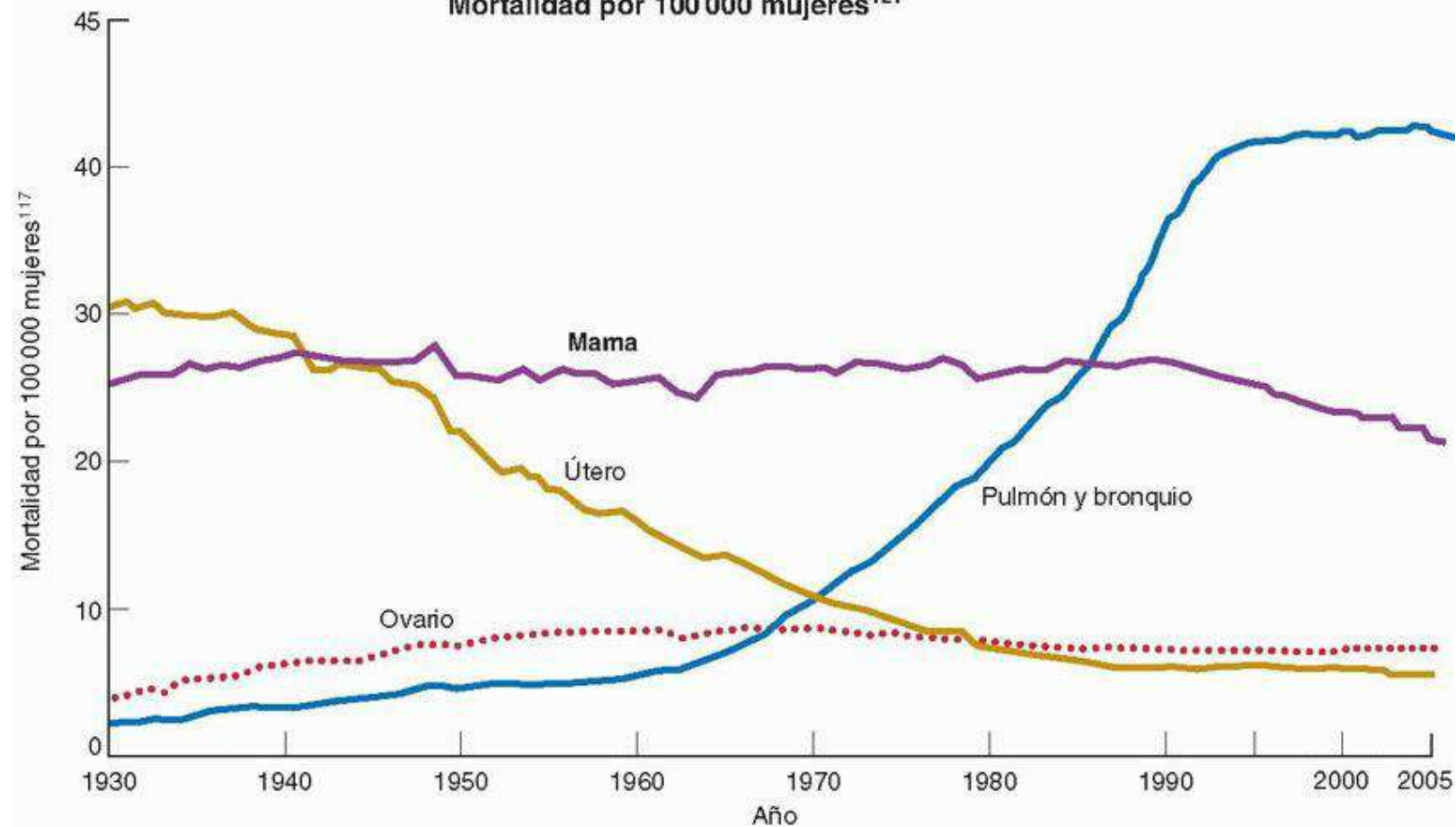
Desde el nacimiento hasta los 39 años 1 de 228

De los 40 a los 59 años 1 de 24

De los 60 a los 79 años 1 de 14

Desde el nacimiento hasta la muerte 1 de 8

Mortalidad por 100 000 mujeres¹²¹



Mortalidad por 100 000 mujeres¹²¹

Herramientas de imágenes

A lo largo de los años, el cáncer de mama ha tenido un impacto brutal pese a los avances de las técnicas quirúrgicas y diagnósticas. Desde siempre, la información pronóstica más útil en las mujeres con cáncer de mama operable ha sido el estado histológico de los ganglios linfáticos axilares^{127,128}. La supervivencia es mayor cuando los ganglios linfáticos axilares no están afectados. Desde que se reconoció la importancia de los ganglios axilares, la estrategia quirúrgica tradicional del cáncer de mama se ha basado en el concepto de que este tumor es una enfermedad de progresión gradual. ***Este concepto ha cambiado de forma sustancial. El cáncer de mama se considera actualmente una enfermedad sistémica que puede diseminarse a puntos locales y distantes al mismo tiempo. Lo ideal es pensar que se acompaña de metástasis ocultas en el momento de presentación.*** Por lo tanto, en muchos casos se ha producido una diseminación de las células tumorales antes de la cirugía. No obstante, no sucede así con todas las pacientes. Seguramente, algunos (o incluso muchos) cánceres no invasores (y quizá algunos tumores invasores pequeños) no son sistémicos cuando se establece el diagnóstico. Por este motivo, la cirugía es curativa en muchos casos precoces de cáncer de mama.

Hemos estado tratando una enfermedad que ya había alcanzado el punto de diseminación en muchas pacientes, por lo que debemos adelantar el diagnóstico muchos años para poder influir en la mortalidad asociada al cáncer de mama. Para poder adelantar el diagnóstico, debemos conocer los factores que definen a las pacientes de alto riesgo. ***Sin embargo, hay que tener en cuenta que la gran mayoría de mujeres (85 %) que presentan cáncer de mama no tienen ningún factor de riesgo identificable además de la edad, por lo que debemos considerar que todas las mujeres corren riesgo.***

Factores de riesgo

Existen numerosos factores que influyen en el riesgo de cáncer de mama: experiencia reproductora, actividad ovárica, mastopatía benigna, tendencia familiar, diferencias genéticas, aspectos relacionados con la alimentación y factores endocrinos específicos. Los médicos pueden calcular el riesgo de una paciente concreta en la página web del National Cancer Institute:

<http://www.cancer.gov/bcrisktool/>.

Riesgo relativo mayor de 4: Más de 65 años

Mutaciones hereditarias

Dos o más familiares de primer grado con enfermedad temprana

Mama posmenopáusica densa al menos un 75 % en la mamografía

Riesgo relativo de 2,1-4: Un familiar de primer grado con cáncer de mama

Hiperplasia atípica en una biopsia de mama

Dosis elevadas de radiación en el tórax

Densidad ósea elevada después de la menopausia

Riesgo relativo de 1,1-2: Primer embarazo a término después de los 30 años

Menarquia antes de los 12 años

Menopausia después de los 55 años

Nuliparidad

No haber lactado

Obesidad posmenopáusica

Cáncer de endometrio, ovario o colon previo

Consumo diario de alcohol, 2-5 bebidas al día

Experiencia reproductora

El riesgo de cáncer de mama aumenta con la edad a la que una mujer tiene a su primer hijo a término. El riesgo de una mujer que se queda embarazada antes de los 18 años es de, aproximadamente, un tercio del riesgo de otra que tiene su primer parto después de los 35 años. Para que la gestación tenga efectos protectores, debe producirse antes de los 30 años. La edad en el primer parto y la multiparidad en las mujeres que dan a luz por primera vez antes de los 25 años reduce el riesgo de cáncer de mama positivo para receptores estrogénicos y para la progesterona^{127,128}. Las mujeres que dan a luz por primera vez después de los 30 años corren más riesgo que aquellas que nunca se han quedado embarazadas¹²⁹. Sin duda, hay motivos para creer que la edad en el momento del parto del último hijo es el factor más importante (un riesgo que aumenta con la edad)¹³⁰. No obstante, un número mayor de partos se acompaña de un efecto protector notable, presente incluso cuando se ajusta por la edad en el momento del primer parto y otros factores de riesgo^{131,132}. Se cree que los embarazos tardíos y el menor número de hijos propios de nuestro tiempo han contribuido en gran medida a la mayor incidencia de cáncer de mama observada en los últimos decenios.

Aunque el embarazo a una edad temprana reduce el riesgo global a lo largo de la vida, hay pruebas de que los primeros años después del

parto se asocian a un aumento pasajero del riesgo¹³³. Este aumento refleja probablemente el crecimiento acelerado de un tumor maligno ya existente debido a las hormonas del embarazo. En un estudio muy extenso de casos y controles, se llegó a la conclusión de que el embarazo eleva el riesgo de forma transitoria (quizá hasta durante 3 años) después del primer parto de una mujer, tras lo cual el riesgo disminuye de por vida¹³⁴. Otros expertos han constatado que un embarazo concurrente o reciente (3-4 años antes) afecta negativamente a la supervivencia (incluso después de ajustar por el tamaño del tumor y el número de ganglios)^{135,136}. Se ha propuesto que las células de la mama que ya han iniciado la transformación maligna resultan afectadas negativamente por las hormonas del embarazo, mientras que las células precursoras se vuelven más diferenciadas y resistentes, lo que reduce el número de este tipo de células capaces de sufrir una transformación maligna. El número de células precursoras mamarias disponibles para esta respuesta beneficiosa disminuye con la edad y los embarazos sucesivos¹³⁷. Aunque es probable que este efecto esté mediado por los estrógenos y la progesterona, las pruebas experimentales indican la presencia de receptores de LH en el tejido mamario, y es posible que la gonadotropina coriónica humana (GCh) contribuya a la diferenciación protectora de las células de la mama¹³⁸⁻¹⁴⁰. Otra posibilidad es la acción antiproliferativa de la α -fetoproteína, un péptido secretado en el hígado fetal y estimulado por las hormonas del embarazo¹⁴¹.

En un principio, se documentaron resultados contradictorios en más de 20 estudios que examinaron el riesgo de cáncer de mama asociado al número de abortos (tanto espontáneos como provocados) sufrido por algunas pacientes^{142,143}. La preocupación porque el aborto suponga un efecto adverso se ha basado en la teoría de que un embarazo a término protege contra el cáncer de mama al provocar la diferenciación completa de las células mamarias, si bien el aborto eleva el riesgo al permitir su proliferación en el primer trimestre de la gestación, pero sin impedir la diferenciación completa que tiene lugar al final del embarazo. Estos estudios adolecen de un importante problema: el sesgo de la memoria; las mujeres que presentan cáncer de mama tienen más posibilidades que las sanas de contar sinceramente sus antecedentes de aborto inducido. En estudios que evitaron el sesgo de la memoria (p. ej., con datos obtenidos de registros nacionales en lugar de entrevistas personales), el riesgo de cáncer de mama fue idéntico en las mujeres con y sin abortos inducidos^{144,145}. Otros estudios de casos y controles más minuciosos no han podido vincular el riesgo de cáncer de mama con abortos inducidos ni espontáneos^{146,147}. En forma similar, los estudios prospectivos de cohorte más recientes, incluido el Nurses' Health Study, tampoco han indicado una asociación entre la incidencia de cáncer de mama y los abortos, ya sean espontáneos o inducidos¹⁴⁸⁻¹⁵⁰.

El hecho de que la gestación a una edad joven se asocie a una reducción del riesgo de cáncer de mama implica que, durante ese período de la vida, actúan factores etiológicos. La protección conferida únicamente por el primer embarazo indica que la primera gestación a término tiene un efecto desencadenante que produce un cambio permanente en los factores responsables del cáncer de mama o bien modifica el tejido mamario y disminuye su propensión a la transformación maligna. Existen pruebas de un efecto duradero del primer embarazo en el entorno hormonal de una mujer. Durante muchos años después del parto persiste una elevación pequeña pero significativa del estriol, un descenso de la DHEA y el sulfato de deshidroepiandrosterona, así como concentraciones menores de prolactina^{151,152}. Estos cambios cobran importancia cuando se contemplan atendiendo a los factores endocrinos que se describen más adelante.

La lactancia puede ofrecer un efecto protector leve o moderado (reducción del 20 %) en el riesgo de cáncer de mama, sin importar que el tumor sea positivo o negativo para receptores estrogénicos^{127,128,153-160}. Este mismo efecto reductor se ha documentado en portadoras de la mutación de *BRCA* en un estudio, aunque no en otro^{161,162}. El Nurses' Health Study no pudo detectar ningún efecto protector de la lactación, mientras que un estudio prospectivo noruego, en el que participó un elevado porcentaje de mujeres que lactaron durante mucho tiempo, no observó efecto beneficioso alguno en la incidencia del cáncer de mama antes ni después de la menopausia^{163,164}. El efecto de la lactancia ha de ser pequeño y quizá no sea importante. No obstante, en un análisis de los datos disponibles en todo el mundo se concluyó que la lactancia materna reduciría el riesgo de cáncer de mama en un 4,3 % por cada año de lactancia, y que podría reducir la incidencia acumulada a los 70 años en más del 50 %¹⁶⁵. Un metaanálisis indicó que la lactancia materna disminuía el riesgo de cáncer de mama en un 10-20 % y que el efecto se limitaba a las mujeres premenopáusicas¹⁶⁶. Se ha realizado un estudio excepcional y útil del pueblo Tanka, refugiados del mar que viven en la costa meridional de China¹⁶⁷. Las mujeres Tanka usan ropa abierta sólo en el lado derecho y amamantan únicamente con la mama derecha. Todos los cánceres de mama se dieron en mujeres posmenopáusicas y todos estaban igualmente distribuidos en ambos lados, lo que indica un efecto protector únicamente contra el cáncer de mama premenopáusicas.

Tanto en los estudios de cohortes como en los de casos y controles, hay pruebas satisfactorias de que la mamoplastia de aumento no eleva el riesgo de cáncer de mama¹⁶⁸⁻¹⁷⁰. En concreto, los estudios no han podido indicar un mayor riesgo de cáncer de mama en las mujeres que llevan implantes mamarios por motivos estéticos¹⁷¹⁻¹⁷⁴.

Actividad ovárica

Las mujeres sometidas a una ovariectomía antes de la menopausia presentan un menor riesgo de cáncer de mama, y esta disminución del riesgo es mayor cuanto más joven es la mujer en el momento de la operación. El riesgo disminuye en un 70 % cuando la ovariectomía se realiza antes de los 35 años. También se reduce ligeramente con la menarquia tardía, mientras que aumenta de forma moderada cuando la menopausia natural es tardía, lo que indica que la actividad ovárica desempeña un papel constante durante toda la vida reproductora¹⁷⁵.

Algunos estudios de observación han indicado que el riesgo de cáncer de mama de las mujeres anovulatorias e infecundas (expuestas a cantidades menores de progestágenos) aumenta ligeramente con el transcurso del tiempo¹⁷⁶⁻¹⁷⁹. Sin embargo, el alcance estadístico de estos estudios de observación fue muy limitado (menos de 15 casos en todos ellos). Los valores más amplios son los del Nurses' Health Study, donde aparentemente se obtuvo el resultado opuesto: una menor incidencia de cáncer de mama en las mujeres cuya esterilidad se atribuía a trastornos ovulatorios¹⁸⁰.

Mastopatía benigna

Las mujeres con mastopatía benigna previa constituyen solamente una pequeña proporción de las pacientes con cáncer de mama, el 5 % aproximadamente. Cuando se obstruyen los conductos (debido probablemente a fibrosis del estroma), persiste la secreción conductilloalveolar, se retiene el material secretado y se forman quistes por la dilatación de los conductos terminales (ectasia ductal) y los alvéolos. Existen motivos convincentes para eliminar el término «mastopatía fibroquística». En una revisión de más de 10 000 biopsias de mama en Nashville, Tennessee, se constató que el 70 % de las mujeres no presentaba ninguna lesión asociada a un mayor riesgo de cáncer¹⁸¹. La variable más importante en las biopsias es el grado y el carácter de la proliferación epitelial. Las mujeres con hiperplasia atípica tenían un riesgo relativo de 5,3, mientras que en aquellas con atipia y antecedentes familiares de cáncer de mama era de 11. En el Nurses' Health Study, las biopsias con enfermedad proliferativa implicaron un riesgo relativo de cáncer de mama de 1,6 y las biopsias con hiperplasia atípica, un riesgo relativo de 3,7¹⁸². Sólo el 4-10 % de las biopsias benignas muestran hiperplasia atípica. La cuestión es que se asusta innecesariamente a las pacientes cuando se usa el término mastopatía fibroquística. En la mayoría de los casos, no se trata de una enfermedad, sino de un cambio fisiológico desencadenado por la actividad hormonal cíclica. ***Podríamos denominarlo CAMBIO O ESTADO FIBROQUÍSTICO.***

El College of American Pathologists respalda esta postura y ha elaborado la siguiente clasificación¹⁸³.

Clasificación del tejido de mama biopsiado según el riesgo de cáncer de mama

Sin aumento del riesgo:

Adenosis.

Ectasia ductal.

Fibroadenoma sin rasgos complejos.

Fibrosis.

Hiperplasia leve (3-4 células de profundidad).

Mastitis.

Mastitis periductal.

Metaplasia escamosa.

Quistes normales (mastopatía fibroquística).

Aumento ligero del riesgo (1,5-2 veces):

Fibroadenoma con rasgos complejos.

Hiperplasia moderada o florida.

Varios papilomas.

Adenosis esclerosante.

Aumento moderado del riesgo (4-5 veces):

Hiperplasia ductal atípica.

Hiperplasia lobulillar atípica.

Aumento importante del riesgo (8-10 veces):

Carcinoma ductal *in situ*.

Carcinoma lobulillar *in situ*.

Tendencia familiar

La mayoría de los casos de cáncer de mama son esporádicos, es decir, aparecen en mujeres que no tienen antecedentes de la enfermedad. Sin embargo, la tasa casi se duplica en aquellas que tienen familiares con cáncer de mama en comparación con la población general. Existe un exceso de enfermedad bilateral en las pacientes con antecedentes familiares de cáncer de mama. Las posibilidades de sufrir cáncer de mama a lo largo de la vida son del 45 % en las mujeres que tienen familiares con enfermedad bilateral. Los riesgos relativos asociados a los familiares de primer grado son:

Riesgo relativo con familiares de primer grado afectadas¹⁸⁴:

Un familiar: 1,80.

Dos familiares: 2,93.

Tres familiares: 3,90.

Merece la pena destacar que sólo 1 de cada 9 mujeres que contraen cáncer de mama tiene una familiar de primer grado afectada y que la mayoría de las mujeres con una familiar afectada nunca tendrán cáncer de mama.

El antioncogén del cáncer de mama y de ovario (*BRCA1*) asociado al cáncer familiar se encuentra en el brazo largo del cromosoma 17, localizado en 17q12-q21¹⁸⁵. Aunque se han observado otras alteraciones genéticas en los tumores de mama, se cree que diferentes y múltiples mutaciones de *BRCA1* son responsables de aproximadamente el 20 % de los casos de cáncer de mama familiar y del 80 % de las familias con cáncer precoz de mama y ovario. **En total, no más del 5-10 % de los casos de cáncer de mama en la población general puede atribuirse a mutaciones hereditarias**^{127,186}. La herencia autosómica dominante de las mutaciones de este gen puede ser materna o paterna; los hombres portadores presentan un mayor riesgo de cáncer de colon y próstata¹⁸⁷. Un segundo locus autosómico dominante de mutaciones múltiples, *BRCA2*, en el cromosoma 13q12-q13, explica hasta el 35 % de las familias con cáncer de mama precoz (pero un índice menor de cáncer de ovario) y, en los hombres, el cáncer de próstata, de páncreas y cáncer de mama masculino^{188,189}. En conjunto, *BRCA1* y *BRCA2* representan el 80 % de las familias con varios casos de cáncer de mama precoz¹⁹⁰. **Alrededor del 5-10 % de las mujeres que presentan cáncer de ovario tienen mutaciones en *BRCA1***^{191,192}.

El gen *BRCA1* codifica una proteína de 1 863 aminoácidos con un dominio en dedo de cinc que es un supresor tumoral importante en la transcripción del ADN. Las mutaciones en muchas regiones diferentes del gen *BRCA1* eliminan o reducen su función^{193,194}. Dado que no todas las personas que portan una mutación de este gen sufren cáncer, intervienen otros factores, lo que dificulta aun más una predicción exacta y desaconseja la detección selectiva generalizada de mutaciones de este gen. Resulta complicado proporcionar números exactos, ya que el cáncer de mama tiene una etiología multifactorial en la que intervienen factores tanto genéticos como ambientales. El gen *BRCA1* puede desempeñar un papel en el cáncer de mama y ovario esporádicos, pero el análisis de los tumores no ha detectado mutaciones en los tumores esporádicos que aparecen a una edad más avanzada¹⁹⁵.

Las familias de alto riesgo tienen probabilidades elevadas de albergar una mutación en un gen dominante de predisposición al cáncer de mama. Se calcula que entre el 0,04 % y el 0,2 % de las mujeres estadounidenses son portadoras del gen de predisposición *BRCA1* (*BRCA2* es menos frecuente)¹⁹⁶. Entre las mujeres descendientes de judíos asquenazíes, la prevalencia de mutaciones en *BRCA1* y *BRCA2* es de un 2 %¹⁹⁷. El porcentaje de casos de cáncer de mama en la población general que se asocia a antecedentes familiares representa sólo una pequeña parte de la prevalencia global. Los mejores cálculos oscilaban al principio entre el 6 % y el 19 % como máximo¹⁹⁸. Otros estudios posteriores más representativos revelaron una prevalencia menor, de sólo el 3 %, en la población

general^{199,200}. Además, parece existir una amplia variabilidad entre las distintas regiones del mundo, y no se ha determinado debidamente la prevalencia en las poblaciones minoritarias.

La presencia de cáncer de ovario en una familia, o de tres o más casos de cáncer de mama son claros factores predictivos de mutaciones de *BRCA1*. Por lo tanto, el cribado genético debe reservarse para las pacientes procedentes de familias de alto riesgo.

Características de los antecedentes familiares asociadas a la presencia de mutaciones de *BRCA1*

Aparición del cáncer de mama en una familia a una edad temprana.

Familiares con cáncer de ovario, de la trompa de Falopio o peritoneal primario.

Familiares varones con cáncer de mama.

Tres o más familiares cercanos con cáncer de mama.

Familiares cercanos con cáncer de mama bilateral.

Ascendencia askenazí (judíos de la Europa oriental), francocanadiense o islandesa.

Las familias con riesgo moderado se caracterizan por unos antecedentes familiares menos llamativos, la ausencia de cáncer de ovario y el diagnóstico a una edad posterior. En las familias de alto riesgo existen varios casos de cáncer de mama en familiares cercanos (habitualmente, 3 casos como mínimo) que siguen un patrón de herencia autosómico dominante; el cáncer de mama se diagnostica normalmente antes de los 45 años; también es posible que existan casos de cáncer de ovario en la familia. Muchos de los casos, aunque no todos, pueden atribuirse a los genes de predisposición, *BRCA1* y *BRCA2*.

El riesgo acumulado de cáncer de mama hacia los 80 años en las familias de alto riesgo es el siguiente, según se ha determinado mediante análisis de antecedentes familiares¹⁹⁸:

<i>Familiar afectada</i>	<i>Edad de la familiar afectada</i>	<i>Riesgo acumulado de cáncer de mama hacia los 80 años (%)</i>
Una familiar de primer grado	< 50 años	13-21
	50 o más años	9-11
Una familiar de segundo grado	< 50 años	10-14
	50 o más años	8-9
Dos familiares de primer grado	Ambas < 50 años	35-48
	Ambas de 50 o más años	11-24
Dos familiares de segundo grado tanto por vía materna como paterna	Ambas < 50 años	21-26
	Ambas de 50 o más años	9-16

Cada hijo de un portador de una mutación en *BCRA* tiene un 50 % de posibilidades de heredar la mutación. En Estados Unidos, las mujeres portadoras de la mutación *BRCA1* tienen un riesgo acumulado del 46 % de sufrir cáncer de mama antes de los 70 años, y un riesgo del 39 % de presentar cáncer de ovario²⁰¹. También existe un ligero aumento del riesgo de otros cánceres, en concreto, de páncreas, colon, útero y cuello uterino²⁰². Los familiares varones portadores de esta mutación presentan un mayor riesgo de sufrir cáncer de próstata y de colon, además de un riesgo acumulado de presentar cáncer de mama del 1,2 %. En las mujeres con mutaciones de *BRCA2*, el riesgo de cáncer de mama es del 43 %, y el de cáncer de ovario, del 22 % hacia los 70 años²⁰¹. Los varones portadores de la mutación *BRCA2* presentan un mayor riesgo (6,8 %) acumulado de cáncer de mama, en comparación con los portadores varones del *BRCA1*²⁰³. Además, los portadores de mutaciones de *BRCA2* corren un mayor riesgo de sufrir cánceres originados en el páncreas, la próstata, la vesícula biliar y los conductos biliares, el estómago y la piel²⁰⁴. El cáncer de mama asociado a mutaciones de *BRCA1* es histológicamente diferente (casi siempre aneuploide y sin receptores) del asociado a mutaciones de *BRCA2* y de los tumores malignos esporádicos, y parece que crece más rápido, pero paradójicamente, se asocia a una mejor supervivencia en respuesta al tratamiento²⁰⁵. Sin embargo, los resultados de su evolución no han sido uniformes. En un estudio holandés bien realizado no se pudo detectar ninguna diferencia en la supervivencia global ni sin enfermedad mediante la comparación de casos de cáncer de mama de familias con mutaciones demostradas de *BRCA1* y casos de cáncer de mama esporádico²⁰⁶.

Riesgo de cáncer de mama a los 70 años (%) Riesgo de cáncer de ovario a los 70 años (%)

<i>BRCA1</i>	46	39
<i>BRCA2</i>	43	22

No todas las familias con cáncer de mama portan mutaciones de *BRCA1* o *BRCA2*, por lo que estas familias probablemente tengan genes de predisposición al cáncer de mama que todavía no se han identificado. Además, los métodos actuales de cribado no detectan todas las mutaciones de *BRCA*. Por ejemplo, las familias con cáncer de mama y colorrectal hereditario presentan una mutación prevalente de un gen que participa en la identificación y la reparación del ADN dañado: *CHEK2*²⁰⁷. Otros genes que, aunque infrecuentemente, causan cáncer de mama hereditario son el gen *ATM*, el antioncogén *p53* y el *PTEN*¹²⁷. **Cuando se ha diagnosticado cáncer de mama a tres o más mujeres estrechamente relacionadas de una misma familia, las probabilidades de que exista una mutación genética de herencia dominante son muy elevadas.** No es necesario que las mujeres afectadas sean familiares en primer grado, pero sí deben estar relacionadas todas con la familia materna o con la paterna. La identificación de las familias que portan el gen *BRCA2* se basa en los mismos criterios anamnésicos usado con el gen *BRCA1*. **La presencia en la familia de un solo caso de cáncer de ovario aumenta aun más las probabilidades de que exista una mutación en *BRCA1*.** A diferencia de las familias con mutaciones en *BRCA1*, en las que tienen mutaciones en *BRCA2* la incidencia de cáncer de ovario sólo aumenta ligeramente.

El cribado y el asesoramiento de las familias que presentan unos antecedentes apropiados, pero no muestran mutaciones de *BRCA1* ni de *BRCA2* deben ser idénticos a los usados cuando se detectan mutaciones²⁰⁸.

Cuando se haya determinado que una familia presenta un riesgo elevado de tener una mutación en un gen de cáncer de mama, se recomienda remitirla a un laboratorio y un servicio apropiados, que pueden localizarse a través del departamento de genética de un centro regional. Las muestras de sangre pueden enviarse de forma rápida, pero se ruega encarecidamente la colaboración de un centro adecuado, dada la importancia que tienen el consentimiento informado exacto, el asesoramiento y el seguimiento de las pacientes. La forma de comunicar la información a las pacientes tiene un efecto considerable en su decisión y en su cumplimiento con la vigilancia y la observación.

En las mujeres de riesgo elevado que se han sometido a una mastectomía profiláctica, se observa una notable reducción (más del 90 %) en la cifra de cáncer de mama, si bien no se consigue una prevención total²⁰⁹⁻²¹¹. Dado que la mutación se encuentra en todas las células y que la mastectomía profiláctica no elimina todo el tejido, no puede garantizarse la prevención total del cáncer de mama. Esta misma situación se aplica a la ovariectomía profiláctica, ya que los carcinomas pueden proceder de las células peritoneales. No obstante, la salpingoovariectomía profiláctica reduce el riesgo de cáncer de ovario en alrededor del 90 %, y el riesgo de cáncer de mama en un 50 %^{212,213}.

Cada vez hay más datos que indican que el cáncer de ovario seroso se origina en las franjas de las trompas de Falopio^{214,215}. Las

pruebas indican de un modo uniforme que la ligadura de trompas se asocia a una reducción importante del riesgo de cáncer de ovario²¹⁶⁻²²⁰. Un estudio de casos y controles realizado con portadoras de mutaciones en *BRCA1* y *BRCA2* indicó que la ligadura de trompas reducía el riesgo de cáncer de ovario en un 60 % en las portadoras de mutaciones de *BRCA1*, mientras que no se observaron efectos protectores entre las portadoras de *BRCA2*²²¹. Un estudio prospectivo de cohortes también detectó diferencias entre las portadoras de *BRCA1* y *BRCA2* después de una ovariectomía preventiva: una reducción del 85 % en el cáncer de ovario entre las portadoras de *BRCA1* sin efectos significativos entre las portadoras de *BRCA2*, y una reducción del 72 % en el cáncer de mama entre las portadoras de *BRCA2* con una reducción despreciable desde el punto de vista estadístico entre las portadoras del *BRCA1*²²². Además, entre las portadoras de las mutaciones *BRCA1* y *BRCA2*, se observan carcinomas tempranos en las franjas de las trompas^{223,224}. **La cirugía preventiva debe incluir la salpingectomía bilateral.**

Las recomendaciones actuales de los expertos en esta materia son^{186,198,225-227}: en las mujeres de alto riesgo, se recomienda una exploración clínica de las mamas cada 6 meses y una mamografía anual a partir de los 25 años. Se contemplará una evaluación anual mediante resonancia magnética, ya que hay pruebas que indican un mayor índice de resultados falsos negativos en las mamografías en estas pacientes, y las neoplasias malignas detectadas en las portadoras de la mutación BRCA que se someten a exploraciones anuales mediante RM muestran un estadio menor de la enfermedad²²⁸. Es apropiado realizar evaluaciones clínicas cada 6 meses, pues se ha demostrado que los tumores relacionados con la mutación BRCA1 crecen más rápido. Se prestará apoyo a las mujeres que optan por la mastectomía preventiva. Se recomienda realizar exploraciones ginecológicas, mediciones de las concentraciones séricas de CA-125 y ecografías transvaginales con Doppler color cada 6-12 meses a las mujeres menores de 40 años, aunque no se ha demostrado que este cribado detecte los tumores lo suficientemente pronto como para influir en el pronóstico. Se recomienda la salpingoovariectomía profiláctica tras completar la edad fecunda, preferiblemente antes de los 35 años y con toda seguridad a partir de los 40. Según nuestra opinión, el tratamiento sólo con estrógenos solos es apropiado y aceptable tras la cirugía, como se comenta a continuación.

Las pruebas epidemiológicas indican que los anticonceptivos orales pueden reducir el riesgo de cáncer de ovario en las portadoras de la mutación *BRCA*. Un estudio de casos y controles indicó que el uso de anticonceptivos orales por las mujeres con mutaciones de *BRCA1* o *BRCA2* se asociaba a una reducción del 50 % en el riesgo de cáncer de ovario (que aumenta con el uso, desde el 20 %, si se usan durante menos de 3 años, hasta el 60 %, si se usan durante 6 años o más)²²⁹. En un gran estudio de casos y controles, se comprobó que el uso de anticonceptivos orales redujo el riesgo de cáncer de ovario en un 44 % en las portadoras de mutaciones *BRCA1* y en un 61 % en las que portaban mutaciones *BRCA2*²³⁰. Otro estudio de casos y controles concluyó que estos anticonceptivos reducían el riesgo de cáncer de ovario en un 5 % con cada año de uso tanto en las portadoras de la mutación *BRCA1* como en las portadoras de la mutación *BRCA2*²³¹. Tan sólo en un estudio de casos y controles no se observó indicio alguno de protección²³².

A diferencia del efecto sobre el riesgo de cáncer de ovario, el impacto de los anticonceptivos orales en el riesgo de cáncer de mama no está claro en absoluto. En un estudio de cohortes realizado en Minnesota, se llegó a la conclusión de que las mujeres con una familiar de primer grado con cáncer de mama presentaban un mayor riesgo de sufrir esta afección con el uso de anticonceptivos orales; no obstante, esta asociación sólo se observó con los anticonceptivos orales usados antes de 1976 (formulaciones de dosis elevadas), y los intervalos de confianza (IC) fueron amplios debido al pequeño número de participantes (13 mujeres que los usaron alguna vez)²³³. En un estudio de mujeres con mutaciones de *BRCA1* y *BRCA2*, el riesgo elevado de cáncer de mama asociado a los anticonceptivos orales se basó en sólo unos pocos casos, y no se alcanzó significación estadística²³⁴. Un estudio más extenso de casos y controles concluyó que las portadoras de mutaciones de *BRCA1* (pero no de *BRCA2*) presentaban pequeños aumentos del riesgo de cáncer de mama, en concreto, las que habían utilizado anticonceptivos orales durante 5 años o más (OR = 1,33; IC = 1,11-1,60), las que los habían utilizado antes de los 30 años (OR = 1,29; IC = 1,09-1,52) y las mujeres que sufrieron cáncer de mama antes de los 40 años (OR = 1,38; IC = 1,11-1,72)²³⁵. Por el contrario, otro estudio de casos y controles concluyó que el uso de anticonceptivos orales durante al menos 5 años duplicaba el riesgo de cáncer de mama antes de los 50 años entre las portadoras de *BRCA2*, no en las portadoras de *BRCA1*²³⁶. Un análisis retrospectivo en una cohorte internacional de portadoras de *BRCA* indicó que el aumento del riesgo sólo se produjo después de 4 años o más de uso y antes del primer embarazo a término, sin importar la mutación involucrada (*BRCA1* o *BRCA2*)²³⁷. Un estudio sobre anticonceptivos orales en dosis bajas no detectó ninguna asociación con el riesgo de cáncer de mama entre las portadoras de la mutación *BRCA*¹⁶². Otro estudio de casos y controles tampoco detectó aumento alguno en el riesgo de cáncer de mama diagnosticado antes de los 40 años, entre ambos tipos de portadoras, *BRCA1* y *BRCA2*²³⁸. Finalmente, un estudio de casos y controles no pudo detectar un aumento significativo en el riesgo de cáncer de mama contralateral con el uso de anticonceptivos orales u hormonas posmenopáusicas, entre las mujeres portadoras y no portadoras de las mutaciones *BRCA1* y *BRCA2*²³⁹.

Los datos con respecto a los anticonceptivos orales en las portadoras de la mutación BRCA son producto de la observación, no fehacientes. Mientras no se disponga de información más fidedigna, lo razonable es informar a las portadoras de las

mutaciones BRCA que el uso de estos anticonceptivos probablemente reduce el riesgo de cáncer de ovario, pero sus efectos sobre el riesgo de sufrir cáncer de mama no se conocen aún con certeza.

No se han realizado estudios aleatorios sobre el efecto de la quimioprevención con tamoxifeno, raloxifeno o inhibidores de la aromatasa entre las portadoras de las mutaciones *BRCA*. Sin embargo, en los análisis de subgrupos de un estudio clínico estadounidense para evaluar el efecto del tamoxifeno en la prevención, se observó un 62 % de reducción en el riesgo de cáncer de mama entre las portadoras de *BRCA2*, pero ningún impacto entre las portadoras de *BRCA1*^{240,241}. Esto es coherente con el hecho de que las mujeres con mutaciones *BRCA2* presentan tumores positivos para receptores estrogénicos, mientras que las portadoras de *BRCA1* presentan por lo general tumores negativos para ese receptor. Aunque no hay datos disponibles, es probable que los inhibidores del raloxifeno y la aromatasa produzcan resultados similares a los del tamoxifeno. Considerando los efectos secundarios asociados a esos fármacos, la decisión de usar alguno de ellos como quimioprevención es difícil, tanto para el médico como para la paciente. La salpingoovariectomía bilateral continúa siendo la mejor opción de protección contra el riesgo, y es un procedimiento que en la mayoría de los casos, incluso con una inspección profunda de las superficies peritoneales y lavados peritoneales, puede realizarse fácilmente mediante laparoscopia. La sección seriada de los ovarios y las trompas es imprescindible para detectar tumores microscópicos. Aunque la histerectomía simultánea es una opción personal, se recomienda para lograr la ventaja teórica de extirpar las porciones de los cuernos de las trompas.

En una cohorte de mujeres portadoras de *BRCA1/2* con ovariectomía y reducción de un 60 % en el riesgo de cáncer de mama, dicha reducción no fue alterada por ningún tipo de hormonoterapia recibida por esas mujeres²⁴². El seguimiento promedio fue de 2,6 años (más de 5 años en un 16 % de los casos) en el grupo tratado quirúrgicamente, y de 4,1 años (más de 5 años en un 33 %) en el grupo no sometido a la ovariectomía. No se detectaron indicios de diferencias en la reducción del cáncer entre las mujeres con y sin tratamientos hormonales. Los hallazgos fueron similares en 34 mujeres que usaban una combinación de estrógenos y progestágenos, pero el alcance de la conclusión es limitado dado el pequeño número de participantes.

Un estudio de casos y controles realizado en 472 mujeres posmenopáusicas portadoras de la mutación *BRCA1* detectó que las mujeres que recibieron hormonoterapia después de una ovariectomía preventiva, bien con estrógenos únicamente, o bien con estrógenos y progestágenos, no sólo no presentaron un aumento en el riesgo de cáncer de mama, sino que el uso de hormonas se asoció realmente a una reducción de ese riesgo²⁴³. Las conclusiones fueron las mismas, independientemente de la duración del uso o de su utilización presente o pasada. La conclusión es alentadora, pero está limitada por el hecho de que el 68 % de los tumores involucrados en el estudio fueron negativos para receptores estrogénicos, lo que determinó que los positivos (probablemente los más influenciados por el uso de hormonas) fueran al final un número relativamente pequeño.

Las mujeres portadoras de la mutación *BRCA* se enfrentan a una decisión difícil al elegir un tratamiento hormonal para sus síntomas menopáusicos. Hasta el momento, la experiencia indica que la hormonoterapia puede utilizarse de forma segura durante varios años. El seguimiento continuo de estas pacientes puede ampliar aún más ese período de seguridad.

Factores alimentarios

La variación geográfica en la incidencia del cáncer de mama es considerable (la mayor incidencia corresponde a Estados Unidos, y la menor, a Japón) y se ha relacionado con la cantidad de grasa animal de la dieta²⁴⁴. Sin embargo, las mujeres delgadas presentan una mayor incidencia de cáncer de mama, si bien este aumento se limita a los tumores pequeños, localizados y bien diferenciados²⁴⁵. Es más, los estudios no han encontrado prueba alguna que demuestre una relación positiva entre el cáncer de mama y el consumo de grasas totales y saturadas o de colesterol con la dieta²⁴⁶⁻²⁴⁹. En un estudio se demostró que la grasa de la dieta es un factor de riesgo más claro del cáncer de mama después de la menopausia que antes de la misma, pero en otro estudio se llegó a la conclusión opuesta^{250,251}.

También en un estudio de cohortes se concluyó que la grasa de la dieta es un factor determinante del cáncer de mama posmenopáusico, pero la asociación no alcanzó significación estadística²⁵². En otro estudio de cohortes muy grande, realizado en Europa, se demostró un vínculo muy débil entre el consumo de lípidos saturados y el riesgo de cáncer de mama, únicamente en mujeres que no utilizaban hormonoterapia²⁵³. Por lo tanto, la bibliografía sobre epidemiología apenas respalda la contribución de la grasa de la dieta al riesgo de cáncer de mama. Sin embargo, existe una correlación entre la grasa intraabdominal (obesidad androide) y el riesgo de cáncer de mama, una consecuencia del consumo excesivo de calorías, pero no de un componente específico de la dieta²⁵⁴. Es de suponer que la conexión entre la obesidad androide y el cáncer de mama deriva de las alteraciones metabólicas (especialmente la hiperinsulinemia) que se asocian al peso corporal excesivo.

No hay discusión en cuanto a que existe una mayor incidencia de cáncer de mama en los países que consumen dietas abundantes y poco favorables (ricas en grasas) y que no practican ejercicio físico. Sin duda, la mayor actividad física reduce el riesgo el cáncer de mama en las mujeres posmenopáusicas²⁵⁵. El denominador común puede ser la resistencia periférica a la insulina y a la hiperinsulinemia, cuya

prevalencia aumenta con la edad y el aumento de peso en las sociedades modernas y de consumo. Esta alteración metabólica específica se está convirtiendo en un factor común en varias enfermedades, sobre todo en la diabetes mellitus no insulino dependiente, la anovulación y la poliquistosis ovárica, la hipertensión y la dislipidemia. La hiperinsulinemia es más frecuente en las mujeres con cáncer de mama²⁵⁶. El riesgo de cáncer de mama se reduce en las mujeres que practican ejercicio con regularidad²⁵⁷.

El aumento en las concentraciones circulantes de insulina causadas por la resistencia insulínica derivada de la obesidad puede estimular directamente el crecimiento del tejido mamario, y también aumentar las concentraciones de estradiol biológicamente activo al reducir la síntesis hepática de la globulina fijadora de las hormonas sexuales. En una cohorte de mujeres participantes en la Women's Health Initiative, el aumento en el riesgo de cáncer de mama entre las que eran obesas y *no utilizaban* hormonoterapia se relacionó con hiperinsulinemia y concentraciones más elevadas de estradiol, pero no con las concentraciones del IGF-I²⁵⁸. Un ajuste en las concentraciones de estrógenos indicó que la hiperinsulinemia actuaba independientemente y era el factor más sólido. La imposibilidad de demostrar esta asociación con la hiperinsulinemia entre las mujeres tratadas con hormonas puede deberse a las menores concentraciones de insulina debido al tratamiento con estrógenos.

En las regiones del mundo donde el consumo de soja es elevado, hay una menor incidencia de cáncer de mama, endometrio y próstata. Por ejemplo, en un estudio de casos y controles se observó una reducción del 54 % en el riesgo de cáncer endometrial, y otro estudio de casos y controles detectó una disminución del riesgo de cáncer de mama en las mujeres que consumían mucha soja y otras legumbres²⁵⁹⁻²⁶¹. Sin embargo, es totalmente falso que el consumo de soja tenga efectos directos²⁶². El consumo de soja puede ser un marcador de otros factores relacionados con los hábitos de vida o la dieta que sí son protectores. Los estudios a corto plazo sobre las secreciones mamarias han indicado de hecho que el consumo de soja produce una respuesta estrogénica²⁶³⁻²⁶⁵. El efecto del consumo de soja sobre el riesgo de cáncer de mama se comenta con detalle en el capítulo 18.

Está demostrado que la incidencia de cáncer de mama es mayor en Estados Unidos que en China o Japón. También se ha observado que, tras emigrar a Estados Unidos, el riesgo de cáncer de mama aumenta gradualmente en las mujeres asiáticas (seis veces) durante varias generaciones, y que llega a alcanzar el riesgo de las mujeres blancas²⁶⁶. Según los datos, esto refleja un cambio de la alimentación y los hábitos de vida, y el incremento del riesgo se asocia al aumento de talla y de peso^{267,268}. El aumento reciente de peso se asocia especialmente a un mayor riesgo. En cambio, en las mujeres más jóvenes y gruesas se observa un riesgo reducido.

El efecto del peso corporal en el riesgo de sufrir cáncer de mama varía en las mujeres premenopáusicas y posmenopáusicas. En las mujeres premenopáusicas con sobrepeso, el riesgo de cáncer de mama es menor que en las que tienen un peso normal, mientras que en las posmenopáusicas, especialmente en las que no reciben hormonoterapia, el exceso de peso se asocia a un riesgo igual o ligeramente mayor²⁶⁸⁻²⁷². Esto se atribuye a un incremento más acusado de la concentración de estrógeno total y libre en las mujeres posmenopáusicas con sobrepeso, mientras que la concentración disminuye cuando aumenta el peso en las mujeres premenopáusicas.

Las mujeres obesas posmenopáusicas tienen más tarde la menopausia, tasas de producción de estrona más elevadas y concentraciones mayores de estradiol libre (debido a los menores valores de globulina fijadora de hormonas sexuales inducido por la insulina), así como un riesgo ligeramente mayor de cáncer de mama²⁷³. En un extenso estudio sueco de casos y controles, y en otro estudio de cohortes prospectivo estadounidense, se indicaba que el factor principal es el aumento de peso en la edad adulta y que su efecto sobre el cáncer de mama aparece 10 años después de la menopausia²⁷²⁻²⁷⁴. Como ya hemos explicado, este aumento ponderal puede ser el factor esencial que explica el mayor riesgo de las mujeres que emigran de países con un riesgo bajo a otros donde el riesgo es alto.

Los datos indican que el consumo de vitaminas A, C y E no afecta al riesgo de sufrir cáncer de mama²⁷⁵.

El alcohol en la alimentación

Se ha observado un ligero aumento del riesgo de cáncer de mama con receptores estrogénicos con el consumo diario de una o más bebidas alcohólicas de cualquier tipo^{276,277}. En casi todos los estudios se concluye que el consumo de dos bebidas al día eleva el riesgo en un 20 %^{278,279}. Se especula con que el cáncer de mama y el alcohol están vinculados por los estrógenos, ya sea un efecto directo o indirecto (p. ej., en las enzimas hepáticas) sobre el metabolismo estrogénico. No se ha demostrado efecto alguno del consumo de alcohol por las mujeres premenopáusicas en las concentraciones circulantes de estrona, estradiol, sulfato de deshidroepiandrosterona (DHEAS) ni globulina fijadora de hormonas sexuales en un estudio cruzado basado en un cuestionario para evaluar el consumo de alcohol²⁸⁰. Sin embargo, cuando el alcohol se administra en condiciones experimentales, los valores de estrógenos circulantes aumentan²⁸¹⁻²⁸³. En un estudio prospectivo de cohortes de mujeres premenopáusicas realizado en Italia, las concentraciones más elevadas de estradiol se relacionaron con un incremento del consumo de alcohol durante un año²⁸⁴.

Factores endocrinos específicos

Esteroides suprarrenales

Se detectaron concentraciones de eticolanolona (un producto de la excreción urinaria de androstenodiona) inferiores a las normales entre 5 meses y 9 años antes del diagnóstico de cáncer de mama en mujeres de la isla de Guernsey, en la costa inglesa²⁸⁵. También se observó una excreción inferior a lo normal de este 17-cetosteroide en hermanas de pacientes con cáncer de mama. La incidencia de cáncer de mama se multiplicó por 6 en las mujeres que excretaban menos de 0,4 mg de eticolanolona y las que excretaban más de 1 mg/24 h. Después de 37 años de seguimiento, se advirtió que los valores de androsterona y eticolanolona se relacionaban con un aumento del cáncer de mama sólo en las mujeres menores de 50 años; a partir de los 50 años, sucedía lo contrario²⁸⁶. La medición de estos 17-cetosteroides podría ser un procedimiento útil de cribado para encontrar a un grupo de pacientes de alto riesgo, ya que alrededor del 25 % de la población excreta menos de 1 mg/24 h, pero nunca se han buscado esos resultados precoces.

Estrógenos y andrógenos endógenos

La información epidemiológica y de otra índole continúa indicando que los estrógenos actúan en cierta medida como promotores. Por ejemplo: 1) la enfermedad es 100 veces más frecuente en las mujeres; 2) el cáncer de mama siempre aparece después de la pubertad; 3) la disgenesia gonadal no tratada y el cáncer de mama se excluyen mutuamente; 4) se ha observado una tasa de cáncer de mama un 65 % mayor en las mujeres que han sufrido cáncer endometrial, y 5) los tumores de mama contienen receptores de estrógenos, que poseen actividad biológica según indica la presencia de receptores de progesterona en el tejido tumoral. En conjunto, estos datos apuntan que la dependencia, o la provocación, estrogénica, interviene en muchos cánceres de mama.

En general, el estriol no ha logrado producir cáncer de mama en roedores y, de hecho, protege a la rata frente a los tumores de mama inducidos por diversos carcinógenos químicos (aunque también lo hacía el estradiol)²⁸⁷. La hipótesis es que una concentración más elevada de estriol protege frente a los efectos más potentes de la estrona y el estradiol, lo que podría explicar los efectos protectores de los embarazos precoces. Las mujeres que se quedaron embarazadas siendo muy jóvenes continúan excretando más estriol que las mujeres núlparas. Las mujeres asiáticas premenopáusicas sanas tienen un menor riesgo de cáncer de mama que las de raza blanca y también presentan una mayor excreción urinaria de estriol²⁸⁸. Sin embargo, cuando las mujeres asiáticas migran a Estados Unidos, el riesgo de cáncer de mama se incrementa y la excreción urinaria de estriol disminuye, debido quizá a los cambios alimentarios que hemos descrito. Un estudio realizado en mujeres asiáticas que viven en Occidente también ha documentado una reducción en los metabolitos 2-hidroxi de los estrógenos, vinculándose los valores más bajos a un mayor riesgo de cáncer de mama, asociado a los niveles de occidentalización²⁸⁹.

Un factor importante en las diferencias de potencia entre los diversos estrógenos (estradiol, estrona, estriol) es la duración del tiempo que el complejo estrógeno-receptor ocupa el núcleo. La mayor velocidad de disociación con el estrógeno débil (estriol) puede compensarse mediante una aplicación continua para permitir una unión nuclear y una actividad prolongadas. El estriol presenta únicamente una afinidad del 20-30 % por el receptor de estrógenos en comparación con el estradiol; por consiguiente, se elimina con rapidez de una célula. Pero si la concentración eficaz se mantiene equivalente a la del estradiol, puede inducir una respuesta biológica similar²⁹⁰.

En la gestación, cuando la concentración de estriol es muy alta, puede ser una hormona importante y no simplemente un metabolito. Por consiguiente, los valores de estriol más elevados no siempre son protectores. Sin duda, el antagonismo del estradiol sólo se produce dentro de un intervalo muy estrecho del cociente entre estradiol y estriol, un intervalo que rara vez se encuentra en condiciones fisiológicas o farmacológicas²⁹¹. Por debajo de este intervalo, el estradiol no tiene obstáculos, y cuando se sobrepasa, el propio estriol ejerce actividad estrogénica. De hecho, no se detectó inhibición de los marcadores de proliferación de tejido mamario en las mujeres a las que se administró estriol en presencia de un anticonceptivo oral basado en estrógenos y progestágenos²⁹². No se han realizado estudios epidemiológicos del riesgo de cáncer de mama en mujeres tratadas con estriol y, por lo tanto, la afirmación de que protege contra ese tipo de cáncer es puramente especulativa.

Se han realizado muchos estudios para valorar la relación entre las concentraciones de hormonas endógenas y el riesgo de cáncer de mama. Un análisis agrupado de nueve estudios prospectivos concluyó que el riesgo de cáncer de mama, especialmente los tumores con receptores estrogénicos positivos, se eleva cuando aumentan las concentraciones de todos los estrógenos y andrógenos endógenos, entre ellos: estradiol, estrona, sulfato de estrona, androstenodiona, DHEA, DHEAS y testosterona²⁹³. El riesgo de cáncer de mama de las mujeres posmenopáusicas con los valores endógenos más altos duplicaba el determinado en aquellas con los valores más bajos. Esta relación se observa tanto con los estrógenos como con los andrógenos^{294,295}. Las mujeres posmenopáusicas con sobrepeso presentan un mayor riesgo de cáncer de mama, y los análisis ajustados para el incremento de estrógenos circulantes asociado a obesidad concluyeron que el aumento del riesgo paralelo al del peso corporal es el resultado de la elevación de los estrógenos y de una disminución de la globulina fijadora de hormonas sexuales^{296,297}. El aumento del riesgo de cáncer de mama en una cohorte de mujeres obesas que no

utilizaban hormonoterapia en la Women's Health Initiative se atribuyó a las concentraciones circulantes elevadas de insulina y estradiol biológicamente activo, lo que destaca el papel esencial de la hiperinsulinemia, como se mencionaba anteriormente²⁵⁸.

En general, la masa ósea se considera un marcador de la exposición a los estrógenos, y las mujeres con la densidad ósea más elevada tienen un mayor riesgo de sufrir cáncer de mama que aquellas con una densidad ósea menor²⁹⁸⁻³⁰⁰. Otro intento de relacionar el riesgo de cáncer de mama con las concentraciones endógenas de estrógenos se centró en la exposición prenatal. Se observa un riesgo reducido de cáncer de mama en las mujeres cuyas madres tuvieron hipertensión inducida por la gestación, lo que indica que este hallazgo obedece a los valores más bajos de estrógenos asociados a la preeclampsia^{301,302}.

La verosimilitud biológica y el apoyo epidemiológico de una relación con los estrógenos son argumentos de peso. Se ignora si el factor importante es la cantidad total de estrógenos, la cantidad de estrógeno sin oposición de la progesterona, la cantidad de estradiol libre (no ligado), la duración de la exposición a los estrógenos o alguna otra combinación.

Progesterona endógena

Dado que la actividad mitótica de la mama alcanza su máximo durante la fase lútea del ciclo menstrual con dominio de la progesterona³⁰³⁻³⁰⁵, puede aducirse que la progesterona es la clave que influye en el riesgo de cáncer de mama. Este dato coincidiría con los experimentos en ratones que demostraron que la progesterona es el principal estímulo hormonal para el crecimiento y la diferenciación de las mamas². Sin embargo, los estudios no respaldan un papel importante de una influencia de los progestágenos. En realidad, los datos indican que, cuando la exposición es prolongada, la progesterona limita el crecimiento del epitelio mamario, al igual que hace con el epitelio endometrial¹⁵⁻¹⁷. Los estudios *in vitro* de células normales del epitelio mamario revelan que los progestágenos inhiben la proliferación³⁰⁶. Las muestras de tejido mamario humano extraídas después del tratamiento con estradiol y progesterona indican que la progesterona inhibe la proliferación *in vivo* inducida por el estradiol^{15,17}. Las mujeres que finalmente presentan cáncer de mama no tienen concentraciones sanguíneas diferentes de progesterona^{295,307}. Además, diversas observaciones clínicas niegan que la progesterona sea un factor clave. Aunque existen ciertas discrepancias, la mayoría de los estudios señalan que las cifras elevadas de estrógeno y progesterona durante la gestación no tienen efectos negativos sobre la evolución del cáncer de mama cuando se diagnostica durante el embarazo ni cuando se produce la gestación después del diagnóstico y el tratamiento. El acetato de medroxiprogesterona no se asocia a un mayor riesgo de cáncer de mama cuando se usa como anticonceptivo durante mucho tiempo (cap. 24).

Estrógenos y progestágenos exógenos

Los estudios epidemiológicos han indicado un pequeño aumento del riesgo de cáncer de mama asociado al tratamiento posmenopáusico con estrógenos-progestágenos. La pregunta más importante que queda por responder es si el tratamiento hormonal en la posmenopausia desencadena el crecimiento de nuevos tumores malignos o si los resultados epidemiológicos reflejan el efecto sobre tumores preexistentes. Esta cuestión se expone en el capítulo 18.

Las mujeres con una mayor densidad mamaria en la mamografía presentan un riesgo más elevado de sufrir cáncer de mama³⁰⁸. Si se observa densidad en más del 75 % de la mama, el riesgo es cuatro a cinco veces mayor. La densidad mamográfica se asocia a la proliferación de células del estroma y epiteliales³⁰⁹. Algunos estudios realizados en mellizos y familias de mellizos han indicado un fuerte determinante genético en la densidad mamaria de cada mujer, influencia genética que es compartida con los otros factores genéticos que aumentan el riesgo de cáncer de mama³⁰⁹⁻³¹¹. En general, la densidad mamaria disminuye con la edad y el aumento de peso, y también con el número de partos.

Alrededor del 25 % de las mujeres que reciben tratamiento con estrógenos-progestágenos muestran una mayor densidad mamaria. Sin embargo, no es seguro que el aumento de la densidad a corto plazo con el tratamiento hormonal varíe el riesgo de cáncer de mama de una persona. El aumento de la densidad mamaria asociado al tratamiento hormonal posmenopáusico parece, en algunos estudios, ser un cambio transitorio y reversible que no es compatible con un efecto persistente sobre la proliferación celular. Una vez suspendido el tratamiento hormonal, algunos informes indican que la densidad de la mama disminuye con rapidez³¹²⁻³¹⁵.

Sin embargo, en un gran estudio aleatorizado en el que participaron 1 704 mujeres de 45 a 80 años, a pesar de que la suspensión del tratamiento hormonal durante 1 o 2 meses produjo una reducción pequeña pero significativa en la densidad, las tasas de revisión de las mamografías, del 10 % al 12 %, no se vieron afectadas³¹⁶. En un cribado realizado en una población pequeña de 47 mujeres, el período de 4 semanas sin hormonas antes de la mamografía no tuvo efectos mensurables en los valores de densidad³¹⁷. Por lo tanto, las pruebas son dudosas como para recomendar la interrupción del tratamiento hormonal durante 2 a 4 semanas antes de una mamografía en las mujeres con mamas densas. Otro enfoque posible es considerar un tratamiento hormonal en dosis más bajas que, según algunas pruebas, tiene escaso efecto en la densidad mamaria³¹⁸.

Alteraciones tiroideas, prolactina y diversos fármacos no estrogénicos

Pese a existir datos aislados que sugieren un mayor riesgo, el hipotiroidismo, la reserpina y el exceso de prolactina, ya sea espontáneo o inducido por fármacos, no se asocian a un mayor riesgo de aparición de cáncer de mama^{319,320}.

Anticonceptivos orales y cáncer de mama

El elevado número de mujeres que toman o han tomado esteroides como anticonceptivos orales, unido a la creencia de que los esteroides provocan o favorecen un crecimiento anómalo de las mamas y posiblemente la aparición de cáncer, ha generado gran preocupación durante años. El Royal College of General Practitioners, la Oxford Family Planning Association y los estudios de Walnut Creek no han mostrado diferencias significativas en los índices de cáncer de mama entre las usuarias y las no usuarias. Sin embargo, cuando estas pacientes fueron incluidas en estos estudios, los anticonceptivos orales los usaban sobre todo parejas que querían espaciar los embarazos. Dado que esta población no reflejaba a las mujeres más jóvenes que los usaban durante más tiempo para posponer el primer embarazo, los estudios de casos y controles realizados en el último decenio se han centrado en el uso contemporáneo de los anticonceptivos orales. Este tema se revisa con detalle en el capítulo 22, que incluye bibliografía completa.

El estudio de casos y controles de mayor tamaño realizado hasta la fecha es el de los Centers for Disease Control and Prevention, en el que participaron 4 575 mujeres estadounidenses de 35 a 64 años de edad con cáncer de mama³²¹. El inicio precoz no tuvo impacto alguno. El riesgo de cáncer de mama no aumentó entre las que habían utilizado o utilizaban anticonceptivos orales. El uso más prolongado o las dosis más elevadas de estrógenos no produjeron efectos adversos en las usuarias actuales ni en las recientes, y tampoco se observó un aumento del riesgo entre las mujeres con antecedentes familiares de cáncer de mama. Este gran estudio estadounidense produjo sistemáticamente resultados negativos. El siguiente estudio en orden de tamaño, en el que participaron mujeres de California, Canadá y Australia, se concentró en el cáncer de mama diagnosticado antes de los 40 años de edad, y no pudo detectar un aumento entre las mujeres que usaban o habían usado anticonceptivos orales²³⁸. Un gran estudio multicéntrico de casos y controles, en el que participaron mujeres menores de 55 años con cáncer de mama, concluyó que el uso de anticonceptivos orales u hormonoterapia posmenopáusica antes o después del diagnóstico no aumentó el riesgo del cáncer primario o recurrente³²². Esta conclusión negativa no varió con la prologación ni la edad del uso. Además, no se pudo detectar ningún aumento en la mortalidad por cáncer de mama en las mujeres que utilizaban anticonceptivos orales^{323,324}.

Un equipo de epidemiólogos de distintas instituciones de Estados Unidos llevó a cabo un estudio de casos y controles sobre la asociación entre el uso de anticonceptivos orales y el cáncer de mama lobulillar y ductal que sufren las mujeres jóvenes (menores de 44 años), llegando a la conclusión de que tal uso no tiene efectos significativos en el riesgo de cáncer de mama según el subtipo histológico³²⁵.

Las conclusiones de este estudio son muy tranquilizadoras, porque se sabe que el cáncer de mama lobulillar presenta una mayor sensibilidad hormonal que el ductal.

Algunos estudios han detectado pequeños incrementos en el cáncer de mama premenopáusico, pero es imposible evitar que se confundan con posibilidades muy altas: el uso reciente y temprano de anticonceptivos orales puede afectar al crecimiento de las neoplasias malignas preexistentes. Esto está respaldado por el hecho de que el aumento que detectan esos estudios con hallazgos positivos se limita al uso actual y reciente, y a enfermedades especialmente localizadas (en muchos estudios, sólo enfermedades localizadas). Aun cuando existe un pequeño aumento en el cáncer de mama premenopáusico asociado a los anticonceptivos orales, se trataría de un número muy pequeño de casos porque la mayoría de los casos de cáncer de mama se producen después de los 40 años de edad. ***Algunos grandes estudios de casos y controles sobre anticonceptivos orales en dosis bajas, realizados correctamente, han dado resultados sistemáticamente negativos y tranquilizadores. Los estudios positivos más antiguos no pueden escapar a la posibilidad de desviaciones en la detección y la supervisión, debidas al efecto sobre tumores preexistentes.***

El uso de anticonceptivos orales no incrementa más el riesgo de cáncer de mama en las mujeres con antecedentes familiares de cáncer de mama ni en aquellas con mastopatías benignas demostradas. No hay pruebas de que el uso de anticonceptivos orales antes del diagnóstico de cáncer de mama tenga un efecto negativo sobre el pronóstico³²⁶. ***En total, los datos epidemiológicos derivados de los estudios con el mayor número de casos indican que deben seguir ofreciéndose anticonceptivos orales a las mujeres con antecedentes familiares de cáncer de mama, si bien su efecto sobre las portadoras de mutaciones enBRCAes incierto.***

Los anticonceptivos orales en dosis más altas, usados durante dos años o más, protegían frente a las mastopatías benignas, pero esta protección se limitaba a las usuarias recientes y a las mujeres que todavía los usaban. Todavía no se ha determinado si los productos con dosis más bajas conferían esta misma protección. Un estudio francés de casos y controles indicó una reducción de la mastopatía benigna no proliferativa asociada a los anticonceptivos orales en dosis bajas usados antes del primer embarazo a término, pero ningún efecto

sobre la enfermedad proliferativa ni ningún cambio con el uso después de la gestación³²⁷. Un estudio canadiense de cohortes que reflejó el uso de los anticonceptivos orales modernos de dosis bajas concluyó que los anticonceptivos orales protegen frente a la mastopatía proliferativa benigna, y que la reducción del riesgo es mayor con el uso prolongado³²⁸.

Cáncer de mama en mujeres expuestas a dietilestilbestrol

Entre 1940 y 1970, se prescribía dietilestilbestrol (DES), un potente estrógeno sintético, en dosis altas, con la creencia equivocada de que reduciría el riesgo de complicaciones relacionadas con el embarazo. La exposición al DES se asoció a 2 millones de nacimientos; por lo tanto, el riesgo de inducir cáncer de mama durante un período de diferenciación de las mamas podría ser significativo si el DES fuera un verdadero carcinógeno mamario. El primer estudio sobre este tema informó sobre el seguimiento de mujeres que participaron en un ensayo controlado del DES durante la gestación entre 1950 y 1952 en la University of Chicago. En este estudio, se observó un incremento del riesgo de cáncer de mama que no alcanzó significación estadística con la exposición al DES³²⁹. Un extenso estudio de colaboración realizado con aproximadamente 6 000 mujeres concluyó que existe un aumento pequeño, aunque significativo, del riesgo de cáncer de mama al cabo de muchos años en las mujeres expuestas a DES durante el embarazo³³⁰. En un seguimiento más prolongado (más de 30 años) de esta amplia cohorte de mujeres expuestas a DES, la exposición se asoció a un incremento significativo, aunque ligero (menos de dos veces), del riesgo de cáncer de mama³³¹. Curiosamente, el riesgo relativo no se incrementó con la duración del seguimiento y se mantuvo estable con el tiempo. Esta conclusión se confirmó en un estudio prospectivo de la *American Cancer Society* y en una cohorte nacional de mujeres controladas desde la década de 1970^{332,333}. Sin duda, es acertado recomendar a las mujeres expuestas a DES que cumplan religiosamente con los programas de cribado del cáncer de mama, incluidas las mamografías, como se expone más adelante. Hasta ahora, no se ha detectado un riesgo más alto de cáncer en las hijas o hijos de las mujeres expuestas al DES³³⁴.

Receptores y pronóstico clínico

Existe una correlación excelente entre la presencia de receptores estrogénicos y ciertas características clínicas del cáncer de mama³³⁵. Las pacientes premenopáusicas, más jóvenes, no suelen mostrar receptores. Las mujeres con tumores con receptores viven más tiempo y tienen intervalos sin enfermedad más prolongados después de una mastectomía que aquellas con tumores sin receptores. La presencia de receptores estrogénicos se relaciona con un intervalo sin enfermedad más prolongado, independientemente de la presencia de ganglios axilares positivos y del tamaño y la localización del tumor. Igualmente, las pacientes sin metástasis en los ganglios linfáticos axilares, pero que presentan tumores sin receptores de estradiol, tienen la misma tasa de recidiva que aquellas con metástasis. Las mujeres que presentan tumores con receptores estrogénicos tienen más posibilidades de responder al tratamiento endocrino. Parece que las pacientes con receptores estrogénicos son las que tienen tumores de crecimiento más lento. El estado de los receptores estrogénicos se relaciona con el grado de diferenciación del tumor primario. Un elevado porcentaje de los carcinomas de grado I muy diferenciados tienen receptores, mientras que sucede lo contrario con los tumores de grado III.

Recordemos que hace falta estrógeno para fabricar receptores de progesterona. Por tanto, la presencia de receptores de progesterona demuestra que los receptores estrogénicos en el tumor tienen actividad biológica. Así, la presencia de receptores de progesterona guarda relación con la supervivencia sin enfermedad de las pacientes, pero sólo después del número de ganglios positivos³³⁵. En total, un 80 % de los tumores malignos de mama son positivos para los receptores estrogénicos, y de ellos un 70 % lo son para los receptores progestágenos; de ahí se deduce que cerca de un 58 % de todos los cánceres de mama expresan ambos receptores, para estrógenos y progestágenos³³⁶. El mejor pronóstico corresponde a las pacientes con receptores de progesterona positivos, incluso a aquellas con recidiva si ésta todavía es positiva para los receptores de la progesterona. La falta de receptores de progesterona es un signo de mal pronóstico. Los tumores positivos para receptores estrogénicos pero negativos para receptores de progestágenos expresan concentraciones más altas de los receptores del factor de crecimiento epidérmico, HER-1 y HER-2, y son más agresivos y resistentes al tamoxifeno³³⁶. La ausencia total de receptores de estrógenos y de progesterona indica una enfermedad muy diferente que debe tratarse de forma enérgica con quimioterapia.

Tratamiento hormonal del cáncer de mama

Tamoxifeno

El propósito del tratamiento complementario del cáncer de mama es tratar cuando no existe enfermedad activa reconocida con el fin de reducir el riesgo de recidivas futuras o reducir al mínimo las recidivas sistémicas en caso de existir metástasis. El tamoxifeno es muy semejante a clomifeno (en estructura y acciones), de forma que ambos son compuestos no esteroideos relacionados estructuralmente con el DES. *In vitro*, la afinidad de unión del estrógeno por su receptor es 100-1 000 veces mayor que la de tamoxifeno. Así, la concentración del tamoxifeno debe ser 100-1 000 veces mayor que la de los estrógenos para mantener la inhibición de las células del

cáncer de mama. Los estudios de dosis-respuesta con tamoxifeno no han demostrado aumento alguno de la actividad con dosis mayores de la habitual (20 mg/día). Asimismo, cuando se une al receptor estrogénico, el tamoxifeno impide la transcripción génica a través de la vía TAF-2. Los estudios *in vitro* prueban que estas acciones no son citocidas, sino, más bien, citostáticas (y, por tanto, tamoxifeno debe usarse a largo plazo). El mecanismo de acción de tamoxifeno se comenta con detalle en el capítulo 2.

Disponemos de una excelente revisión mundial de 37 000 mujeres que participaron en ensayos aleatorizados de tamoxifeno^{337,338}. El tratamiento adyuvante con el antiestrógeno tamoxifeno logra reducciones muy significativas de la recidiva y prolonga la supervivencia. El efecto beneficioso del tamoxifeno es evidente a cualquier edad, tanto en las mujeres premenopáusicas como en las posmenopáusicas, en la enfermedad con y sin afectación ganglionar, y en los tumores con y sin receptores de estrógenos (aunque el efecto del tamoxifeno en los tumores sin receptores estrogénicos es escaso). El efecto sobre la recidiva se observa en los primeros 5 años, pero sigue presente en la supervivencia a lo largo de 15 años³³⁸. El tratamiento hormonal en todo el mundo proporciona 100 000 supervivientes más al cabo de 10 años. Con el tamoxifeno, se observa un incremento de la supervivencia al cabo de 5 años de alrededor del 25 %, que es más evidente en las mujeres mayores de 50 años. Las tasas de respuesta en el cáncer de mama avanzado son del 30-35 % y son más pronunciadas en las pacientes con tumores positivos para los receptores de estrógenos, de modo que alcanzan el 75 % en los tumores muy positivos. La tasa de un segundo cáncer de mama primario en la mama contralateral es menor (reducción del 47 % con 5 años de tratamiento) en las mujeres tratadas con tamoxifeno.

Los datos de ensayos clínicos aleatorizados documentan que el tratamiento durante 5 años es superior al de 2 años^{337,339}. No obstante, los resultados han indicado que apenas hay motivos para prolongar el tratamiento del cáncer de mama con tamoxifeno durante más de 5 años^{340,341}. De hecho, los datos señalaron que las tasas de supervivencia y de recidiva empeoraron con el tratamiento prolongado, debido probablemente a la aparición de tumores resistentes al tamoxifeno. Existen varias explicaciones posibles de la resistencia (que se comenta en el cap. 2) e independientemente de las que actúen, se cree que hay una subpoblación resistente al tamoxifeno desde el principio, que crece con el tiempo hasta tornarse clínicamente evidente³⁴². En realidad, el tamoxifeno puede estar estimulando el crecimiento de esos tumores «resistentes», ya que actúa a través de vías en las que no participa el receptor estrogénico, como los mecanismos del factor de crecimiento. Es posible que esto explique la asociación observada entre el tratamiento con tamoxifeno, incluso durante 5 años, y el aumento del cáncer negativo para receptores estrogénicos en la mama contralateral³⁴³.

La eficacia del tamoxifeno depende totalmente de la formación de metabolitos activos, 4-hidroxitamoxifeno y endoxifeno, cuya afinidad con el receptor estrogénico es mayor que la del tamoxifeno. En este metabolismo participa una enzima del citocromo, P450 2D6, y sus variantes genéticas puede ser responsables de una actividad menor, que a su vez tiende a reducir la eficacia del tamoxifeno. La genotipificación de *CYP2D6* podría permitir una mejor selección de los pacientes para el tratamiento con tamoxifeno³⁴⁴. Sin embargo, hay quien afirma que los niveles de metabolitos son suficientes para lograr una buena eficacia, incluso en presencia de actividad enzimática reducida, y que los estudios que vinculan el genotipo *CYP2D6* a la recurrencia del cáncer de mama han producido resultados heterogéneos³⁴⁵. No se puede afirmar con certeza que la variación *CYP2D6* explique la recurrencia de los tumores resistentes.

El tamoxifeno tiene muchos efectos secundarios importantes, atribuibles a su actividad como agonista del estrógeno y a su impacto antiestrogénico en distintos tejidos vulnerables. El efecto secundario más molesto es el aumento de los sofocos. Los efectos graves son el cáncer endometrial (comentado más adelante), la trombosis venosa y las cataratas. En un informe a partir de los ensayos de prevención de Inglaterra y Estados Unidos, el tratamiento con tamoxifeno de mujeres posmenopáusicas evitó la pérdida ósea, si bien las mujeres premenopáusicas tratadas con tamoxifeno mostraron reducciones claras de la densidad mineral ósea^{240,346}. Se han comunicado visión borrosa y pérdida de la visión asociadas a alteraciones retinianas³⁴⁷. En un estudio prospectivo griego de 63 pacientes, el 6,3 % desarrollo retinopatía, que fue reversible excepto en el caso de las opacidades retinianas³⁴⁸. De las 2 673 pacientes incluidas en los protocolos del Eastern Cooperative Oncology Group, las mujeres premenopáusicas que recibieron tamoxifeno y quimioterapia sufrieron un número significativamente mayor de trombosis venosas y arteriales que las tratadas con quimioterapia sin tamoxifeno, y en las mujeres posmenopáusicas, tamoxifeno solo se asoció a más trombosis venosas³⁴⁹.

Las variaciones de las proteínas séricas reflejan la acción estrogénica (agonista) del tamoxifeno. Esto comprende un descenso de las concentraciones de antitrombina III, colesterol y colesterol-LDL, y una elevación de los valores de colesterol-HDL y globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG) (así como de otras globulinas fijadoras). Dado el notable efecto en la globulina fijadora de hormonas sexuales, se ha observado un claro aumento de los estrógenos circulantes en las mujeres premenopáusicas, mientras que el estrógeno libre no unido disminuye. Por ejemplo, en un estudio clínico de mujeres premenopáusicas tratadas con tamoxifeno (20 mg/día) el porcentaje de estradiol libre *disminuyó* del 1,72 % al 1,47 % después de 3 meses debido al incremento de la SHBG³⁵⁰.

La actividad estrogénica del tamoxifeno (20 mg/día) es casi tan potente como la de 2 mg de estradiol para reducir la concentración de FSH en las mujeres posmenopáusicas: 26 % frente al 34 % con estradiol³⁵¹. La acción estrogénica del tamoxifeno consiste en la

estimulación de la síntesis de receptores de progesterona, la conservación del hueso y el sistema cardiovascular, y efectos estrogénicos en la mucosa vaginal y el endometrio. En realidad, las pacientes con cáncer de mama tratadas con tamoxifeno han presentado una menor incidencia de enfermedad coronaria en algunos estudios, pero no en todos^{240,337,352,353}. El tamoxifeno aumenta la frecuencia de carcinoma hepático en las ratas en dosis muy altas. Este dato es compatible con su acción estrogénica agonista, pero es improbable que el efecto suponga un problema clínico (y no se ha observado) con las dosis usadas en la actualidad³³⁷.

Problemas ginecológicos con tamoxifeno

El tamoxifeno es tanto agonista como antagonista de los estrógenos. Un tejido muy sensible a los estrógenos, el endometrio, responde a la débil acción estrogénica del tamoxifeno, que se mantiene mucho tiempo en dosis altas en las mujeres que reciben tratamiento complementario para el cáncer de mama.

El National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project comparó las tasas de cáncer de endometrio en pacientes con cáncer de mama tratadas o no con tamoxifeno³⁵⁴. La tasa de cáncer de endometrio en el grupo tratado con tamoxifeno equivalió a un aumento de 7,5 en el riesgo relativo. Aunque el 88 % de los tumores de endometrio se encontraban en estadio I, cuatro pacientes fallecieron por cáncer de endometrio avanzado. Cabe destacar que la incidencia de cáncer de endometrio en el grupo de tamoxifeno se calculó en 6,3 por 1 000 pacientes después de 5 años de tratamiento. Esta incidencia es muy parecida a la que cabría esperar con un tratamiento de estrógenos sin oposición, una similitud esperada porque la acción agonista de tamoxifeno a largo plazo debería ser similar a la observada con las dosis relativamente bajas de estrógenos usadas para el tratamiento hormonal después de la menopausia. Se han presentado resultados similares en el ensayo de Estocolmo sobre el tamoxifeno, y se confirmó una mayor tasa de cáncer de endometrio posmenopáusico en el Breast Cancer Prevention Trial estadounidense^{240,355}. En la revisión mundial de ensayos aleatorizados, la incidencia de cáncer de endometrio se cuadruplicó después de 5 años de tratamiento con tamoxifeno³³⁷. Asimismo, se ha descrito que las mujeres tratadas con tamoxifeno presentan hiperplasia atípica del endometrio, pólipos endometriales, quistes ováricos, crecimiento de miomas uterinos, adenomiosis y un rápido empeoramiento de la endometriosis³⁵⁶⁻³⁵⁹. La vigilancia y el tratamiento adecuados de las mujeres que reciben tamoxifeno son aspectos esenciales.

No es conveniente recomendar el tratamiento oral con progestágenos para evitar la respuesta endometrial al tamoxifeno. Se desconocen los efectos de los progestágenos (en las dosis bajas usadas actualmente como protección del endometrio) en el riesgo de recidiva del cáncer de mama y su interacción con el tamoxifeno. De hecho, una dosis relativamente alta de noretindrona (2,5 mg/día durante 3 meses) **no logró** ejercer efectos protectores en el endometrio de las mujeres sanas que participaron en el ensayo de prevención con tamoxifeno del Reino Unido, y una dosis alta de acetato de megestrol no pudo revertir la hiperplasia endometrial^{360,361}. Sin duda, una biopsia endometrial por aspiración de forma periódica sería suficiente, pero este procedimiento implica un efecto negativo muy importante para el cumplimiento de las pacientes (tanto con el tamoxifeno como con el médico) y una baja tasa de resultados positivos.

Se ha propuesto que la evaluación endometrial debería limitarse a las mujeres tratadas con tamoxifeno que comunican hemorragia vaginal^{362,363}. No obstante, en el ensayo de prevención con tamoxifeno del Reino Unido, se observó una mayor respuesta endometrial al fármaco en las mujeres que presentaron amenorrea³⁶⁴. La mayoría de las mujeres tratadas con tamoxifeno que presentaron cáncer endometrial habían tenido síntomas de hemorragia vaginal, pero no todas. Es más, algunas de ellas sufrían enfermedad invasora avanzada en el momento de la presentación. Se han descrito con más frecuencia cánceres de endometrio en estadios III y IV con un pronóstico desfavorable en mujeres tratadas con tamoxifeno a largo plazo³⁶⁵. Además, el tamoxifeno se asocia a una mayor tasa de tumores mesodérmicos mixtos y de sarcomas del endometrio³⁶⁵. Es recomendable detectar cualquier alteración lo antes posible. La prueba de provocación con progestágenos (comentada en los caps. 11 y 18) sería un método rentable para detectar la presencia de estimulación endometrial, y en un estudio piloto se ha documentado su uso en mujeres tratadas con tamoxifeno³⁶⁶. Sin embargo, hasta que se disponga de datos que documenten la fiabilidad de este método, somos partidarios del uso de la ecografía para medir el espesor endometrial y la ecohisterografía con instilación de suero salino si el aspecto no es totalmente benigno (v. también en el cap. 18)^{367,368}. El tamoxifeno se asocia a una imagen ecográfica distintiva, caracterizada por cambios anecoicos que son subepiteliales en presencia de un epitelio atrófico, de ahí la utilidad de instilar suero salino para discriminar el grosor epitelial de alteraciones endometriales combinadas³⁶⁹. Los investigadores que han concluido que la detección selectiva con ecografía no es útil por su especificidad y valor predictivo escasos no han usado la ecohisterografía con instilación de suero salino para evitar biopsias endometriales innecesarias.

También es lógico esperar que estas pacientes corran un mayor riesgo de aparición y progresión de endometriosis. Se han comunicado casos de mujeres tratadas con tamoxifeno, 20 mg/día, que precisaron histerectomía y ovariectomía por endometriosis grave³⁷⁰⁻³⁷³. Además, las mujeres que toman tamoxifeno sufren adenomiosis, quistes ováricos y cáncer endometrioide de ovario³⁷⁴⁻³⁷⁶. En nuestra opinión, no basta con una exploración ginecológica anual; lo idóneo es repetirla cada 6 meses.

Los DIU con levonorgestrel protegen eficazmente al endometrio de la hiperplasia y los pólipos en las mujeres que utilizan tamoxifeno u hormonoterapia posmenopáusicas con estrógenos³⁷⁷⁻³⁸⁵. Durante los primeros meses, la hemorragia por saturación es un problema, pero el método es adecuado para las mujeres premenopáusicas y posmenopáusicas que utilizan el tamoxifeno. Este DIU también puede utilizarse para el tratamiento de la hiperplasia endometrial³⁸⁶⁻³⁹¹. Los estudios comparativos indican que el DIU con levonorgestrel es tan eficaz, y quizá mejor, que el tratamiento estándar con un progestágeno oral^{387,392,393}. Sin embargo, la persistencia de atipia en la biopsia de seguimiento a los 6 meses es una indicación de que la regresión es muy improbable. Aunque el DIU con levonorgestrel proporciona protección buena y fiable contra la hiperplasia endometrial, los médicos deben mantenerse alertas ante probables hemorragias inusuales (sangrado después de un período importante de amenorrea) y evaluar agresivamente el endometrio.

Como es natural, una mujer tratada por cáncer de mama centrará su atención y su energía en el propio cáncer, sobre todo en los primeros años de tratamiento. Lo mismo puede decirse del especialista que supervisa el tratamiento. Corresponde al médico de atención primaria de la paciente, gestor de la atención a su salud, considerar todos los factores. Todo médico que atienda a pacientes tratadas por cáncer de mama está obligado a considerar el efecto del tratamiento en otros sistemas y funciones corporales. El tamoxifeno brinda la esperanza de prolongar varios años la vida de una mujer. La intervención del médico puede mejorar estos años mediante una asistencia sanitaria preventiva satisfactoria.

Recomendamos el siguiente programa para vigilar a las mujeres durante y después del tratamiento con tamoxifeno a largo plazo:

Todas las mujeres: Exploración ginecológica minuciosa cada 6 meses para detectar la aparición de endometriosis, quistes ováricos o leiomiomas uterinos.

El tamoxifeno debe interrumpirse antes de una intervención quirúrgica importante, y deben utilizarse medidas antitrombóticas apropiadas durante la intervención y después, y mientras la paciente permanezca inmóvil.

Mujeres posmenopáusicas: Medición anual del espesor endometrial mediante ecografía transvaginal. Biopsia endometrial a todas las mujeres con un espesor de 5 mm o mayor en las dos capas. Instilación de suero salino (ecohisterografía) si el aspecto no es totalmente benigno.

Se recomienda encarecidamente el uso de un DIU con levonorgestrel como profilaxis.

Mujeres premenopáusicas: Evaluación periódica de la ovulación; si hay ovulación, no se necesita ninguna otra intervención; no obstante, no debe olvidarse el asesoramiento sobre anticonceptivos.

Si no hay ovulación, biopsia por aspiración endometrial anual; la interpretación del espesor endometrial mediante ecografía es dudosa en las mujeres premenopáusicas, si bien un espesor de menos de 5 mm hace que la hiperplasia sea muy improbable. Considerar el uso de un DIU con progestágeno con fines anticonceptivos y como protección frente a las alteraciones endometriales.

El aumento del riesgo de cáncer de endometrio persiste durante 10 años después de suspender el tratamiento con estrógenos (sin la adición de un progestágeno)^{394,395}. No se sabe si esta elevación del riesgo también persiste en los años siguientes al tratamiento con tamoxifeno. Sería prudente investigar cualquier hemorragia vaginal inesperada en las mujeres expuestas con anterioridad a tamoxifeno.

Inhibidores de la aromatasa como tratamiento del cáncer de mama

Los inhibidores de la aromatasa bloquean la conversión de los precursores androgénicos en estrógenos en todos los tejidos vulnerables, inhibiendo casi por completo la producción total de estrógenos en las mujeres posmenopáusicas. Esta inhibición no es tan completa en las mujeres premenopáusicas. Los nuevos inhibidores de la aromatasa incluyen dos inhibidores no esteroideos, el anastrozol y el letrozol, y un inactivador esteroideo, el exemestano.

La enzima aromatasa se encuentra en el estroma del tejido mamario normal y anómalo, y en las células epiteliales mamarias. La actividad de la aromatasa es mayor en los tejidos neoplásicos de la mama, y se asocia al cambio de un promotor controlado principalmente por glucocorticoides y citocinas a un promotor regulado a través de las vías del AMP cíclico³⁹⁶. Sin embargo, la actividad de la aromatasa en las células epiteliales malignas de la mama es muy baja o casi imposible de detectar. Por eso, se supone que la estimulación del crecimiento del cáncer de mama con sensibilidad hormonal está influenciada por la síntesis local de estrógenos en las células del estroma adyacentes, que aumenta de un modo paracrino a partir de células malignas que activan promotores alternativos del gen de la aromatasa³⁹⁷. La relación entre la aromatasa y los sistemas de ciclooxigenasa de las prostaglandinas pueden explicar los efectos beneficiosos de los AINE en informes epidemiológicos sobre el riesgo del cáncer de mama³⁹⁸. La ciclooxigenasa se hiperexpresa en el cáncer de mama, y en este momento se están realizando estudios clínicos para evaluar la combinación del tratamiento

con la aromatasa y los inhibidores de la ciclooxigenasa³⁹⁹.

Los inhibidores específicos de la P450arom desarrollados bloquean intensamente la producción de estrógenos y, lo que es muy importante, reducen la biosíntesis estrogénica en las células adyacentes a las neoplasias mamarias. El desarrollo de los primeros fármacos para reducir la producción de estrógenos se concentró en las alteraciones de la molécula de la androestenodiona para producir inhibidores competitivos. La preparación de una importante cantidad de esteroides alterados produjo el exemestano, un inactivador esteroideo de la aromatasa, que se agrupa clínicamente en la familia de los inhibidores de la aromatasa.

Los primeros inhibidores no esteroideos, como la aminoglutetimida, afectaron a otras enzimas del sistema CYP-450 y produjeron efectos tóxicos no deseados. La generación actual de los inhibidores de la aromatasa no esteroideos que contienen un anillo de triazol, anastrozol y letrozol, son muy específicos y no alteran la biosíntesis de otros esteroides. Estos inhibidores son 100 a 3 000 veces más potentes que la aminoglutetimida, y reducen la aromatización corporal total entre un 97 % y un 99 %⁴⁰⁰.

Los primeros estudios sobre los inhibidores no esteroideos de la aromatasa demostraron que el anastrozol (1 mg/día) y el letrozol (2,5 mg/día) son más eficaces que el tamoxifeno en las mujeres con cáncer de mama avanzado⁴⁰¹⁻⁴⁰³. Se han documentado resultados similares con el exemestano⁴⁰⁴. Los estudios clínicos más recientes se concentran en el tratamiento del cáncer de mama en sus etapas iniciales.

Estudio ATAC⁴⁰⁵⁻⁴⁰⁷. El estudio ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) reclutó 9 366 pacientes en 380 lugares de 23 países. Un 84 % de ellas tenía tumores positivos para receptores estrogénicos, mientras que un tercio presentaba afectación de los ganglios linfáticos. Las pacientes fueron asignadas aleatoriamente para recibir un tratamiento diario con 1 mg de anastrozol, 20 mg de tamoxifeno o una combinación de ambos, durante 5 años.

En comparación con el tamoxifeno, el anastrozol aumentó la supervivencia sin enfermedad en un 14 %, redujo la incidencia de nuevos tumores primarios contralaterales en un 38 % (aunque esta diferencia no llegó a ser estadísticamente significativa) y prolongó el intervalo hasta la recidiva en un 17 %. El tratamiento combinado no fue mejor que el de anastrozol solo. En las pacientes sin receptores estrogénicos y de progestágenos, el ligero efecto del anastrozol fue equivalente al del tamoxifeno. Después de un seguimiento a largo plazo, fue obvio que el efecto prolongado después de 5 años de tratamiento era mayor con el anastrozol que con el tamoxifeno⁴⁰⁷.

La comparación de los efectos adversos de ambos fármacos mostró diferencias importantes:

	<i>Anastrozol (%)</i>	<i>Tamoxifeno (%)</i>
Sofocos	34,3	39,7
Hemorragia vaginal	4,5	8,2
Cáncer endometrial	0,1	0,5
Tromboembolia venosa	2,1	3,5
Síntomas en las articulaciones	27,8	21,3
Fracturas	5,9	3,7

Los efectos ginecológicos adversos del estudio ATAC fueron menos frecuentes con anastrozol que con tamoxifeno⁴⁰⁸, e incluyeron incidencias menores de hemorragia y flujo vaginal, y también de pólipos, hiperplasia y cáncer endometriales. Como resultado, se cuadruplicaron las histerectomías en las mujeres tratadas con tamoxifeno. Hay que destacar que el cumplimiento del tratamiento fue mayor con el anastrozol.

Estudio BIG. El estudio BIG (Breast International Group) asignó 8 028 mujeres de forma aleatoria para recibir un tratamiento de 5 años con tamoxifeno o con letrozol, y sus resultados indicaron una mayor supervivencia sin enfermedad en el grupo asignado a este último^{409,410}.

Estudio ITA. El estudio ITA (Italian Tamoxifen-Anastrozole), en el que participaron 448 mujeres, comparó el uso continuo de tamoxifeno durante 5 años frente a un grupo que pasó al anastrozol después de 2 o 3 años de tamoxifeno⁴¹¹. La supervivencia sin enfermedad fue notablemente más alta en el grupo tratado con la secuencia de los dos fármacos.

Estudio IES. El estudio IES (Intergroup Exemestane Study), en el que participaron 4742 mujeres, comparó el uso continuo de tamoxifeno durante 5 años frente a un grupo secuencial que pasó a una dosis de 25 mg diarios de exemestano después de 2 o 3 años con tamoxifeno^{412,413}. El grupo del exemestano mostró una reducción del 32 % en el riesgo de recidiva, cáncer de mama contralateral o muerte, equivalente a un incremento del 4,7 % en la supervivencia sin enfermedad. El riesgo de cáncer de mama contralateral se redujo en un 56 %.

Estudio TEAM. El estudio TEAM (Tamoxifen Exemestane Adjuvant Multinational) asignó 9 775 mujeres, de forma aleatoria, para recibir un tratamiento con 25 mg/día de exemestano o con 20 mg/día de tamoxifeno⁴¹⁴. En el año 2004 se modificó, cuando las participantes que recibían tamoxifeno fueron asignadas a tratamientos con exemestano y se reclutaron 2 500 pacientes adicionales. Los resultados no se habían publicado aún en el año 2010.

Estudio MA.17. Después de 5 años de tratamiento con tamoxifeno, 5 187 mujeres fueron asignadas aleatoriamente para recibir 5 años de letrozol o placebo^{415,416}. El análisis indicó un aumento del 94,3 % en la supervivencia sin enfermedad con el uso de letrozol, mientras que la mejora en el grupo asignado al placebo fue sólo del 91,4 %. Este impacto se observó en las pacientes con y sin afectación ganglionar. En general, el grupo asignado al letrozol obtuvo una reducción del 39 % en el cáncer de mama primario contralateral, del 42 % en las recurrencias y del 38 % en las metástasis distales. Debido a estos beneficios, el estudio se desenmascaró y las pacientes tuvieron la opción de cambiar al placebo o al letrozol. Un análisis actualizado indicó que la supervivencia sin enfermedad había mejorado con el letrozol^{417,418}. Este estudio recopiló muchas más quejas de problemas en las articulaciones y sofocos con el fármaco que con el placebo, así como también un mayor número de fracturas y episodios cardiovasculares.

Los inhibidores de la aromatasa son más eficaces que el tamoxifeno para el tratamiento del cáncer de mama sensible a los estrógenos en las mujeres posmenopáusicas, ya sea en los estadios iniciales o metastásicos. Los tres inhibidores de la aromatasa tienen perfiles de efectos secundarios similares. El principal problema es el aumento del número de fracturas causado por la pérdida ósea asociada a las concentraciones extremadamente bajas de estrógenos (una reducción de casi el 99 %), un efecto que puede evitarse mediante el tratamiento con bisfosfonatos. Además de los sofocos, otros efectos secundarios importantes son las artralgias, la reducción de la función sexual y la mialgia⁴¹⁹. En comparación con el tamoxifeno, se observa menos estimulación endometrial, si existe alguna, y menos tromboembolias venosas. La experiencia anecdótica sugiere que la prevalencia de hemorragias retinianas entre las mujeres que utilizan anastrozol es mayor, presumiblemente a causa de la fragilidad vascular derivada de la depleción de estrógenos⁴²⁰.

Un análisis basado en decisiones utilizando un modelo informatizado sugirió que un resultado apenas superior se asocia más a la terapia secuencial (2,5 años de uso de tamoxifeno seguido por un inhibidor de la aromatasa) que al uso durante 5 años del inhibidor solamente. El incremento real fue sólo del 1 % al 2 %⁴²¹. Esta pequeña diferencia no fue respaldada por un estudio clínico de fase 3, secuela del estudio BIG, que comparó la monoterapia con letrozol contra el tratamiento secuencial con tamoxifeno-letrozol, que detectó una supervivencia general similar en ambos grupos de tratamiento⁴²².

La American Society of Clinical Oncology y la National Comprehensive Cancer Network establecen hoy en día las siguientes recomendaciones, basándose en los resultados de los estudios clínicos realizados^{417,423}:

- Las mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama hormonopositivo deben tratarse con un inhibidor de la aromatasa durante 5 años.
- Las mujeres premenopáusicas con cáncer de mama hormonopositivo deben tratarse con tamoxifeno durante 5 años y, si la paciente entra en la posmenopausia durante el tratamiento, con un inhibidor de la aromatasa durante 5 años más.
- Las opciones terapéuticas incluyen 5 años de tratamiento con un inhibidor de la aromatasa solo o un tratamiento secuencial que comprenda 2 a 3 años de tamoxifeno seguidos por 5 años con el inhibidor de la aromatasa.
- Los inhibidores de la aromatasa son adecuados para el tratamiento inicial de las mujeres con contraindicaciones para el tamoxifeno.

- En las mujeres posmenopáusicas con tumores que hiperexpresan HER-2, el tratamiento con un inhibidor de la aromatasa se ha asociado a tasas de respuesta más altas en comparación con el tamoxifeno. No existen pruebas contundentes, pero esto es algo que debe tenerse en cuenta.
- En las mujeres posmenopáusicas que completan 5 años de tratamiento con tamoxifeno debe considerarse el tratamiento con un inhibidor de la aromatasa durante 5 años más.
- No se dispone de suficientes pruebas que respalden el uso del tamoxifeno después de un tratamiento con un inhibidor de la aromatasa.

Un añadido importante y razonable a estas recomendaciones es promover los complementos adecuados de calcio y vitamina D, y considerar el tratamiento preventivo con bisfosfonatos para evitar la pérdida ósea y las fracturas. El tratamiento con ácido zoledrónico (4 mg por vía intravenosa cada 6 meses) aumentó la densidad ósea en las mujeres tratadas con letrozol, e *incluso mejoró las tasas de supervivencia sin enfermedad*^{424,425}. Se obtuvieron los mismos resultados en cuanto a densidad ósea con la administración de ibandronato, un bisfosfonato oral, una vez al mes⁴²⁶. ***La protección más eficaz contra la pérdida ósea y las fracturas se logra si el tratamiento con bisfosfonato se inicia junto con un inhibidor de la aromatasa***⁴²⁷. ***Los bifosfonatos parecen tener un efecto beneficioso independiente sobre la incidencia de cáncer de mama. En la Women's Health Initiative, las mujeres tratadas con bisfosfonato en forma oral presentaron una importante reducción, del 32 %, en la incidencia de cáncer de mama positivo para receptores estrogénicos***⁴²⁸. ***Un estudio de casos y controles realizado en Israel detectó una reducción del 29 % en el riesgo de cáncer de mama posmenopáusico con el uso de bisfosfonatos durante más de 1 año.***

Un metaanálisis de estudios aleatorios que comparó los inhibidores de la aromatasa con el tamoxifeno, para el tratamiento del cáncer de mama en estadio inicial, se concentró en los riesgos cardiovasculares⁴²⁹. El metaanálisis incluyó siete estudios aleatorios y un total de 19 818 pacientes. El riesgo relativo de episodios cardiovasculares adversos con los inhibidores de la aromatasa fue de 1,31 (IC = 1,07-1,60). La cantidad de pacientes necesaria para causar un efecto adverso en un paciente fue de 189. Con los inhibidores de la aromatasa se observó una reducción del 47 % en el riesgo de tromboembolias, RR = 0,53 (IC = 0,42-0,65).

El aumento de la patología cardiovascular refleja la ausencia de efectos beneficiosos del estrógeno en el perfil lipídico y en funciones epiteliales vasculares importantes, como la síntesis del óxido nítrico. El metaanálisis sugiere que este riesgo es relativamente bajo, pero el riesgo real no se conocerá hasta que los estudios en curso, que comparan los inhibidores de la aromatasa con el tratamiento placebo, se completen con los datos de seguimiento a largo plazo. Además, no es aconsejable considerar sólo uno de estos efectos secundarios de la insuficiencia estrogénica. El impacto total en cada paciente está determinado por los efectos acumulados en todos los tejidos sensibles al estrógeno. Los efectos sobre la función cognitiva y el riesgo de la enfermedad de Alzheimer son las dos cuestiones potencialmente más importantes. Se han realizado evaluaciones cognitivas en un subgrupo de mujeres participantes en el estudio IBIS de anastrozol para la prevención del cáncer de mama; no se observaron diferencias significativas entre el grupo de tratamiento y el de placebo; sin embargo, la duración del estudio fue de 2 años únicamente⁴³⁰. Otro estudio documentó un empeoramiento del aprendizaje verbal y visual en las mujeres tratadas con anastrozol, en comparación con las asignadas al tamoxifeno⁴³¹. Las mujeres holandesas que participaron en el estudio TEAM y fueron asignadas al tamoxifeno mostraron un rendimiento inferior que las pacientes de control en las pruebas de memoria verbal y función ejecutiva, mientras que no se observaron efectos adversos en las que recibieron exemestano después de 1 año⁴³². Es necesario un seguimiento continuo de las mujeres tratadas durante un período más prolongado para entender mejor el impacto de los inhibidores de la aromatasa sobre la función cognitiva.

Algunas preguntas importantes con respecto a los inhibidores de la aromatasa permanecen sin respuesta. No se ha establecido la duración óptima del tratamiento. En este momento, los de más de 5 años esperan aún los datos provistos por estudios clínicos apropiados. No se conoce con certeza la seguridad a largo plazo, y cabe preguntarse si un entorno hormonal relativamente alto en andrógenos y bajo en estrógenos puede producir consecuencias clínicas. Para sopesar los riesgos y beneficios, se necesitará esta información. De todos modos, el tratamiento con inhibidores de la aromatasa ha usurpado, justificadamente, el lugar del tamoxifeno como tratamiento complementario del cáncer de mama; el motivo es su mayor eficacia para bloquear farmacológicamente la biosíntesis de estrógenos, especialmente a nivel local, en lugar de interferir en la acción estrogénica.

Tamoxifeno, raloxifeno e inhibidores de la aromatasa para la prevención del cáncer de mama

Tamoxifeno

En 1992, un grupo de mujeres con riesgo más elevado de sufrir cáncer de mama participó en un estudio sobre la prevención de ese tipo de cáncer, que se inició en Estados Unidos. El estudio comparó dos grupos, uno tratado con placebo y otro que recibió 20 mg/día de tamoxifeno durante cinco años. A principios de 1998 (después de 4 años de seguimiento), el estudio fue desenmascarado porque se

detectó un 49 % menos de casos de cáncer de mama invasivo y un 50 % menos de casos no invasivos en la rama del estudio asignada al tratamiento con tamoxifeno²⁴⁰. Este resultado conllevó sus riesgos, ya que se detectó que el cáncer endometrial posmenopáusico había aumentado 2,4 veces, las embolias pulmonares 2,8 veces, la flebotrombosis 1,6 veces y las cataratas 1,6 veces.

Se han realizado cuatro estudios de prevención del tamoxifeno, aleatorizados y controlados por placebo. En el informe de seguimiento a los 7 años del estudio realizado en Estados Unidos, el riesgo de cáncer de mama fue de 0,57 (IC = 0,46-0,79), es decir, una reducción del 43 %, y no del 50 % citado en los resultados anteriores, y el riesgo de enfermedad localizada fue de 0,63 (IC = 0,45-0,89), una reducción del 37 %²⁴¹. El seguimiento del estudio nacional italiano demostró una reducción del 23 % en los cánceres positivos para receptores estrogénicos en el grupo de mujeres consideradas como de alto riesgo de cáncer⁴³³.

El estudio Royal Marsden de prevención del cáncer de mama con tamoxifeno, aleatorizado y con doble enmascaramiento, comenzó en 1986 y reclutó 2494 mujeres con antecedentes familiares en primer grado de cáncer de mama⁴³⁴. El grupo de tratamiento recibió 20 mg/día de tamoxifeno durante 8 años. A los 20 años (seguimiento medio de 13 años), se detectaron 139 cánceres de mama positivos para receptores estrogénicos, con una reducción del 39 % (RH = 0,61; IC = 0,43-0,86). El riesgo reducido sólo fue estadísticamente significativo después del período de tratamiento de 8 años.

El estudio IBIS (International Breast Cancer Intervention), también aleatorizado y con doble enmascaramiento, comenzó en 1992 y reclutó 7 145 mujeres; el período de tratamiento con 20 mg/día de tamoxifeno fue de 5 años⁴³⁵. Después de un seguimiento medio de 8 años, se detectó una reducción del 34 % en los casos de cáncer de mama positivo para receptores estrogénicos (RR = 0,66; IC = 0,50-0,87). El estudio IBIS determinó una reducción mayor durante el período de tratamiento, pero cuando el análisis se limitó a los tumores positivos para receptores estrogénicos, los resultados fueron similares a los del estudio Royal Marsden, y ambos determinaron un efecto mayor después del tratamiento. Las diferencias entre estos estudios responden a variaciones en los factores de riesgo de las poblaciones objetivo. El estudio estadounidense reclutó mujeres cuyo riesgo había sido asignado por el modelo de Gail, mientras que en el estudio internacional, las mujeres con menor riesgo eran las del estudio Royal Marsden, y las italianas no fueron evaluadas en cuanto al riesgo.

Varios epidemiólogos de Inglaterra, Italia y Australia revisaron los resultados combinados de los estudios de prevención del cáncer de mama con tamoxifeno y añadieron resultados actualizados⁴³⁶. Los datos combinados indican una reducción del 48 % en los tumores positivos para receptores estrogénicos y ningún efecto en la incidencia de los negativos para ese receptor. El riesgo relativo global de cáncer endometrial con tamoxifeno aumentó 2,4 veces, y el de episodios de tromboembolia venosa 1,9 veces. La duración del seguimiento y la cantidad de pacientes no permiten obtener datos con respecto a la mortalidad del cáncer de mama. El impacto del tratamiento con tamoxifeno durante 5 años en 1 000 mujeres con riesgo elevado debería producir una reducción del 18 % en la mortalidad a los 10 años del diagnóstico. Los expertos y las organizaciones especializadas en cáncer de mama están de acuerdo en que el tamoxifeno reduce la incidencia de tumores positivos para receptores estrogénicos en las mujeres de alto riesgo. En una evaluación de las mujeres que participaron en el estudio preventivo estadounidense, el tamoxifeno redujo la incidencia de cáncer de mama entre las portadoras de *BRCA2* pero no en las que portaban *BRCA1*, algo que tal vez refleje el hecho de que la mayoría de las portadoras de *BRCA2* presentan tumores positivos para receptores estrogénicos a diferencia de la prevalencia de tumores negativos para dicho receptor entre las portadoras de *BRCA1* (otro problema fue el escaso número de participantes, 8 con mutaciones *BRCA1* y 11 con mutaciones *BRCA2*)⁴³⁷.

Las pruebas existentes respaldan la acción reductora del tamoxifeno en el cáncer de mama positivo para receptores estrogénicos, pero al mismo tiempo implican que el tamoxifeno debe recomendarse como fármaco de prevención únicamente en las mujeres de riesgo muy elevado. Esta conclusión se basa en el grado de reducción de riesgo comparado con la incidencia de los efectos secundarios. El National Cancer Institute ha realizado una evaluación muy útil^{438,439}. Dado que los riesgos asociados al tamoxifeno (cáncer endometrial, ictus, embolia pulmonar y tromboembolia venosa profunda) aumentan con la edad, el equilibrio entre los riesgos y los beneficios indica que el tamoxifeno es mejor para las mujeres más jóvenes con alto riesgo de cáncer de mama (un mayor riesgo relativo de aproximadamente 1,7). Uno de los grupos de trabajo de la American Society of Clinical Oncology llegó a una conclusión similar⁴⁴⁰. Esto significa que sólo un número relativamente pequeño de la población de Estados Unidos cumple con los requisitos: un 5 % de las mujeres caucásicas y el 0,6 % de las mujeres de raza negra⁴³⁹.

Hay una inquietud que aún persiste. En todos los estudios de prevención, se ha detectado un ligero incremento en los cánceres negativos para receptores estrogénicos durante el período de seguimiento después del tratamiento. No se sabe con certeza si esto se debe a la exposición al tamoxifeno; sin embargo, en los estudios de evaluación del tamoxifeno para el cáncer de mama, las tasas de supervivencia y recidiva empeoraron con los tratamientos más prolongados, posiblemente a causa de la aparición de tumores resistentes al tamoxifeno.

En conclusión, la exposición al tamoxifeno durante un período de 5 a 8 años se asocia a una reducción aproximada del 30 % al 50 % en el cáncer de mama positivo para receptores estrogénicos durante al menos 15 años a partir de la finalización del tratamiento. Una estimación del impacto absoluto ofrece una perspectiva más clara de esta afirmación. La reducción absoluta de la incidencia *global* del

cáncer de mama después de 5 años se calcula en aproximadamente 1,1 %, y después de 10 años, en 1,7 %. Este pequeño impacto, combinado con la gravedad de algunos efectos secundarios, ha convertido al tratamiento con tamoxifeno en una opción poco atractiva.

Raloxifeno

El estudio MORE (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation), aleatorizado, con doble enmascaramiento y multicéntrico, se llevó a cabo en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis, en las que se documentó una reducción del 72 % en el cáncer de mama invasivo positivo para receptores estrogénicos después de 4 años, en comparación con las mujeres que recibieron un placebo⁴⁴¹. El estudio CORE (Continuing Outcomes Relevant to Evista) fue diseñado para medir el efecto de 4 años adicionales de raloxifeno (60 mg/día), a partir del cuarto año del estudio MORE⁴⁴². De las 7 705 participantes aleatorizadas inicialmente en el estudio MORE, 3 510 fueron seleccionadas para continuar con el tratamiento de raloxifeno (2 336 completaron el estudio CORE) y 1 703 continuaron con un placebo (en total, 1 106 completaron el estudio). Durante los 4 años que duró el estudio CORE, el tratamiento con raloxifeno se asoció a una reducción del 66 % (RH = 0,34; IC = 0,18-0,66) en los casos de cáncer de mama invasivo positivo para receptores estrogénicos dentro del grupo de tratamiento. No hubo diferencias en los tumores negativos para receptores estrogénicos. Durante el período completo de 8 años, la reducción de los casos con receptores estrogénicos alcanzó el 76 %, y no se detectaron diferencias en el número de fallecimientos entre los dos grupos.

El estudio STAR (Study of Tamoxifen and Raloxifene) reclutó 19 747 mujeres con riesgo más elevado de cáncer de mama en más de 500 centros de Estados Unidos, Canadá y Puerto Rico, que fueron asignadas aleatoriamente para recibir un tratamiento con 60 mg/día de raloxifeno o con 20 mg/día de tamoxifeno⁴⁴³. Los resultados documentados después de un período de tratamiento medio de casi 4 años fueron los siguientes⁴⁴³:

Raloxifeno (9 745 mujeres) Tamoxifeno (9 726 mujeres)

Cáncer de mama invasivo	167 casos	163 casos
Cáncer de mama <i>in situ</i>	81	57
Trombosis venosa profunda	65	87
Embolia pulmonar	35	54
Ictus	51	53
Fracturas	96	104
Cataratas	313	394
Cáncer uterino	23	36

La cantidad de neoplasias malignas de mama invasivas fue idéntica en ambos grupos. Se calculó que estos resultados equivalen a una reducción del 50 % aproximadamente (basándose en los resultados obtenidos previamente en la prueba de prevención con tamoxifeno)^{240,241}, pero al no haber una rama tratada con placebo, es imposible realizar una evaluación precisa. De ahí se deduce que el raloxifeno parece lograr la misma reducción que el tamoxifeno en los casos de cáncer de mama invasivo, con menos incremento en los casos de trombosis venosa, y tal vez ninguno en los casos de cataratas o cáncer de útero. Según los resultados, la «calidad de vida» fue la misma con ambos medicamentos.

Los índices de fracturas de cadera, muñeca y columna vertebral en el estudio STAR fueron similares en los dos grupos. Durante el seguimiento de 7 años del estudio sobre la prevención del cáncer de mama con tamoxifeno realizado en Estados Unidos, las fracturas causadas por osteoporosis se redujeron en un 32 %, con respecto al grupo que recibió el placebo, y se detectaron 11 fracturas de cadera, 13 de columna y 9 del radio menos que en ese grupo²⁴¹. No obstante, incluso después de 8 años de seguimiento del estudio de raloxifeno en el que participaron mujeres con osteoporosis, no se ha detectado ningún efecto del fármaco en fracturas no vertebrales⁴⁴⁴. El índice de fracturas similar entre el estudio STAR y los dos tratamientos probablemente refleja la incidencia de las fracturas vertebrales. Ni el tamoxifeno ni el raloxifeno pueden lograr la eficacia ampliamente demostrada de la hormonoterapia y el tratamiento con bisfosfonatos para prevenir todas las fracturas. La falta de efectos del raloxifeno en el riesgo de fracturas de cadera reduce su ventaja con respecto al tamoxifeno para la protección ósea.

El índice de ictus fue similar en las dos ramas de tratamiento del estudio STAR, y fue un 42 % más alta en el estudio de prevención con tamoxifeno (un resultado muy próximo, pero que no alcanza a ser estadísticamente significativo)²⁴¹. Este riesgo es igualmente importante para ambos fármacos.

Inhibidores de la aromatasa

Se están llevando a cabo algunos estudios de prevención con inhibidores de la aromatasa⁴⁴⁵. El IBIS (International Breast Cancer Intervention) compara el anastrozol con el placebo en 6 000 mujeres posmenopáusicas. El MAP3 (Mammary Prevention 3) compara el exemestano con el placebo en 4 560 mujeres posmenopáusicas. Se ha propuesto realizar un tercer estudio (STELLAR), que compare el letrozol con el raloxifeno. El estudio aleatorizado MAP1 evaluó el efecto del letrozol en la densidad mamaria, que no fue detectado después de un año de tratamiento⁴⁴⁶. El estudio francés Onco-03/LIBER está evaluando el uso de letrozol en las portadoras de la mutación *BRCA*.

Estos resultados nos llevan a recomendar la prevención con tamoxifeno (20 mg/día durante 5 años) o raloxifeno (60 mg/día durante 5 años) en las mujeres con diagnóstico de carcinoma de mama in situ, o que hayan presentado alguna hiperplasia atípica en una biopsia de mama (especialmente si tienen antecedentes familiares de cáncer de mama). Los criterios que determinan los antecedentes familiares importantes son: familiar de primer grado con cáncer de mama diagnosticado antes de los 50 años, o dos o más familiares (al menos, uno en primer grado) con cáncer de mama. En los casos que necesitan tratamiento preventivo, opinamos que no se dispone aún de respuestas definitivas, y antes de poder tomar una decisión con total conocimiento de causa serán necesarios los resultados del seguimiento a largo plazo de los estudios clínicos realizados. Las mujeres con alto riesgo de cáncer de mama que prefieren el tratamiento con tamoxifeno o raloxifeno deben contar con el apoyo necesario y la supervisión adecuada. El tratamiento con bisfosfonatos se recomienda para impedir la pérdida ósea y lograr el beneficio adicional de una reducción aún mayor del riesgo de cáncer de mama.

Síntomas vasomotores con el uso de tamoxifeno e inhibidores de la aromatasa en pacientes que sobreviven al cáncer de mama

El problema de los sofocos no debe subestimarse. Las mujeres tienen síntomas vasomotores a causa del tamoxifeno, el raloxifeno y los inhibidores de la aromatasa, y las que ya sufrían sonrojos a veces sienten sofocos más intensos. Se dispone de diversos tratamientos, que se analizan en el capítulo 18, en las secciones «Opciones terapéuticas para los sofocos» y «¿Debe una mujer con cáncer de mama previo utilizar hormonas posmenopáusicas?».

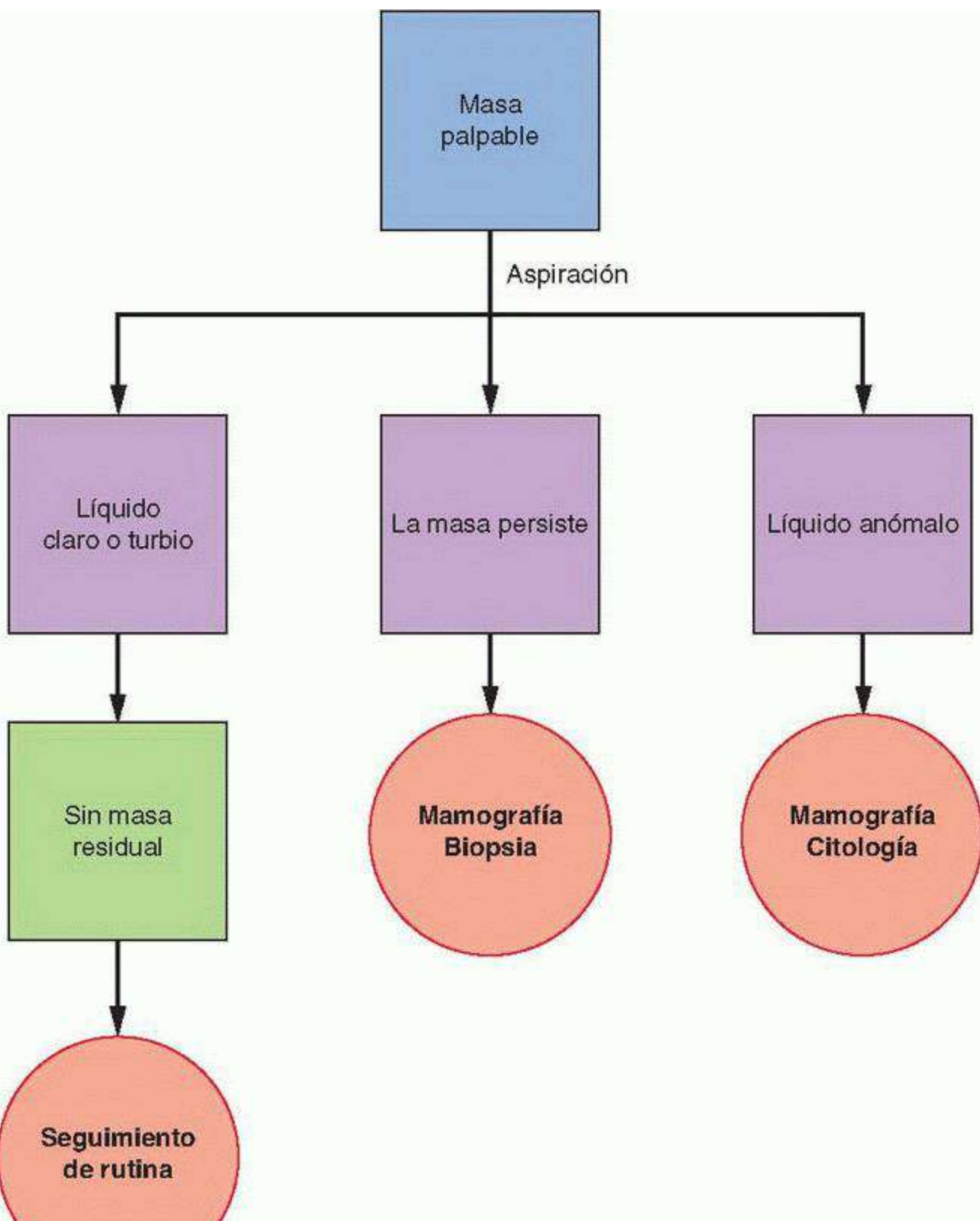
Los ISRS son la mejor opción después de un tratamiento hormonal. Es peor tratar de reducir la dosis a su concentración mínima eficaz debido a la incidencia, pequeña pero molesta, de la disminución de la libido. Además, la experiencia clínica indica que es mejor aumentar lentamente la dosis hasta alcanzar la recomendada y, del mismo modo, disminuir lentamente el tratamiento. Los ISRS son eficaces para los sofocos derivados del tamoxifeno y la hipoestrogenemia, eficacia que se mantiene en las mujeres con o sin cáncer de mama⁴⁴⁷. Una ventaja añadida de los ISRS radica en que los estudios clínicos también han indicado mejoras en los casos de depresión, ansiedad y sueño.

Existe una inquietud que podría tener importancia desde el punto de vista clínico. Las enzimas inhibidas por los ISRS convierten al tamoxifeno en un metabolito activo. La administración conjunta de paroxetina reduce las concentraciones plasmáticas del metabolito activo^{448,449}. El efecto asociado a la fluoxetina y la sertralina es más leve. En un estudio retrospectivo de cohortes, únicamente el uso de paroxetina durante el tratamiento con tamoxifeno se asoció a un riesgo más elevado de muerte a causa del cáncer de mama⁴⁵⁰. ***Se recomienda evitar el uso de paroxetina, fluoxetina y sertralina en las mujeres tratadas con tamoxifeno.***

Volver al principio

Punción y aspiración

La punción y aspiración de las masas de la mama debería formar parte de la práctica de todo especialista que trate a las mujeres⁴⁵¹. Se trata de una técnica sencilla. Se infiltra una pequeña cantidad de lidocaína en la piel (muchos médicos creen que no es necesario usar anestesia local). Se sujeta la lesión entre el pulgar y el índice de una mano y, con la otra mano, se introduce en la lesión una aguja de 22 G unida a una jeringa controlada con 3 dedos. La aspiración mostrará la presencia de líquido procedente de un quiste. Si la masa es sólida, la aguja deberá hacerse pasar al menos de dos a cuatro veces (incluso más si no se obtiene nada) a través de la lesión, aplicando succión continua con la jeringa. Se fuerza la salida del aire a través de la aguja en un portaobjetos de citología para su extensión y fijación. Puede usarse la tinción de Papanicolau habitual.



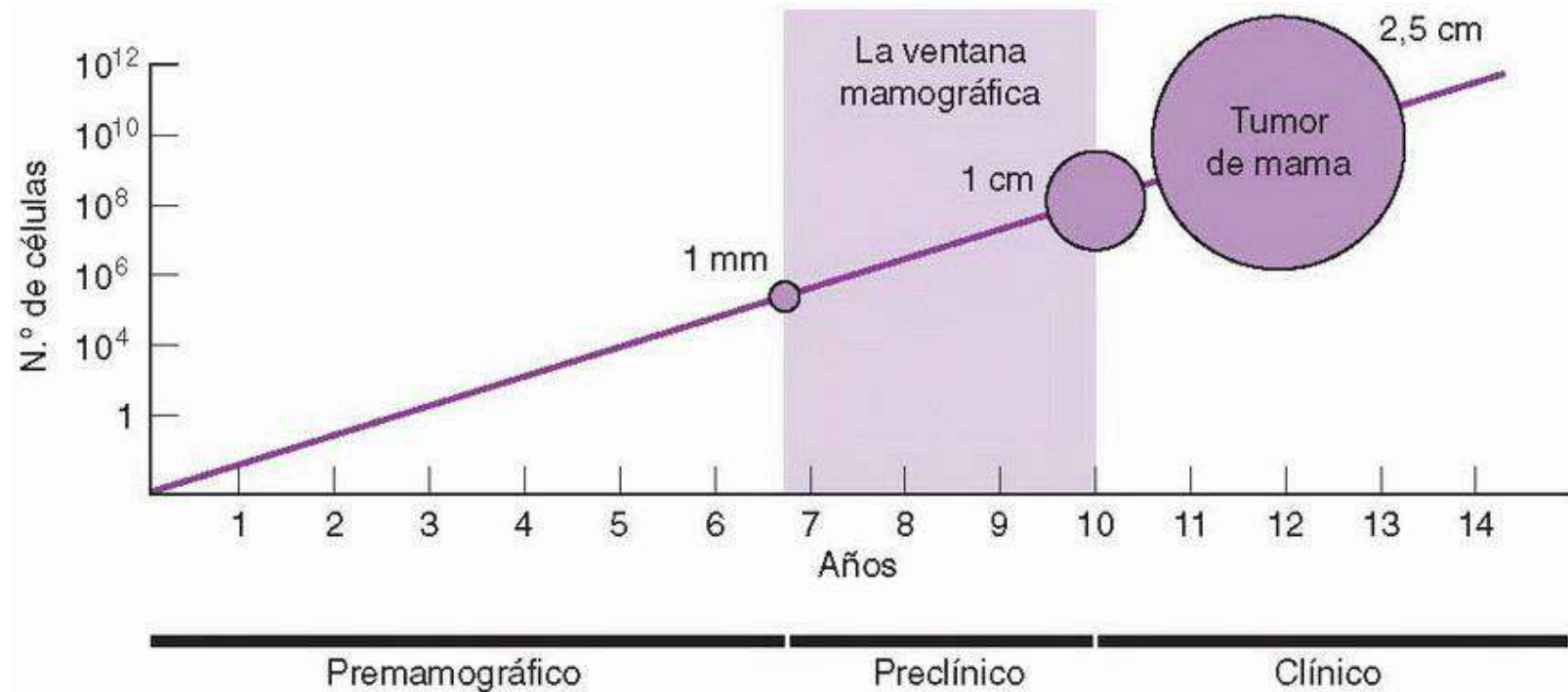
El procedimiento es muy rentable. Cuando en la aspiración se obtiene un líquido claro o turbio, gris verdoso o amarillo y la masa desaparece, el procedimiento es tanto diagnóstico como terapéutico. El líquido de otro tipo precisa una valoración citológica⁴⁵². Si no se obtiene material para la evaluación citológica o la masa persiste, será necesario efectuar una biopsia. La masa no debe haber reaparecido en la exploración de seguimiento un mes después de la biopsia. Los quistes localmente recidivantes deben extirparse quirúrgicamente y enviarse para diagnóstico histológico.

Volver al principio

Mamografía de cribado

La mamografía es una técnica para detectar un cáncer no palpable. Los avances técnicos han perfeccionado notablemente las imágenes

mamográficas y han reducido la dosis de radiación⁴⁵³. El tiempo que tarda el cáncer de mama en duplicar su tamaño es muy variable, pero en general, el tamaño de los tumores se duplica cada 100 días. Por lo tanto, una sola célula maligna tarda unos 10 años en convertirse en una masa clínicamente detectable de 1 cm, si bien en este mismo período un tumor de 1 cm ya ha experimentado 30 de las 40 duplicaciones de tamaño que, según los cálculos, se asocian a enfermedad mortal⁴⁵⁴. Además, el tamaño medio que tiene el tumor cuando se detecta (antes de la mamografía) es de 2,5 cm, un tamaño que se asocia a una incidencia de afectación linfática del 50 %. Los estudios de autoexploración de las mamas han sido decepcionantes por su incapacidad para mostrar algún efecto en el estadio del cáncer de mama y la mortalidad⁴⁵⁵. Para reducir la mortalidad causada por el cáncer de mama, debe utilizarse alguna técnica que detecte las neoplasias cuando todavía son pequeñas.



De Wertheimer y cols.⁴⁵⁴.
Herramientas de imágenes

La mamografía es el único método que detecta microcalcificaciones agrupadas. Estas calcificaciones miden menos de 1 mm de diámetro y con frecuencia se asocian a lesiones malignas. Más de cinco calcificaciones agrupadas se asocian a cáncer en el 25 % de los casos, y requieren una biopsia. Además de las microcalcificaciones, los siguientes resultados mamográficos suelen precisar evaluación quirúrgica: la aparición de una masa, las calcificaciones asociadas a una masa, una zona de deformación o de densidad asimétrica, una lesión estrellada. Un patrón de displasia en la mamografía implica un aumento del riesgo (2-3,5 veces por encima de lo normal) de cáncer de mama. La mamografía tiene un índice de resultados falsos negativos del 5-10 %. Esto significa que las masas son palpables, pero no visibles. La mamografía no puede ni debe sustituir a la exploración por la paciente y por el médico. La exploración de las mamas por un médico detecta tumores que se pasan por alto en la mamografía⁴⁵⁶. En el momento de la presentación, el cáncer suele ser una masa aislada, sólida, indolora (sólo el 10 % de las neoplasias malignas duele), dura, unilateral, irregular y fija. Toda masa debe biopsiarse, con independencia de la imagen mamográfica.

Eficacia de la mamografía

La mamografía reduce la mortalidad por el cáncer de mama. Los estudios clínicos indican una mayor supervivencia de las mujeres con tumores que se detectan en una mamografía de cribado; además, la detección precoz aumenta las opciones terapéuticas. En total, puede esperarse que la mamografía de cribado reduzca la mortalidad un 30 % en las mujeres asintomáticas mayores de 50 años^{457,458}.

El grupo de trabajo Preventive Services Task Force de Estados Unidos se manifestó, en el año 2009, en contra de la mamografía sistemática en las mujeres de 40 a 49 años, y a favor de ampliar a 2 años el intervalo entre los cribados en las mujeres de 50 a 74 años⁴⁵⁹. También aconsejó interrumpir las autoexploraciones mamarias. Las recomendaciones de los servicios de prevención de Estados Unidos representan el consenso de un grupo de médicos, académicos y epidemiólogos a partir de una revisión sistemática de los documentos publicados. Los distintos grupos de trabajo son a veces muy conservadores y se niegan a expresar juicios clínicos cuando las pruebas se consideran insuficientes, y se concentran en el impacto colectivo que incluye no sólo la evolución clínica, sino también el coste. No estamos de acuerdo con la recomendación de la Task Force sobre la mamografía de cribado por los motivos que se explican a continuación.

El 17 % de los casos de cáncer de mama se da en mujeres de 40-49 años, lo que supone un 10,5 % de todas las muertes por esta enfermedad⁴⁶⁰. El American Breast Cancer Detection Demonstration Project demostró que el cribado era tan eficaz para las mujeres de entre 40 y 50 años como para las mayores de 50⁴⁶¹. Este programa, organizado por la American Cancer Society y el National Cancer Institute se puso en marcha en 1973 en 28 centros estadounidenses, y en él participaron más de 280 000 mujeres. Pese a que este programa no fue un estudio de investigación organizado con un grupo de control, la enorme base de datos permite extraer muchas conclusiones valiosas. Entre 1977 y 1982, la elevada supervivencia (87 %) de las mujeres de entre 40 y 50 años, similar a la de las mujeres mayores de 50, verifica que el cribado fue igualmente eficaz en las mujeres más jóvenes. La supervivencia a los 5 años de las pacientes menores de 50 años fue del 77 % cuando el cáncer de mama se detectó mediante exploración, y del 95 % cuando se detectó por mamografía⁴⁶². En un ensayo aleatorizado de Gotemburgo, Suecia, realizado con mujeres de 39-49 años sometidas a mamografía de cribado cada 18 meses, se observó una reducción del 45 % en la mortalidad por cáncer de mama en un informe inicial, y una reducción del 31 % tras 13 años de seguimiento^{463,464}. Los metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados mostraron una reducción aproximada del 20 % en la mortalidad por cáncer de mama en las mujeres de 40-49 años a las que se ofreció la mamografía de cribado^{457,465,466}.

Las diferencias significativas en la mortalidad tardan más tiempo en aparecer en las mujeres de 40-49 años que en las mayores de 50 por dos motivos. Por una parte, los tumores crecen más deprisa en las mujeres más jóvenes y, por otra, es más complicado obtener una mamografía exacta debido a que la mama es más densa y glandular en las mujeres jóvenes, y más grasa en las mayores. Dado que la densidad de la mama cambia de forma gradual, el crecimiento rápido del tumor debe ser el factor más crítico.

Cuando se detecta el tumor en la mamografía, el estadio de la enfermedad y las expectativas de supervivencia son idénticos en las mujeres de 40-49 años y en las mayores de cincuenta⁴⁶⁷. No obstante, los tumores malignos que se detectan entre dos cribados se asocian a una menor supervivencia (a todas las edades). Por tanto, otra razón por la que ha sido difícil demostrar un efecto del cribado en el grupo de 40-49 años reside en que muchos de los tumores se detectan tarde (entre dos pruebas) a causa del intervalo entre las pruebas de detección, superior a un año. A su vez, esto refleja el crecimiento tumoral más rápido en las mujeres más jóvenes⁴⁶⁸. Debido a que en los estudios clínicos aleatorizados las pruebas de cribado de las mujeres jóvenes se han realizado con intervalos de 2 años como mínimo, no es sorprendente que hayan resultado menos eficaces para estos tumores de crecimiento rápido. Lo lógico sería realizar mamografías selectivas todos los años a las mujeres de 40-49 años^{469,470}. En un estudio clínico aleatorizado realizado en el Reino Unido sobre el cribado mamográfico anual a partir de los 40 años, se observó una reducción del 24 % del cáncer de mama en las mujeres sometidas al cribado⁴⁷¹.

Pueden esperarse ciertos problemas con el cribado extenso mediante mamografía. Las lesiones pequeñas e impalpables tienen menos del 5 % de posibilidades de ser malignas y, en total, sólo el 20-30 % de las muestras de biopsia contienen carcinoma. Alrededor del 10 % de las mamografías requiere una evaluación adicional, lo que significa que se realizará un número elevado de biopsias y mamografías (incluido el tratamiento de lesiones sin importancia clínica); esto implica costes para el sistema sanitario y costes para la persona en términos de estrés y ansiedad. Con todo, la mamografía es el arma más potente que podemos esgrimir en la batalla contra el cáncer de mama. La mamografía no sólo disminuye la mortalidad, sino que también reduce la morbilidad, ya que las lesiones más pequeñas necesitan menos cirugía radical. Y lo más importante, el número de procedimientos quirúrgicos innecesarios puede reducirse al mínimo si se combinan la exploración física y la mamografía con punción y aspiración⁴⁷². Con la denominada técnica triple (exploración, mamografía y, posiblemente, ecografía en las mujeres jóvenes, y punción con aspiración), la detección de un tumor maligno con al menos una de estas tres pruebas diagnósticas es muy fiable; puede evitarse la biopsia abierta⁴⁷³⁻⁴⁷⁵.

Es lógico preocuparse por el aumento del coste del cribado anual. Sin embargo, cuando se analizó este aumento del coste teniendo en cuenta la mayor eficacia de la detección de tumores precoces y comparando el cribado anual y cada dos años, se demostró que el efecto beneficioso global merece la pena, y es superior al coste y a los efectos beneficiosos de la prueba de Papanicolau como detección del cáncer cervicouterino^{476,477}.

Las mujeres de edad avanzada plantean un problema especial. Tienen menos probabilidades de que se les realice una mamografía de cribado, debido probablemente a las ideas falsas de las pacientes y a las creencias equivocadas del médico. La mamografía reduce la mortalidad y es rentable después de los 65 años⁴⁷⁸. El análisis de decisiones de los datos disponibles predice un claro efecto beneficioso para las mujeres mayores, y en un estudio retrospectivo se comprobó que la mamografía selectiva en mujeres mayores de 74 años es tan beneficiosa como en las más jóvenes^{479,480}. Debe recordarse a las mujeres de edad avanzada que el riesgo sigue aumentando con la edad.

Mamografía digital

La mamografía digital sustituye a la pantalla y la radiografía simple con un sistema de detección que convierte fotones de rayos X en carga eléctrica que, a continuación, se convierte en una imagen digital. Este método se realiza mejor en mujeres con mamas densas,

según los resultados de un estudio aleatorizado en el que el cribado digital y en placas proporcionó resultados similares en las mujeres de más de 50 años, pero la mamografía digital fue superior en las mujeres más jóvenes^{481,482}. La mamografía digital cuenta con importantes ventajas: acceso más fácil a las imágenes, almacenamiento de imágenes más eficaz, lectura asistida por ordenador y rápida transferencia de datos entre distintas localizaciones del hospital. Los estudios han señalado también menos índices de recuerdo gracias a la mejor calidad de las imágenes y la presencia de menos artefactos.

Ecografía añadida a la mamografía

A fin de validar el rendimiento del cribado mediante ecografía y mamografía entre las mujeres con mamas densas y riesgo elevado de cáncer de mama, se diseñó un estudio prospectivo, aleatorizado y multicéntrico⁴⁸³, que se conoce como 6666 ACRIN (American College of Radiology Imaging Network). Cada paciente se sometió a mamografías y ecografías en una secuencia aleatoria. Se diagnosticaron 40 casos de cáncer, 12 de ellos con ecografía únicamente, 12 con mamografía únicamente, 8 sospechosos con ambas técnicas y 8 con exámenes negativos. Al añadir la ecografía, se obtuvieron 4,2 tumores malignos adicionales por cada 1 000 mujeres de alto riesgo. La tasa de resultados falsos positivos de la mamografía fue del 4,4 %, la de la ecografía del 8,1 % y la de ambos procedimientos combinados del 10,4 %. Esto indica que al añadir la ecografía al cribado mamográfico entre las mujeres de alto riesgo con mamas densas, se mejoró la sensibilidad del control, pero también aumentó la tasa de resultados falsos positivos. La mortalidad por cáncer de mama no fue un punto de evaluación en este estudio, pero el hecho de que los casos de cáncer detectados por la ecografía son generalmente asintomáticos, sin afectación ganglionar axilar y no detectables por mamografía debiera conllevar una mortalidad más baja.

El cribado mediante ecografía permite detectar el cáncer que no se observa con la mamografía, y su resultado no está afectado por el tejido mamario denso. Añadir la ecografía al programa de cribado parecer ser el paso adecuado en el futuro, aunque su impacto en la reducción de la mortalidad no se haya medido aún en un gran estudio. En los estudios monocéntricos de cribado ecográfico publicados, sólo la ecografía detectó los cánceres con tumores pequeños y en sus estadios iniciales. Un estudio multicéntrico realizado en Italia indicó que la ecografía había detectado 29 neoplasias malignas en 6 449 mujeres con mamas densas y mamografías negativas⁴⁸⁴. A pesar de ello, la mayoría de las clínicas no ofrecen detección selectiva mediante ecografía porque carecen de personal calificado y protocolos normalizados. El problema con todos los métodos de detección selectiva es la importante tasa de resultados falsos positivos que producen. En el estudio realizado en Estados Unidos, el 91,4 % de los hallazgos ecográficos sospechosos fueron benignos⁴⁸³. El valor predictivo positivo de la ecografía fue sólo del 8,6 %, y el de la mamografía fue sólo del 14,7 %. No hay que olvidar que la ecografía tiende a encontrar tumores en sus estadios más tempranos. La pregunta esencial es cuántos resultados falsos positivos justifican la ganancia en diagnósticos adicionales de cáncer. En ese estudio, la ganancia fue un 29 % más (el número de neoplasias malignas detectadas únicamente por ecografía). En las mujeres con riesgos elevados, este valor parece justificarlo. ***Las mujeres de alto riesgo probablemente temen más un diagnóstico tardío de cáncer de mama que un resultado falso positivo.***

Resonancia magnética más mamografía

La resonancia magnética (RM) es la técnica más sensible, aunque muy costosa, y requiere la inyección intravenosa de un medio de contraste, que no siempre es bien tolerado por los pacientes. La ecografía tiene la ventaja de ser menos costosa, fácilmente tolerable y estar ampliamente disponible. De ahí que la combinación de ecografía y mamografía sea, aparentemente, la mejor opción para las mujeres que tienen riesgos intermedios. La ecografía tiene el inconveniente de no detectar el carcinoma ductal *in situ*, que sí detectan la mamografía y la RM.

La combinación de RM y mamografía logra una sensibilidad muy alta, y es lo que se recomienda ahora para las mujeres con riesgo elevado de cáncer de mama, especialmente las más jóvenes⁴⁸⁵⁻⁴⁸⁷.

La RM es más sensible para el diagnóstico de carcinoma ductal *in situ* de mama⁴⁸⁸. El carcinoma ductal *in situ* es el precursor de un cáncer de mama invasivo, con progresión más frecuente y más rápida cuando el estadio de las lesiones *in situ* es más elevado, por lo que la enfermedad invasiva subsiguiente es también de mayor grado y tiene peor pronóstico. El diagnóstico de un carcinoma ductal *in situ* de mayor grado es, por lo tanto, muy deseable. La mamografía ha contribuido a que el diagnóstico del carcinoma ductal *in situ* pase de un 2 % de los tumores malignos de mama en 1980 a un 20 % en la actualidad. Los estudios anteriores concluyeron que la RM no era mejor que la mamografía, en algunos casos incluso era peor, para diagnosticar el carcinoma ductal *in situ*. Sin embargo, se ha sabido luego que los criterios de diagnóstico difieren con las dos técnicas, ya que incorporan no sólo la morfología, sino también la optimización cinética con un medio de contraste durante la RM. Esta última detecta lesiones sin microcalcificaciones (un grupo distinto de tumores), mientras que la mamografía detecta casos de carcinoma ductal *in situ* con microcalcificaciones causadas por la necrosis.

La sensibilidad de la mamografía, sea con película o digital, para el diagnóstico del carcinoma ductal *in situ* (determinado por el tamaño de las microcalcificaciones) es limitada. Tal vez el mensaje importante es que la RM es mejor para la detección de carcinomas ductales *in situ* de alto grado asociados a los pronósticos más pesimistas, gracias a la contribución de la mejora proporcionada por el medio de

contraste. Los tejidos con lesiones más avanzadas tienen mayor permeabilidad capilar y presentan un aumento en la microvasculatura, que explica dicha mejora con el medio de contraste.

La disponibilidad de la RM para el cribado de la población general está actualmente limitada por la insuficiente cantidad de radiólogos con el nivel de experiencia necesaria, pero existe un número cada vez mayor de centros especializados con la experiencia y la tecnología suficientes para realizar RM con precisión. El uso completo de la RM para detectar el cáncer de mama en su estadio inicial está a la espera de los resultados de un gran estudio multicéntrico, aunque ahora esté obviamente indicado.

El protocolo final para el uso de las tres modalidades, mamografía, ecografía y RM, a fin de lograr el mejor cribado posible, también supone tener en cuenta los costes. El coste total es un resumen complejo de la tecnología, el tiempo empleado, el aumento de la ansiedad y la incomodidad de la paciente, y el gasto de pruebas adicionales a causa de resultados falsos positivos. Sin embargo, las pruebas actuales parecen suficientes para justificar la decisión individual y recomendar algo más que la técnica exclusiva de la mamografía para pacientes de alto riesgo (definidas como una combinación de factores que triplica el riesgo), especialmente en las mujeres con mamas densas. Hasta la fecha, más del 90 % de los tumores malignos detectados únicamente con ecografía se encontraron en mujeres con mamas densas.

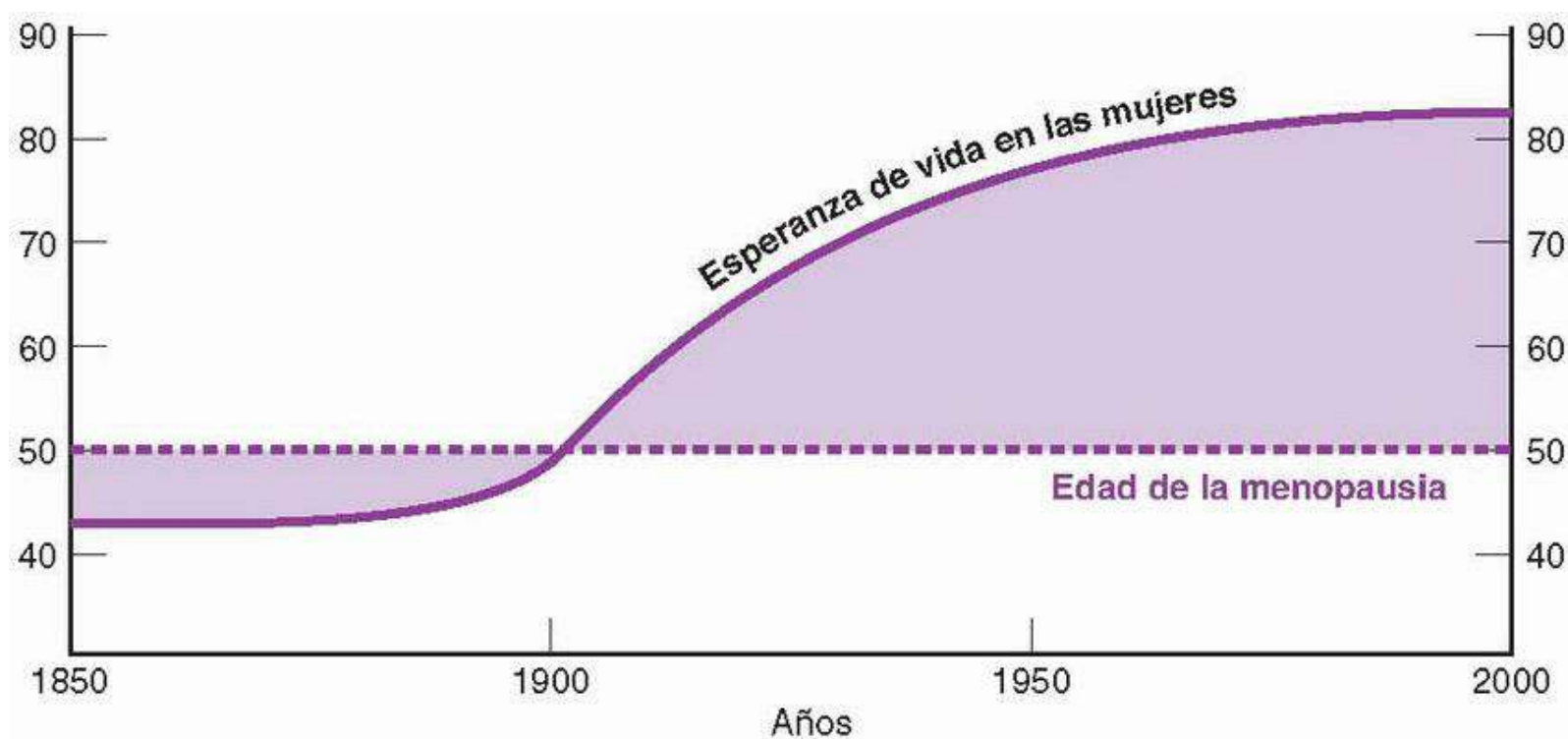
Debe considerarse siempre que cada mujer está en situación de riesgo. Los profesionales sanitarios que interactúan con las mujeres tienen la oportunidad de iniciar un programa agresivo de prevención de la salud. El factor más importante por el que la mujer no se somete a un cribado periódico es la ausencia de una firme recomendación por parte de su médico. Le instamos a seguir estas pautas:

Cribado del cáncer de mama

- Todas las mujeres deben aprender a realizarse una autoexploración mamaria antes de los 20 años de edad. Dados los cambios sistemáticos en respuesta a la secuencia hormonal del ciclo menstrual normal, la exploración es más eficaz durante la fase folicular del ciclo y debe realizarse mensualmente.
- Todas las mujeres mayores de 35 años deben realizarse anualmente una exploración mamaria.
- Las mujeres con una familiar en primer grado con cáncer de mama premenopáusico deben comenzar con sus mamografías anuales 5 años antes de la edad en que su familiar fue diagnosticada.
- Todas las mujeres mayores de 39 años deben someterse a una mamografía anual.
- La mamografía digital es preferible para las mujeres con mamas densas.
- Es aconsejable añadir la ecografía a la mamografía en las mujeres que utilicen hormonas y presenten una mayor densidad mamaria que persiste a pesar de un período corto sin tratamiento hormonal.
- La RM debe añadirse a la mamografía en los casos de mujeres con riesgo elevado de sufrir cáncer de mama (definido como una combinación de factores que triplica el aumento del riesgo), especialmente si son jóvenes. Las mujeres identificadas de alto riesgo, especialmente si tienen mutaciones hereditarias, deben someterse a una exploración mamaria cada 6 meses y a una mamografía y una RM una vez al año a partir de los 25 años de edad. La evaluación clínica cada 6 meses está indicada porque los tumores relacionados con la mutación **BRCA1** han demostrado ser los que más rápido crecen. Hay quienes opinan que el examen ecográfico cada 6 meses es un procedimiento adicional útil y rentable para detectar los tumores de crecimiento rápido⁴⁸⁹. Las mujeres que optan por una mastectomía preventiva deben recibir apoyo. Se recomienda realizar exploraciones ginecológicas, mediciones de las concentraciones séricas de CA-125 y ecografías transvaginales con Doppler color cada 12 meses a las mujeres menores de 40 años, aunque no se ha demostrado que este método de cribado detecte tumores ováricos lo suficientemente pronto como para mejorar el pronóstico. Una vez superada la edad fértil, preferiblemente antes de los 35 años y ciertamente ya a los 40, se recomienda una salpingoovariectomía e histerectomía de forma preventiva.

Todas las referencias están disponibles en: <http://www.lwwes.com/fritzandsperoff>

Volver al principio



Herramientas de imágenes

A lo largo de la historia escrita, se han atribuido múltiples enfermedades físicas y mentales a la menopausia. Aunque los autores médicos a menudo redactaban con un estilo colorista en el pasado, lamentablemente también eran menos exactos, sin el «estorbo» de la información y los datos científicos. Un buen ejemplo del pensamiento inexacto y estereotípico promulgado durante años es el siguiente, escrito en 1887²:

Los ovarios, después de muchos años de servicio, no tienen la posibilidad de jubilarse a una edad avanzada digna, sino que se irritan y transmiten esta irritación a los ganglios abdominales, que a su vez la transmiten al cerebro, lo que ocasiona trastornos en el tejido cerebral que se manifiestan con nerviosismo extremo o un brote de locura real.

La idea de que los trastornos de conducta guardan relación con manifestaciones del aparato reproductor femenino es una creencia antigua que ha persistido hasta la época contemporánea. Esta idea relativa a la menopausia no resulta totalmente ilógica; existen motivos para relacionar la mediana edad con experiencias negativas. Los acontecimientos que vienen a la mente son impresionantes: aparición de una enfermedad o discapacidad importante (e incluso de la muerte) en un cónyuge, familiar o amigo, jubilación laboral, inseguridad económica, necesidad de prestar asistencia a padres y parientes ancianos, y separación de los hijos. Por tanto, no resulta sorprendente que un fenómeno de la madurez, la menopausia, comparta esta perspectiva negativa.

El estudio científico de todos los aspectos de la menstruación se ha visto dificultado por la influencia abrumadora de las creencias y tradiciones sociales y culturales. Con frecuencia se han atribuido erróneamente a la menopausia problemas derivados de acontecimientos vitales. No obstante, algunos datos (en especial, datos longitudinales comunitarios más fiables) revelan ahora que el incremento de la mayoría de los síntomas y problemas en las mujeres de mediana edad refleja circunstancias sociales y personales, no los fenómenos endocrinos de la menopausia³⁻¹². La variabilidad de las reacciones menopáusicas hace que el diseño transversal de los estudios sea especialmente inadecuado. Los estudios longitudinales están definiendo actualmente lo que es normal y las variaciones en torno a la normalidad.

El Massachusetts Women's Health Study, un estudio prospectivo, longitudinal, extenso y exhaustivo realizado en mujeres de mediana edad, aporta un argumento convincente en cuanto a que la menopausia no es una experiencia negativa ni debe ser considerada como tal por la inmensa mayoría de las mujeres^{4,13}. Estas mujeres (al igual que las de otros estudios longitudinales) percibieron que el cese de la menstruación careció prácticamente de repercusión sobre la salud física y mental posterior. Esto se tradujo en que las mujeres expresaran sentimientos positivos o neutros acerca de la menopausia. Una excepción fue el grupo con menopausia quirúrgica, aunque existen buenas razones para creer que los motivos de la intervención quirúrgica fueron más importantes que el cese de la menstruación.

Las variaciones de la función menstrual no son símbolos de un «cambio» ominoso. Existen buenos motivos fisiológicos para el cambio de la función menstrual y el conocimiento de la fisiología hará mucho por reforzar una actitud normal saludable. La actitud y las expectativas acerca de la menopausia son muy importantes. Las mujeres que han sido usuarias frecuentes de los servicios de salud y que prevén tener dificultades realmente experimentan mayores síntomas y grados de depresión^{5,9,10}. Los síntomas notificados guardan relación con numerosas variables de sus vidas, y el cambio hormonal de la menopausia no puede considerarse responsable de los problemas psicosociales y del modo de vida frecuentes que experimentamos todos nosotros. Es importante resaltar la normalidad de este fenómeno fisiológico. Las mujeres menopáusicas no sufren una enfermedad (más concretamente, una enfermedad por carencia hormonal), y la hormonoterapia posmenopáusica debe considerarse un tratamiento sintomático específico a corto plazo y farmacología preventiva a largo plazo.

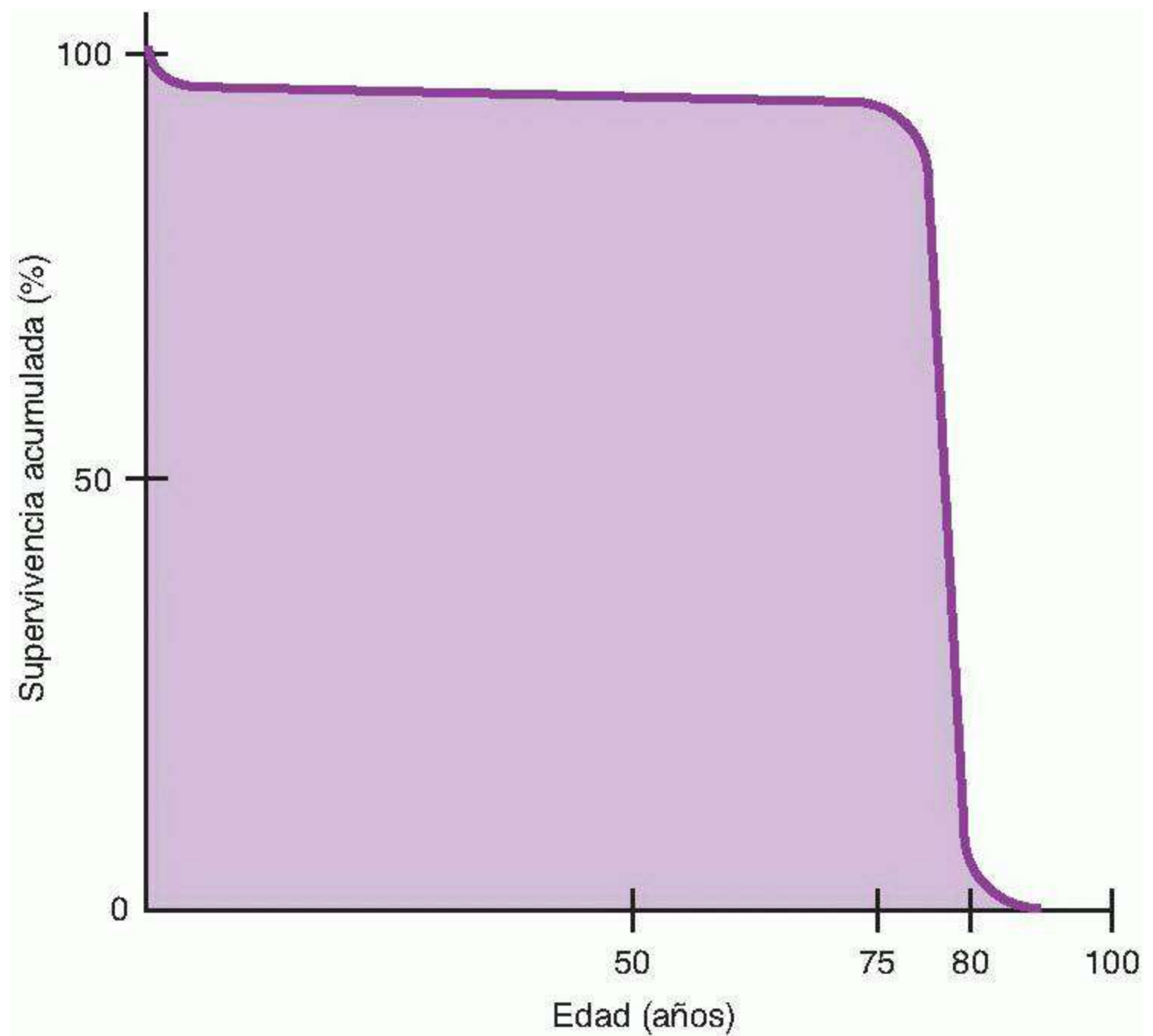
Ya no puede sostenerse que los médicos han tenido un punto de vista sesgado (negativo), dado que la mayoría de las mujeres, que se encuentran sanas y felices, no tratan de ponerse en contacto con ellos^{14,15}. Por consiguiente, no sólo es importante que los médicos estén familiarizados con los hechos relacionados con la menopausia, sino también que tengan una actitud y una filosofía apropiadas con respecto a este período de la vida. La intervención médica en este momento de la vida debe considerarse una oportunidad para ofrecer y reforzar un programa de asistencia sanitaria preventiva. Los aspectos de la asistencia sanitaria preventiva de la población femenina son familiares. Entre ellos figuran planificación familiar, abandono del tabaquismo, control del peso corporal y consumo de alcohol, prevención de enfermedades cardiovasculares y osteoporosis, mantenimiento del bienestar mental (incluida la sexualidad), cribado de cánceres y tratamiento de problemas urológicos.

Crecimiento de la población anciana

Estamos asistiendo a un fenómeno relativamente nuevo: se puede esperar llegar a viejo. Estamos a punto de convertirnos en una sociedad rectangular. Es decir, una sociedad en la que prácticamente todos sus individuos sobreviven hasta una edad avanzada y fallecen después de una manera bastante repentina en un intervalo estrecho de edades centrado alrededor de los 85 años.

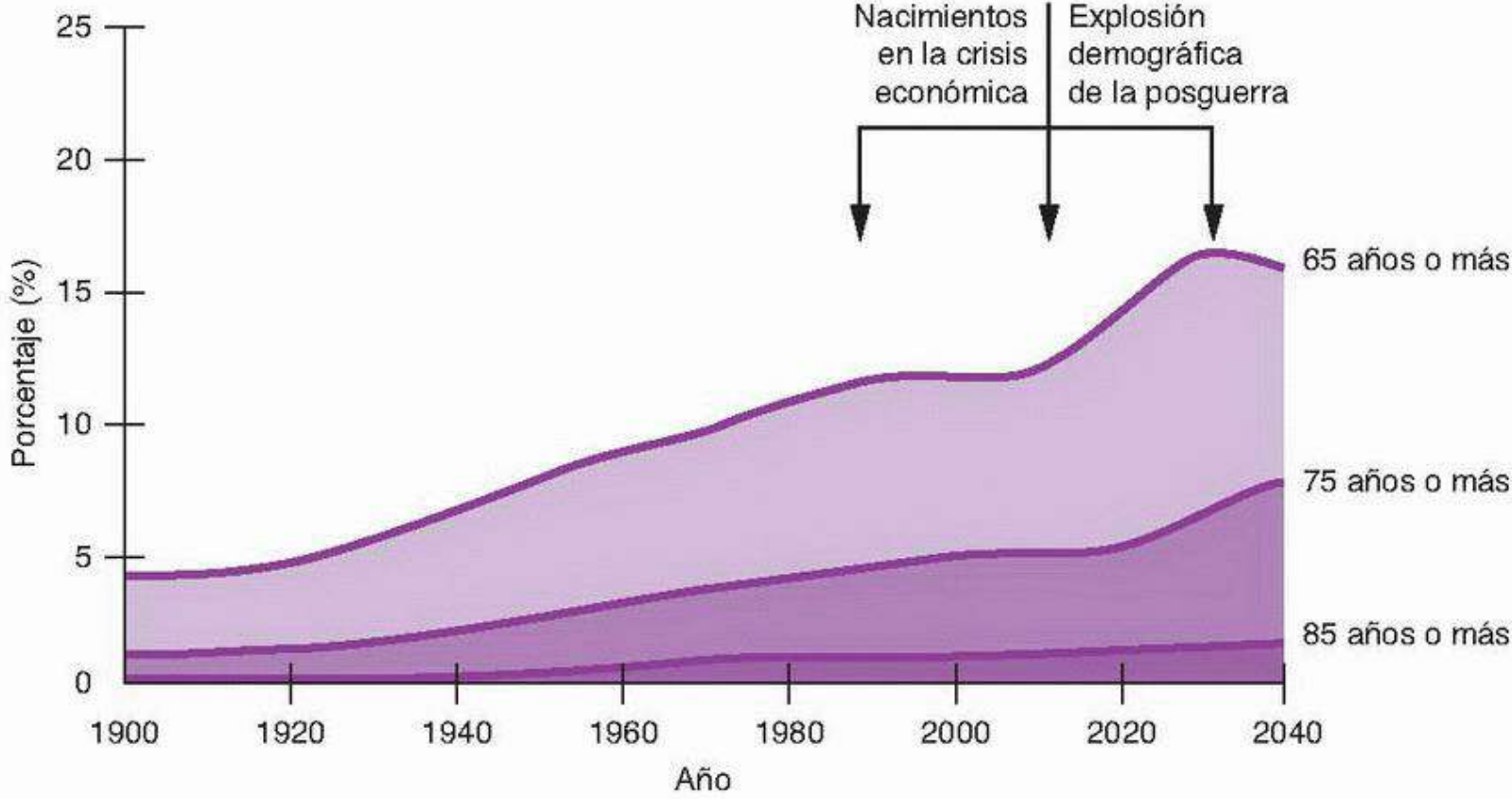
En el año 1000 a.C., la esperanza de vida era de tan sólo 18 años. En torno al año 100 a.C., la época de Julio César, había alcanzado los 25 años. En 1900, la esperanza de vida aún seguía siendo únicamente de 49 años en Estados Unidos. En 2005, la esperanza de vida media fue de 80,7 años en las mujeres y 75,4 en los hombres¹⁶. Hoy en día, una vez alcanzados los 65 años, los hombres pueden esperar llegar hasta los 82,2 años y las mujeres hasta los 85 años¹⁷. Se puede prever que, finalmente, unos dos tercios de la población vivirán 85 años o más, y que por encima del 90 % vivirá más de 65 años; ésta sería la sociedad rectangular prácticamente perfecta^{18,19}. En la actualidad, Suecia y Suiza están muy cerca de esta composición demográfica.

Una buena definición general de ancianidad es una edad de 65 años o más, aunque no es hasta los 75 años cuando una proporción importante de personas ancianas muestra el deterioro y los problemas característicos. Hoy día, la población anciana es la que más contribuye a las enfermedades y necesidades humanas en Estados Unidos. Existen más ancianos (con sus mayores necesidades) que nunca²¹. En 1900, había alrededor de 3 millones de estadounidenses de 65 años o más (cerca del 4 % de la población total), mientras que en el año 2000 suponían unos 35 millones (en torno al 12 % de la población total). Hacia el año 2030, la población anciana de Estados Unidos será de unos 70 millones, y aproximadamente uno de cada cinco estadounidenses será anciano²¹. La población anciana del mundo hará más que duplicarse entre 1998 y 2025, aumentando de 264 millones en el 2009 a 416 millones en el 2050²². El envejecimiento de la población tiene que añadirse al crecimiento de la población como problemas sociales muy importantes.



De Fries & Crapo²⁰.
Herramientas de imágenes

Dos fenómenos modernos han influido en el ritmo de cambio. El primero fue la explosión demográfica que tuvo lugar tras la Segunda Guerra Mundial (1946-1964), y que aplazó temporalmente el envejecimiento de la población, pero que ahora está provocando un envejecimiento más rápido de la población general. La segunda influencia más importante ha sido la disminución moderna de la mortalidad en la ancianidad. El éxito a la hora de postergar la muerte ha aumentado el segmento superior del perfil demográfico. En 2050, las naciones desarrolladas actuales serán sociedades rectangulares. China albergará, en el año 2050, más personas mayores de 65 años que el número de personas de todas las edades que viven actualmente en Estados Unidos.

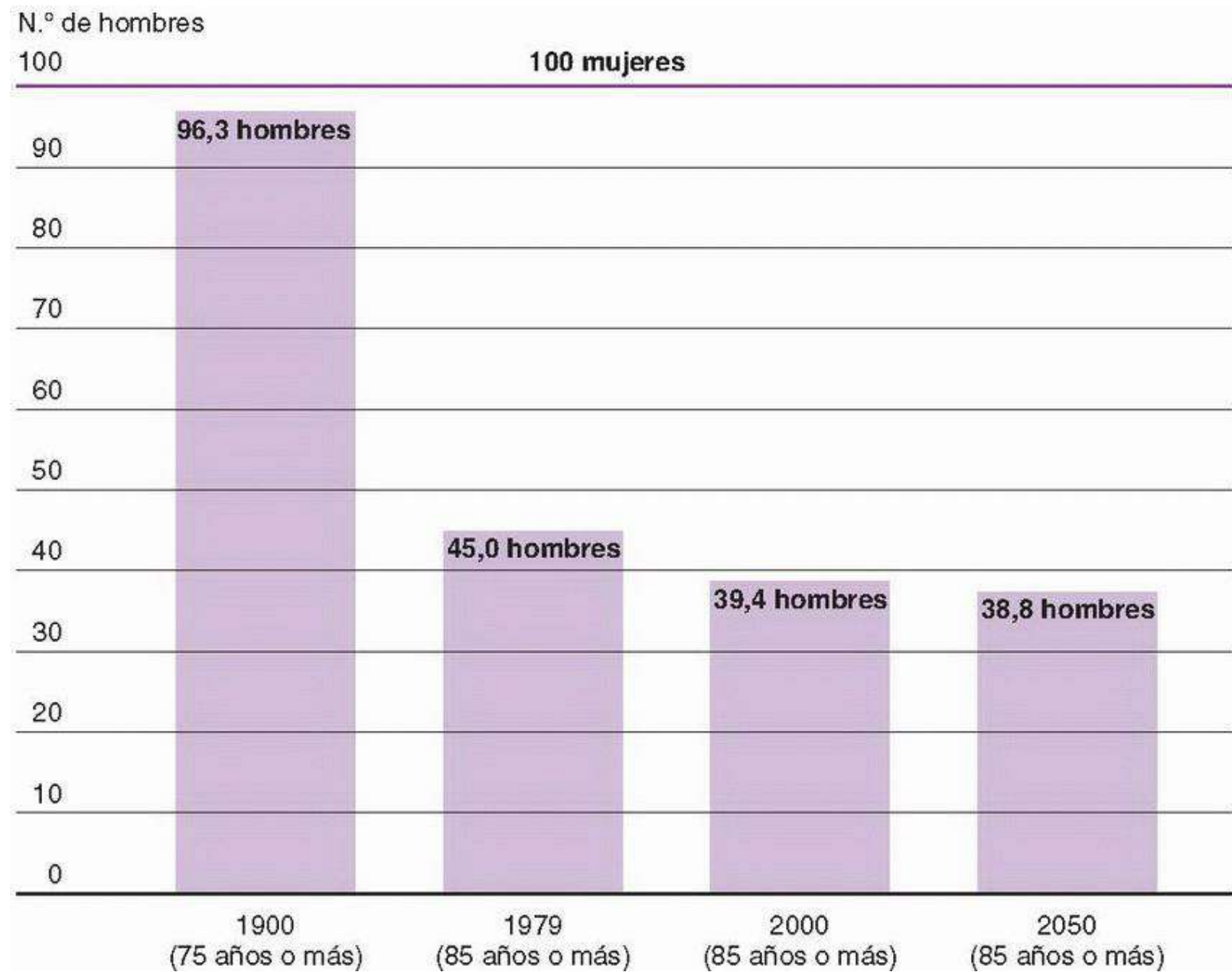


Ancianos en la población de Estados Unidos (%)
Herramientas de imágenes

	<i>Nacimientos</i>	<i>Muertes</i>	<i>Crecimiento</i>
Año	140 773 000	51 315 000	89 458 000
Mes	11 731 080	4 276 250	7 454 834
Semana	2 707 173	140 589	245 090
Hora	16 070	5 858	10 212
Minuto	268	96	170
Segundo	4,5	1,6	2,8

Esta evolución se produce a escala mundial y no se limita a las sociedades de consumo²³. La población del planeta seguirá creciendo hasta el año 2100 o 2150, momento en que se prevé una estabilización en torno a los 11 000 millones. Después de 2020, todo este crecimiento tendrá lugar en los países en vías de desarrollo. En el año 2000, los países más pobres (localizados en África y Asia) representaron el 87 % de la población mundial. En la mayoría de las naciones en vías de desarrollo, las complicaciones asociadas al embarazo, aborto y parto suponen la primera o segunda causa de muerte más frecuente, y prácticamente la mitad de todas las muertes tienen lugar en niños menores de 5 años. La limitación del tamaño familiar a dos hijos recortaría el número anual de muertes maternas en un 50 %, así como la mortalidad neonatal e infantil en un 50 %²⁴. Así pues, es fundamental centrar la atención en el control de la población, aunque la reducción en la fecundidad aumentará el envejecimiento de la población. En 1950, sólo el 40 % de las personas de 60 años y mayores vivía en países desarrollados. Hacia el 2050, aproximadamente un 80 % vivirá en aquellos países, mientras se espera

que la fecundidad en las regiones desarrolladas pase de 2,73 niños por mujer en el período 2005-2010 a 2,05 hacia el 2050²².



Hombres por cada 100 mujeres en Estados Unidos²⁵

Herramientas de imágenes

En 1900, los hombres mayores de 65 años superaban en número a las mujeres de Estados Unidos en una proporción de 102 a 100. Actualmente, sólo hay 70 hombres por cada 100 mujeres por encima de los 65 años²⁵. A los 85 años de edad, sólo siguen vivos 39 hombres por cada 100 mujeres. Prácticamente el 90 % de las mujeres estadounidenses de raza blanca puede esperar vivir hasta los 70 años. Los datos estadísticos vitales indican que esta diferencia entre sexos es semejante en las poblaciones negra y blanca de Estados Unidos²⁶. Alrededor del 55 % de las mujeres, pero sólo el 35 % de los hombres, vive lo suficiente para celebrar su 85 cumpleaños²⁷. Una de cada 5 600 personas puede esperar vivir 100 años²⁵.

Las 15 causas principales de muerte en Estados Unidos en el 2006 eran las siguientes¹⁶:

1. Cardiopatías — 26 %.
2. Neoplasias malignas — 23 %.
3. Enfermedades cerebrovasculares — 5,7 %.

4. Enfermedades crónicas de las vías respiratorias inferiores.

5. Accidentes.

6. Enfermedad de Alzheimer.

7. Diabetes mellitus.

8. Gripe y neumonía.

9. Nefropatías.

10. Septicemia.

11. Suicidios.

12. Hepatopatías.

13. Enfermedades hipertensivas.

14. Enfermedad de Parkinson.

15. Homicidios.

Los hombres y las mujeres alcanzan la ancianidad con diferentes perspectivas sobre ella, una diferencia entre sexos que (puede decirse) obedece en una parte importante a las diferencias inducidas por las hormonas sexuales en el perfil de colesterol-lipoproteínas y otros factores cardiovasculares y, por tanto, a la mayor incidencia de aterosclerosis y muerte más precoz en la población masculina. Desde el punto de vista de la salud pública, el efecto máximo sobre la diferencia sexual en la mortalidad se obtendría concentrándose en las modificaciones del modo de vida diseñadas para disminuir la aterosclerosis: alimentación baja en colesterol, no fumar, peso corporal óptimo y ejercicio activo. La mortalidad es mayor en los hombres en todas las edades. La cardiopatía coronaria explica el 40 % de la diferencia de mortalidad entre hombres y mujeres. Otro tercio se debe a cáncer de pulmón, enfisema, cirrosis, accidentes y suicidios. Es interesante destacar que, en nuestra sociedad, la diferencia de mortalidad entre ambos sexos representa en gran medida una diferencia en el modo de vida. El tabaquismo, el consumo de alcohol, el comportamiento propenso a la enfermedad coronaria y los accidentes explican la mayor parte de la mortalidad masculina superior por encima de los 65 años. Se ha calculado que quizá dos tercios de la diferencia obedezcan exclusivamente al tabaquismo. No obstante, debe recalarse que esto es consecuencia de una mayor prevalencia del tabaquismo en la población masculina. Las mujeres con pautas de tabaquismo semejantes a las de los hombres presentan un incremento equiparable del riesgo de morbimortalidad²⁸.

<i>Edad</i>	<i>1990</i>	<i>2000</i>	<i>2010</i>	<i>2020</i>
55-64	10,8 mill. (8,6 %)	12,1 mill. (9,0 %)	17,1 mill. (12,1 %)	19,3 mill. (12,9 %)

65-74	10,1	(8,1 %)	9,8	(7,3 %)	11,0	(7,8 %)	15,6	(10,4 %)
> 75	7,8	(6,2 %)	9,3	(7,0 %)	9,8	(6,9 %)	11,0	(7,3 %)
Total	28,7		31,2		37,9		45,9	

La diferencia de mortalidad entre sexos está decreciendo desde 1979. La oficina del censo de Estados Unidos ha efectuado la proyección de que la diferencia en la esperanza de vida entre hombres y mujeres aumentará hasta el año 2050 y se estabilizará a continuación. En 2050, la esperanza de vida de las mujeres será de 82 años y la de los hombres, de 76,7 años²⁹. Habrá 33,4 millones de mujeres de 65 años o más, en comparación con 22,1 millones de hombres.

Además de las cifras crecientes de personas ancianas, la propia población anciana está envejeciendo. Por ejemplo, en 1984, el grupo de edad de 65-74 años en Estados Unidos era más de siete veces mayor que en 1900, en tanto que el de 75-84 años era 11 veces superior y el de 85 años o más, 21 veces mayor. En la década de 1990-2000, la población de 85 años o más se incrementó en un 38 %²⁵. El aumento más rápido se espera entre el 2010 y el 2030, cuando la generación del auge de la natalidad posterior a la Segunda Guerra Mundial tenga 65 años o más. En el siglo siguiente, el único grupo de edad en que se prevé un crecimiento importante en Estados Unidos será el de mayores de 55 años. En este grupo de edad más avanzada, las mujeres superarán en número a los hombres en una proporción de 2,6 a 1. Hacia el año 2040, en Estados Unidos habrá entre 8 y 13 millones de personas de 85 años o más; el cálculo varía en función de las proyecciones pesimistas u optimistas relativas a la prevención y el tratamiento de las enfermedades.

Las mujeres solteras representarán una proporción cada vez mayor de los ancianos. Es más probable que las mujeres ancianas sean viudas (59 %) a que lo sean los hombres ancianos (22 %)³⁰. La mitad de los hombres de 85 años o más viven con sus esposas, pero sólo el 10 % de las mujeres ancianas viven con sus maridos³¹. Debido a que los solteros tienden a estar más desfavorecidos, habrá una mayor necesidad de servicios para este segmento de la población anciana. Las personas solteras ancianas son más vulnerables, de modo que presentan una mayor mortalidad y una menor satisfacción con la vida.

La rectangularización de la vida

El período de vida es el límite biológico de la vida, la máxima edad que puede alcanzar un miembro de una especie. La impresión general es que el período de vida humano es cada vez mayor. En realidad, el período de vida es fijo y es una constante biológica para cada especie²⁰. De hecho, las diferencias en el período de vida de las especies abogan por la existencia de una base genética de la longevidad específica de cada especie. Si el período de vida no fuera fijo, supondría un aumento ilimitado de nuestros ancianos. No obstante, un análisis correcto de la supervivencia revela que la muerte converge a la misma edad máxima; lo que se ha modificado es la esperanza de vida, el número de años de vida previstos desde el nacimiento. La esperanza de vida no puede superar al período de vida, pero puede aproximarse mucho. Por tanto, el número de personas ancianas alcanzará finalmente un límite fijo, si bien aumentará el porcentaje de una vida habitual que se pasa en la ancianidad.

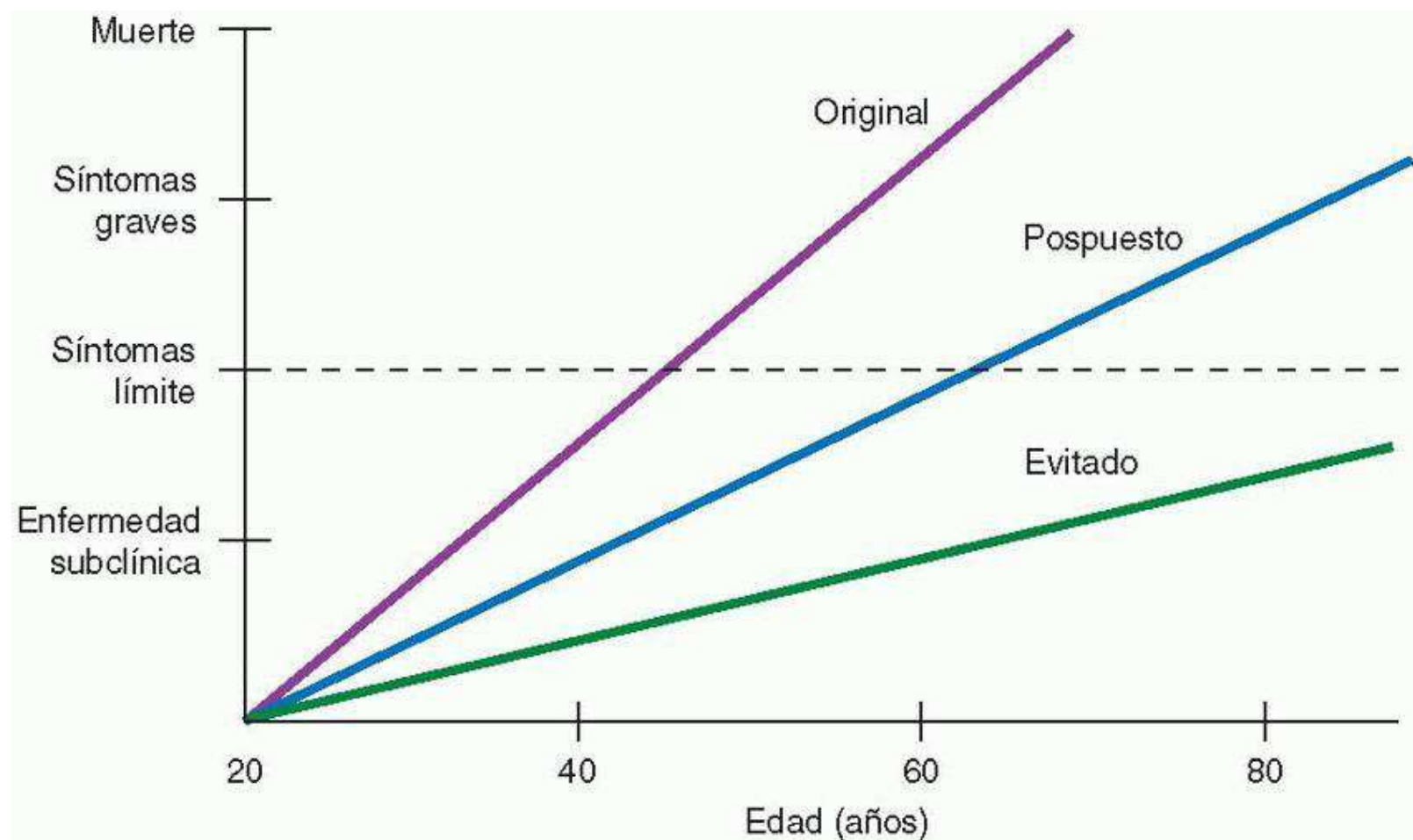
Nuestra sociedad ha eliminado prácticamente la muerte prematura. Las enfermedades del corazón y la circulación y los tumores malignos constituyen en la actualidad las principales causas de muerte. El motivo no radica en un incremento o una epidemia; es resultado del éxito a la hora de eliminar prácticamente las enfermedades infecciosas. Ahora, el determinante fundamental son las enfermedades crónicas, influidas por la genética, el modo de vida, el entorno y el propio envejecimiento. El principal avance que aún debe lograrse tiene que ver con las enfermedades cardiovasculares. No obstante, aun cuando se eliminaran totalmente el cáncer, la diabetes y todas las enfermedades circulatorias, la esperanza de vida no superaría los 90 años¹⁸.

J. F. Fries describió tres eras en la salud y la enfermedad³². La primera existió hasta comienzos de la década de 1900-1910 y se caracterizó por enfermedades infecciosas agudas. La segunda, caracterizada por enfermedades cardiovasculares y cáncer, está empezando a dar paso ahora a la tercera, caracterizada a su vez por problemas de debilidad (disminución de la visión y la audición, deterioro de la memoria y la función cognitiva, reducción de la fuerza y la reserva). Gran parte de los abordajes médicos aún se basan en la primera era (identificación de la enfermedad y curación) y ahora existen afecciones que precisan una combinación de abordajes médico, psicológico y social. Nuestro interés se ha centrado en las enfermedades crónicas mortales que dependen de la edad. El nuevo reto tiene que ver con las afecciones dependientes de la edad no mortales, como la enfermedad de Alzheimer, la artrosis, la osteoporosis, la obesidad y la incontinencia. Podría argumentarse que los programas de salud del futuro deberían evaluarse por sus consecuencias sobre los años exentos de discapacidad, en lugar de sobre la mortalidad.

El concepto de compresión de la morbilidad

Las enfermedades crónicas tienen una naturaleza gradual. La mejor estrategia sanitaria consiste en modificar la pendiente, es decir, la velocidad con que se desarrolla la enfermedad, con lo que se posterga la enfermedad clínica y, si se retrasa lo suficiente, se previene con eficacia. Se ha producido un cambio profundo de la conciencia pública acerca de la enfermedad. Ésta cada vez se considera más algo cuyo mejor tratamiento no consiste necesariamente en medicación o cirugía, sino en prevención, o con más exactitud, postergación.

J.F. Fries expresó esta postergación de la enfermedad como la **compresión de la morbilidad**^{20,33}. Llevaríamos vidas relativamente saludables y comprimiríamos las enfermedades en un período breve inmediatamente antes de morir. ¿Es realmente posible este cambio? Un buen ejemplo afirmativo es la disminución de la aterosclerosis en Estados Unidos. Entre los motivos figuran las modificaciones del uso de grasas saturadas, la detección y el tratamiento más eficaces de la hipertensión arterial, el aumento del ejercicio y la disminución del tabaquismo.



De After Fries & Crapo²⁰.
Herramientas de imágenes

Los médicos fumadores han descendido desde una cifra elevada del 79 % a una pequeña minoría³⁴. Resulta interesante, y curioso, destacar que el máximo descenso ha tenido lugar entre los cirujanos pulmonares, algo no sorprendente, en tanto que el mínimo se ha producido entre los proctólogos. Entre mediados de la década de 1970 y comienzos de la de 1990, el tabaquismo entre los médicos de Estados Unidos disminuyó del 18,8 % al 3,3 %. Desgraciadamente, esta cifra aún ascendía a unos 18 000 médicos fumadores. Aproximadamente un 35 % de las personas estadounidenses que no han obtenido un diploma de enseñanza secundaria son fumadores, pero sólo el 12 % de las personas con estudios superiores fuma, sólo el 5,7 % entre los licenciados. Actualmente, aproximadamente el 23 % de los hombres y el 18 % de las mujeres son fumadores¹⁷. El tabaquismo entre los estudiantes de secundaria alcanzó el máximo en 1997; a continuación, se redujo hasta el nivel actual del 20 %¹⁷. Además, el 14 % de los estudiantes de secundaria fuma puros y el 8 % masca tabaco. El consumo de tabaco masticable, tabaco de pipa y cigarros puros contribuye notablemente a la morbilidad y mortalidad. Por consiguiente, el tabaco sigue siendo la causa aislada más evitable de enfermedad prematura y muerte en Estados Unidos. Es importante destacar que el tabaquismo tiene un mayor efecto adverso sobre las mujeres que sobre los hombres³⁵. Las mujeres que sólo fuman 1 a 4 cigarrillos al día presentan un riesgo 2,5 veces mayor de cardiopatía coronaria mortal³⁶.

Es posible que los médicos y pacientes ancianos se muestren escépticos en cuanto a que dejar de fumar después de décadas de tabaquismo pueda ser beneficioso, pero los efectos son al menos parcialmente reversibles en el plazo de 1 a 5 años después de abandonar este hábito. En el Nurses' Health Study, el 61 % del riesgo excesivo de mortalidad por cardiopatía coronaria y el 42 % de la

mortalidad por ictus desaparecían después de 5 años de haber dejado de fumar³⁷. La mejoría en la mortalidad por enfermedades respiratorias es más lenta y al cabo de 30 años persiste un mayor riesgo de cáncer de pulmón. No obstante, al cabo de 20 años de haberlo dejado, todo el riesgo excesivo de mortalidad vascular y muerte debida a enfermedades respiratorias distintas a cáncer de pulmón era equivalente al de alguien que nunca hubiera fumado. Incluso los ancianos que ya sufren arteriopatía coronaria presentan una mayor supervivencia si dejan de fumar³⁸. No importa la edad que se tenga, si se sigue fumando, el riesgo relativo de morir es mayor. De igual manera, con independencia de la edad, si se deja de fumar, el riesgo de muerte disminuye. No obstante, el riesgo de cáncer de pulmón se mantiene elevado incluso en quienes dejaron de fumar hace mucho tiempo³⁹.

Desde 1970, la mortalidad por cardiopatía coronaria ha descendido alrededor del 50 % en Estados Unidos. En ese país, entre 1973 y 1987, la mortalidad cardiovascular disminuyó en prácticamente todos los grupos de edad. En los grupos de edad combinados hasta los 54 años, la mortalidad cardiovascular se redujo un 42 % y en las personas de 55 a 84 años, un 33 %³⁵. A pesar de nuestros avances, debemos mantener los esfuerzos preventivos sobre los factores de riesgo asociados a la enfermedad cardiovascular, en especial obesidad, hipertensión arterial y ausencia de actividad física.

El intento de mejorar la calidad de vida tiene un valor importante para la sociedad; disminuirá el número medio de años que las personas tienen discapacidad y suponen una «carga». La debilidad y la discapacidad representan ahora problemas sanitarios y sociales importantes de la sociedad. Lo que es más importante, constituye un reto económico notable para los sistemas sanitarios y programas sociales. Con la evolución a una sociedad rectangular, la proporción entre beneficiarios y contribuyentes crece con rapidez, lo que pone en peligro el respaldo económico para los programas sanitarios y sociales. La compresión de la morbilidad representa como mínimo una solución atractiva para este problema.

Volver al principio

La menopausia como oportunidad

Los médicos que atienden a mujeres en el momento de la menopausia tienen una excelente oportunidad y, por consiguiente, una obligación importante. La intervención médica en este momento de la vida ofrece a las mujeres varios años de efectos beneficiosos de la asistencia sanitaria preventiva. Esto representa una oportunidad que debe aprovecharse.

Es lógico sostener que los programas sanitarios deben dirigirse a la población joven. Tiene sentido crear un buen comportamiento en salud durante toda la vida. Sin menospreciar la importancia de los buenos hábitos de salud entre los jóvenes, podría afirmarse que la repercusión de la asistencia preventiva didáctica es más perceptible y tangible en la mediana edad. Las perspectivas de mortalidad limitada y la morbilidad de las enfermedades crónicas se ven con confianza, conocimiento y comprensión durante esta época más avanzada de la vida. La posibilidad de enfermar es más elevada, pero el efecto de las modificaciones del modo de vida es mayor.

Volver al principio

La transición perimenopáusic

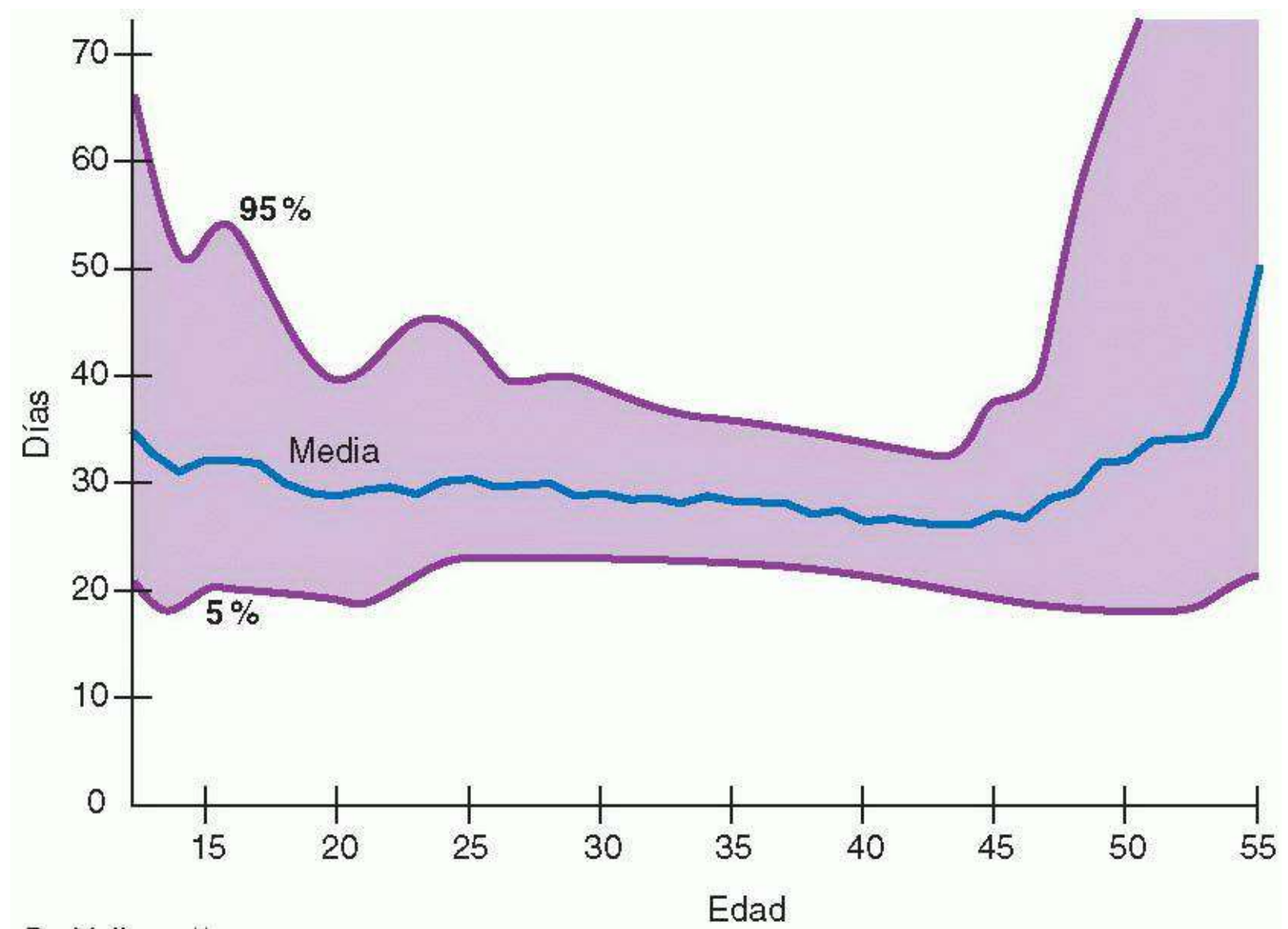
Definición de transición perimenopáusic

Sólo existe un marcador, la irregularidad menstrual, que puede utilizarse para definir y establecer de forma objetiva lo que se denomina transición perimenopáusic. Esta irregularidad será percibida por las pacientes como un salto en los períodos menstruales o una mayor separación (de aproximadamente 40 a 60 días) entre períodos⁴⁰. No existe un patrón universal; cada mujer percibirá un cambio que constituye una alteración característica propia.

La **menopausia** es el período en que tiene lugar el cese permanente de la menstruación tras la desaparición de la actividad ovárica. El término menopausia deriva de los términos griegos *men* (mes) y *pausis* (cese). Los años que preceden a la menopausia y abarcan el cambio desde unos ciclos ovuladores normales al cese de la menstruación se conocen como años de la **transición perimenopáusic**, que se caracteriza por irregularidad de los ciclos menstruales. **Climaterio**, un término más antiguo, más general y menos preciso, indica el período en que una mujer avanza de la etapa reproductora de la vida a los años posmenopáusicos, pasando por la transición perimenopáusic y la menopausia. Climaterio deriva de la palabra griega que significa escalera.

La duración del ciclo menstrual viene determinada por la velocidad y calidad del crecimiento y desarrollo folicular, y es normal que el ciclo varíe en mujeres individuales. Hay datos informativos procedentes de dos estudios longitudinales (con resultados muy semejantes):

el estudio de Vollman de más de 30 000 ciclos registrados por 650 mujeres, y el estudio de Treloar de más de 25 000 mujeres-año en algo más de 2 700 mujeres^{41,42}. Las observaciones de Vollman y Treloar constataron una evolución normal en la duración y variación de los ciclos menstruales.



Duración del ciclo menstrual en función de la edad

Herramientas de imágenes

La menarquia va seguida de unos 5-7 años de ciclos relativamente largos al principio y, a continuación, existe una regularidad cada vez mayor conforme se acortan los ciclos, hasta alcanzar la pauta habitual de la edad reproductora. En la quinta década de vida, los ciclos comienzan a alargarse de nuevo. La incidencia máxima de ciclos anovuladores se observa por debajo de los 20 años y por encima de los 40^{43,44}. A los 25 años, más del 40 % de los ciclos tiene una duración de entre 25 y 28 días; entre los 25 y 35 años, más del 60 % dura entre 25 y 28 días. El ciclo perfecto de 28 días es, de hecho, el modo más frecuente, aunque sólo totalizó el 12,4 % de los ciclos de Vollman.

En general, alrededor del 15 % de los ciclos en la edad reproductora tiene una duración de 28 días. Únicamente el 0,5 % de las mujeres presenta un ciclo menor de 21 días y sólo el 0,9 % un ciclo mayor de 35 días⁴⁵. La mayoría de las mujeres tiene ciclos que duran entre 24 y 35 días, si bien al menos el 20 % presenta ciclos irregulares⁴⁶.

Cuando las mujeres se encuentran en la quinta década de vida, la anovulación se torna más habitual y, antes de la anovulación, aumenta la duración del ciclo menstrual, lo que se inicia 2 a 8 años antes de la menopausia⁴². El año anterior a la menopausia predominan ciclos de más de 40 días de duración⁴⁷. En un estudio longitudinal australiano, cuando la duración del ciclo superó 42 días, apareció la menopausia de manera predecible en el plazo de uno o dos años⁴⁸. Este período de ciclos más prolongados precede de forma uniforme a la menopausia con independencia de la edad en que cesa la menstruación, ya sea la menopausia precoz o tardía⁴⁹. La duración de la fase folicular es el principal factor determinante de la duración del ciclo^{50,51}. Esta variación del ciclo menstrual antes de la menopausia se

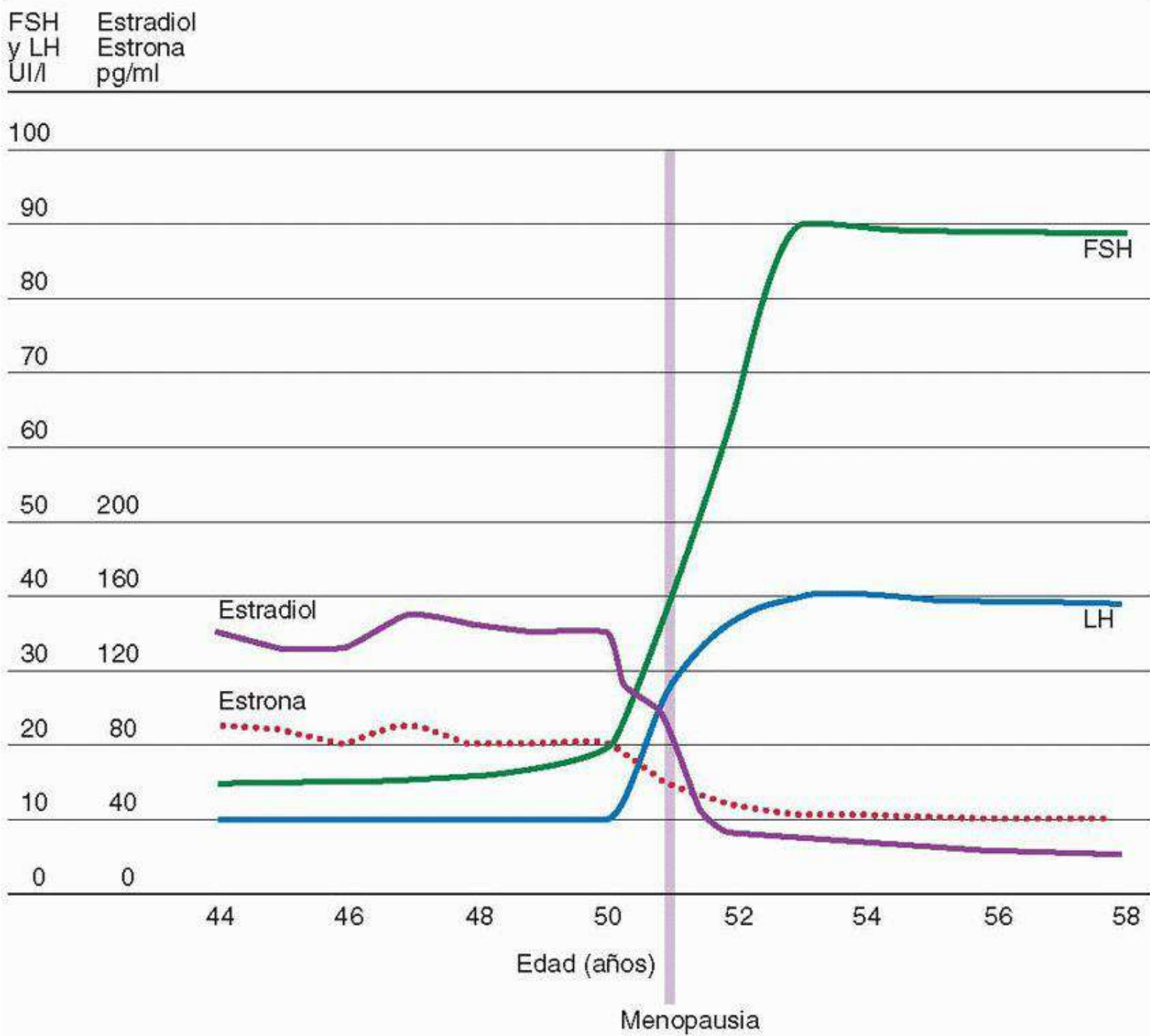
caracteriza por una elevación de la concentración de folitropina (FSH) y una disminución de la de inhibina, pero con unas cifras normales de lutropina (LH) y ligeramente elevadas de estradiol⁵²⁻⁵⁸. ***Y lo que es más importante, incluso los ciclos irregulares con intervalos largos (de más de 50-60 días) pueden ser ovulatorios, tantos como el 25 %, lo que significa que las mujeres que se hallan en una fase perimenopáusica tardía corren el riesgo de quedar embarazadas***⁵⁹.

En una mujer normal, el agotamiento folicular continuado y la disminución de la fertilidad comienzan a los 37-38 años y la menopausia aparece unos 13 años más tarde (edad media, 51 años). Sin embargo, en estudios epidemiológicos, alrededor del 10 % de las mujeres de la población general alcanza la menopausia a la edad de 45 años^{60,61}, probablemente porque nacieron con una reserva folicular ovárica menor de lo normal que se agota funcionalmente a una edad más precoz. La menopausia aparece cuando el número de folículos residuales desciende por debajo de un umbral crítico, en torno a 1 000, con independencia de la edad.

En contra de ideas más antiguas (basadas en el estudio de Sherman y cols., en 1976⁵⁰), ***las concentraciones de estradiol no descienden de manera gradual en los años que preceden a la menopausia, sino que se mantienen en el intervalo normal, aunque ligeramente elevadas, hasta cerca de 1 año antes del cese del crecimiento y desarrollo folicular***. Los datos de Sherman y cols. se obtuvieron en un pequeño estudio transversal de un ciclo recogido de tan sólo ocho mujeres, con edades comprendidas entre 46 y 56 años. Estudios longitudinales más recientes de mujeres a medida que atraviesan la transición perimenopáusica revelan que las concentraciones de estrógenos no comienzan un descenso importante hasta alrededor de 1 año antes de la menopausia^{56,62,63}. De hecho, las mujeres que experimentan la transición perimenopáusica tienen en realidad mayores concentraciones globales de estrógenos, una respuesta que se explica de manera lógica por un incremento de la reacción folicular ovárica al aumento de la secreción de FSH durante estos años⁶⁴. La variabilidad en los niveles de estrógenos es característica de la transición perimenopáusica, con mayor variabilidad observada en los ciclos menstruales que muestran mayor irregularidad⁶⁵.

Según se ha señalado, la mayoría de las mujeres presenta un período de 2 a 8 años antes de la menopausia en que la anovulación se torna frecuente⁴². Durante este período, los folículos ováricos mantienen su pérdida hasta que, finalmente, el aporte de folículos se agota^{66,67}. En un estudio de ovarios humanos, la pérdida que se inició cuando el número total de folículos alcanzó alrededor de 25 000, normalmente a la edad de 37-38 años, se relacionaba con una elevación sutil, pero real, de FSH y una disminución de inhibina⁶⁸. Estos cambios, incluido el aumento de FSH, reflejan la *cantidad* reducida de folículos senescentes, y su secreción reducida de inhibina, el producto de las células de la granulosa que ejerce una importante influencia de retroalimentación negativa sobre la secreción de FSH por la hipófisis. Es posible que intervengan tanto la inhibina A como la inhibina B, dado que las concentraciones en la fase lútea de inhibina A y en la fase folicular de inhibina B disminuyen con el envejecimiento y preceden a la elevación de FSH⁶⁹⁻⁷¹. No obstante, un estudio detallado realizado en Australia indicó que el aumento de FSH se relacionó exclusivamente con un descenso de inhibina B y, en respuesta, la concentración de estradiol aumentó ligeramente⁶².

La disminución de la producción de inhibina podría reflejar la existencia de un número cada vez menor de folículos, una capacidad funcional reducida de los folículos más antiguos o ambos hechos⁷². ***La observación de que las concentraciones de inhibina preovuladoras en el líquidofolicular son semejantes en mujeres jóvenes y de edad más avanzada con ciclos indica que el número de folículos residuales es el factor más importante***⁷³.



Herramientas de imágenes

A medida que aumenta la concentración de FSH y se acorta la fase folicular, las concentraciones de estradiol se elevan más precozmente, lo que indica que las mayores concentraciones de FSH estimulan un desarrollo folicular más rápido⁷⁴. **Sin embargo, algunos estudios cuidadosos revelaron que la elevación aguda más precoz de la concentración de estradiol no es consecuencia de un crecimiento folicular acelerado, sino de un desarrollo folicular avanzado al inicio del ciclo y de una selección más precoz del folículo dominante**^{75,76}. La fase folicular y la duración global del ciclo alcanzan sus valores mínimos alrededor de los 42 años. Durante los 8-10 años posteriores que preceden a la menopausia, la duración media del ciclo y su variabilidad aumentan de manera constante conforme las ovulaciones se tornan menos regulares y menos frecuentes⁴¹. Los cambios de las características endocrinas del ciclo menstrual relacionados con la edad, que son consecuencia del agotamiento folicular progresivo, se relacionan con una disminución mensurable del volumen ovárico y del número de folículos antrales observado mediante ecografía transvaginal durante la fase folicular inicial⁷⁷⁻⁸³.

La relación inversa y estrecha entre FSH e inhibina indica que esta última es un marcador sensible de la competencia folicular ovárica y, a su vez, que la determinación de FSH representa una evaluación clínica de la inhibina^{53,54}. La reducción de la secreción de inhibina por

los folículos ováricos comienza pronto (alrededor de los 35 años), pero se acelera después de los 40 años de edad. Esto se traduce en la disminución de la fecundidad que tiene lugar con el envejecimiento (según se comenta en el cap. 27). ***Asimismo, la capacidad ineficaz de suprimir las gonadotropinas con la hormonoterapia posmenopáusica es consecuencia de la desaparición de inhibina y, por tal motivo, la FSH no puede utilizarse clínicamente para ajustar la dosis de estrógenos en la hormonoterapia posmenopáusica.***

El Michigan Bone Health and Metabolism Study es una evaluación longitudinal de la transición perimenopáusica en una cohorte de 629 mujeres iniciada en 1992-1993. El aumento inicial de la FSH en estas mujeres fue moderado hasta 7 años antes de la menopausia, a continuación se aceleró con un aumento incluso mayor en los 2 años antes de la menopausia, y por último alcanzó una meseta aproximadamente 1 año después de la menopausia⁸⁴. El principal descenso en los niveles de estradiol empezó unos 2 años antes de la menopausia⁸⁵. La disminución en los niveles de inhibina B y de hormona antimülleriana (AMH) llegó a un punto entre bajo y no detectable unos 5 años antes de la menopausia⁸⁶. Aunque los resultados relativos a la inhibina B y a la AMH en general se corresponden con los de otros estudios, el momento exacto se ve limitado por el hecho de que las muestras de sangre obtenidas en el estudio procedían de tan sólo 50 mujeres. Sin embargo, el estudio Michigan confirma la validez de la AMH como marcador de la reserva ovárica de los folículos. A diferencia de la inhibina B, la AMH no interviene en la relación de retroalimentación entre el ovario y las gonadotropinas hipofisarias, sino que la AMH, un producto de las células de la granulosa, refleja el número de folículos presente en los ovarios que esperan ser estimulados por la FSH⁸⁷. ***No obstante, la variabilidad en estas medidas entre sujetos descarta el uso práctico de estas pruebas para pronosticar con precisión los datos futuros de la menopausia.***

Los años perimenopáusicos constituyen un período en el que pueden observarse concentraciones posmenopáusicas de FSH (mayores de 20 IU/l) a pesar de existir una hemorragia menstrual continuada, en tanto que las de LH siguen manteniéndose en el intervalo normal. En ocasiones, hay formación y función del cuerpo lúteo, de modo que la mujer perimenopáusica no está exenta con seguridad del riesgo de un embarazo no planificado ni deseado hasta que pueden confirmarse unas concentraciones elevadas tanto de FSH (> 20 UI/l) como de LH (> 30 UI/l)⁵⁵. Sin embargo, incluso en estas circunstancias puede haber fluctuaciones, con un período de insuficiencia ovárica seguido de una reanudación de la función ovárica⁵⁴. ***Dado que la variabilidad es la norma, sería aconsejable recomendar el uso de anticoncepción hasta constatar de forma definitiva la situación posmenopáusica.*** Según el *Libro Guinness de Récords Mundiales*, una mujer de Portland, Oregón, ostenta el récord moderno del embarazo espontáneo a una edad más avanzada, ya que concibió cuando contaba con 57 años y 120 días. ***Varios meses de amenorrea junto con un nivel de FSH de 40 UI/l o más son señales fiables de que la menopausia está cerca o ya ha tenido lugar***⁸⁸.

En el estudio longitudinal Massachusetts Women's Health Study, se consideró que las mujeres que comunicaron la aparición de irregularidades menstruales se encontraban en el período perimenopáusico de la vida⁸⁹. La mediana de edad del inicio de esta transición fue de 47,5 años. ***Sólo en el 10 % de las mujeres cesó la menstruación de forma repentina sin un período de irregularidad prolongada.*** La transición perimenopáusica del estado reproductor al posreproductor tuvo una duración, en la mayoría de las mujeres, de unos 4 años. En el estudio efectuado por Treloar, la edad media de inicio de la transición perimenopáusica fue de 45,1 años y el intervalo de edad que englobó al 95 % de las mujeres fue de 39-51 años⁶⁰. La duración media de la transición perimenopáusica fue de 5,0 años, con un intervalo de 2 a 8 años.

Edad media de inicio: 46

Edad de inicio en el 95 % de las mujeres: 39 a 51

Duración media: 5 años

Duración en el 95 % de las mujeres: 2 a 8 años

Cribado de salud preventivo de las mujeres perimenopáusicas sanas

La contribución más importante que un médico puede ofrecer a una mujer perimenopáusica es la educación que necesita y desea para realizar elecciones terapéuticas. Este proceso educativo precoz ayudará a construir una relación sólida con las pacientes, una relación que desearán mantener conforme envejeczan. Las recomendaciones siguientes son consecuencia de nuestra propia experiencia clínica:

- Ofrecer orientación y educación a fin de facilitar la toma de decisiones por la paciente.
- Proporcionar tiempo y una localización adecuada para mantener charlas sensibles y sin interrupciones.
- Utilizar materiales educativos, en especial folletos, pero explicarlos también con las propias palabras.
- Hacer que participen los familiares durante las visitas de asesoramiento y educativas.
- Ser accesible. Considerar la designación de un miembro del personal como la persona de recursos relacionados con la menopausia. Animar a realizar llamadas telefónicas.
- Participar en programas educativos comunitarios y hospitalarios para el público.
- Utilizar un asesor con buena formación y eficaz en el caso de pacientes que necesitan ayuda intensa para afrontar las pruebas y tribulaciones de la vida.

La intervención preventiva durante los años perimenopáusicos tiene tres objetivos principales. El objetivo global consiste en prolongar el período de máxima energía física y actividad mental y social óptima. Un objetivo concreto es detectar lo antes posible enfermedades crónicas importantes, entre ellas hipertensión arterial, cardiopatía, diabetes mellitus y cáncer, así como deterioros de la visión, audición y dicción. Por último, el médico debe ayudar a las mujeres perimenopáusicas a atravesar sin contratiempos el período menopáusico de la vida. La asistencia sanitaria preventiva y el manejo de los años reproductores más tardíos ofrecen a los médicos una oportunidad excelente para actuar como profesionales de atención primaria de las mujeres.

RESUMEN — Cribado de salud preventiva en mujeres posmenopáusicas sanas:

1. Se realizará una anamnesis y una exploración física completas cada 5 años, alrededor de los 40, 45, 50 y 55 años.
2. Las visitas anuales han de incluir una exploración mamaria y pélvica (con una exploración rectovaginal), el registro del índice de masa corporal (IMC), el cribado de infecciones de transmisión sexual cuando proceda y una evaluación de la TSH en la quinta década de la vida y cada 2 años a partir de los 60 años. El hipotiroidismo aumenta con la edad y es más habitual en las mujeres (cap. 20).
3. El registro de la talla detectará cualquier disminución asociada a osteoporosis precoz. Debe determinarse la masa ósea en las mujeres posmenopáusicas que sufran fracturas, con uno o más factores de riesgo de osteoporosis, o con más de 65 años.
4. La mamografía de cribado anual debe comenzar a los 40 años de edad (comentado en el cap. 16).
5. En cada una de las visitas, se programan las pruebas oportunas para detectar afecciones crónicas concretas, se aplican las vacunaciones indicadas, y el asesoramiento abarca la modificación de las necesidades nutricionales, actividades físicas, prevención de lesiones, problemas laborales, sexuales, conyugales y con los hijos, función urinaria y consumo de tabaco, alcohol y drogas. Se practicará una prueba de sangre oculta en heces todos los años a partir de los 50.
6. Se recomienda una colonoscopia a los 50 y 55 años y, en caso de que los resultados sean negativos y no existan antecedentes familiares de cáncer colorrectal, no será necesario repetirla.

Edad de la menopausia

La designación de la edad media de la menopausia ha sido algo difícil. Basándose en estudios transversales, se calculó que la mediana de edad se encuentra entre los 50 y 52 años⁹⁰. Estos estudios se fundamentaron en recuerdos retrospectivos y en los «caprichos» subjetivos de las personas entrevistadas. Hasta hace poco tiempo, los estudios con seguimiento longitudinal para observar a mujeres y registrar sus experiencias conforme atraviesan la menopausia se vieron dificultados por las cifras relativamente pequeñas de pacientes. El Massachusetts Women's Health Study aporta datos obtenidos en 2 570 mujeres⁸⁹.

La mediana de edad de la menopausia en el estudio de Massachusetts fue de 51,3 años. Sólo el tabaquismo activo pudo identificarse como una causa de menopausia más precoz, una variación de alrededor de 1,5 años. Entre los factores que no influyeron en la edad de la menopausia figuraron el uso de anticoncepción oral, la situación socioeconómica y el estado conyugal. Ha de recordarse que la mediana de edad de la menopausia significa que únicamente la mitad de las mujeres ha alcanzado la menopausia a esta edad. En el estudio longitudinal clásico realizado por Treloar, la edad media de la menopausia fue de 50,7 años, y el intervalo que englobó al 95 % de las mujeres fue de 44 a 56 años⁹¹. En una encuesta efectuada en Holanda, la edad *media* de la menopausia fue de 50,2 años, y en un estudio longitudinal italiano fue de 50,9 años^{61,92}.

El Study of Women's Health Across the Nation (SWAN) es un estudio nacional en curso que registra la salud de las mujeres del país en el período de transición perimenopáusica (<http://www.edc.gsph.pitt.edu/swan/>). El estudio empezó en 1994 en siete centros de investigación y contó con la participación de 3 302 mujeres de cinco etnias distintas y de una variedad de entornos distintos que se sometieron a un primer estudio transversal. En 1996, estas mujeres se sometieron a un estudio de seguimiento longitudinal con una amplia serie de datos anuales.

En el estudio SWAN, la mediana de edad de la menopausia fue de 51,4 años, con un inicio más precoz asociado al tabaquismo activo, un nivel educativo inferior y una peor situación socioeconómica, en tanto que una edad más tardía guardó relación con el número de partos y el uso previo de anticonceptivos orales⁹³. En comparación, en un estudio holandés se llegó a la conclusión de que la utilización previa de anticonceptivos orales se asoció a una menopausia más precoz (menos de 1 año)⁹⁴. Se ha comunicado que cerca del 1 % de las mujeres presenta la menopausia antes de los 40 años⁹⁵. En el estudio SWAN se publicó un porcentaje equiparable del 1,1 %, con una tasa ligeramente mayor en las mujeres de raza negra e hispanoamericanas y una tasa inferior, del 0,5 %, en las chinas y del 0,1 % en las japonesas⁹⁶. Las mujeres hispanas experimentaron la menopausia unos 6 meses antes comparado con otros grupos étnicos, mientras que las mujeres japonesas lo hicieron unos 3 meses más tarde.

En dos grandes cohortes de mujeres europeas, la edad promedio de menopausia se situaba en varios países alrededor de los 51 años, una cifra ligeramente más alta en el norte de Europa y algo inferior en el sur de Europa.⁹⁷ En algunos países, como India, la edad promedio de menopausia se situaba 5 años antes⁹⁸. En los estudios epidemiológicos, alrededor del 10 % de las mujeres de la población general llegó a la menopausia a la edad de 45 años^{60,61}. El análisis genealógico ha revelado que las características genéticas de la menopausia precoz (40-45 años) y la insuficiencia ovárica prematura son semejantes, y señalan un modelo de herencia dominante a través de familiares maternos o paternos^{99,100}. Existen dos estudios que indican que las hijas de madres con menopausia precoz (antes de los 46 años) también tienen una menopausia precoz¹⁰¹⁻¹⁰³.

Hay pruebas suficientes para creer que las mujeres desnutridas y las vegetarianas presentan una menopausia más precoz^{101,104}. Debido a la contribución de la grasa corporal a la producción de estrógenos, las mujeres más delgadas experimentan una menopausia ligeramente más precoz¹⁰⁵. El consumo frecuente de alcohol se asocia a una menopausia más tardía¹⁰². Esto es coherente con los informes de que las mujeres que consumen alcohol presentan unas concentraciones de estrógenos más elevadas en sangre y orina y una mayor densidad ósea¹⁰⁶⁻¹¹⁰.

En varios estudios no se ha constatado relación alguna entre las edades de la menarquia y la menopausia, con la excepción de un estudio sueco en el que se llegó a la conclusión de que una menarquia precoz se acompaña de una menopausia precoz^{61,91,101,111,112}. En la mayoría de los estudios, la raza, el número de partos y la talla carecieron de influencia sobre la edad de la menopausia; sin embargo, tres estudios transversales revelaron que una menopausia más tardía se asocia a un número de partos cada vez mayor^{61,89,93,101,105}. En dos estudios se constató que la menstruación irregular en las mujeres que se encuentran en los primeros años del quinto decenio de vida predice una menopausia más precoz^{113,114}. En un estudio francés no se detectó influencia del trabajo físico intenso sobre la menopausia precoz (antes de los 45 años)¹¹⁵. Se ha publicado que una menopausia más precoz guarda relación con el hecho de vivir en altitudes elevadas^{116,117}. Lo que resulta más intrigante, se ha comunicado una edad más precoz de la menopausia en las mujeres zurdas que en las diestras^{118,119}. Por último, que la menopausia tenga lugar antes está relacionado con un retraso del crecimiento al final de la gestación¹²⁰.

Se ha afirmado que puede surgir una insuficiencia ovárica prematura en las mujeres que se han sometido con anterioridad a una histerectomía abdominal o ablación endometrial, supuestamente porque se ha comprometido el flujo vascular ovárico, aunque en el único estudio prospectivo no pudieron detectarse elevaciones de la FSH durante los dos primeros años tras la intervención quirúrgica¹²¹⁻¹²³.

Varios estudios han documentado de manera constante que una menopausia más precoz (una media de 1,5 años antes) es consecuencia del tabaquismo. Existe una relación dosis-respuesta con el número de cigarrillos fumados y la duración del tabaquismo^{124,125}. Incluso las antiguas fumadoras muestran signos de un efecto⁹⁷.

A diferencia del descenso de la edad de la menarquia que apareció con la mejoría de las condiciones sanitarias y de vida, la mayor parte de la investigación histórica indica que la edad de la menopausia se ha modificado poco desde la época griega inicial^{126,127}. Otros autores (una minoría) no comparten esta opinión y llegan a la conclusión de que la edad de la menopausia realmente se ha modificado, de manera que se inició con una edad media de alrededor de 40 años en las épocas antiguas, y que en Suecia se ha producido un aumento próximo a 1 año durante los últimos 80 años^{112,128}. No obstante, si ha habido un cambio, la historia indica que ha sido mínimo. Incluso en

escritos antiguos suelen citarse los 50 años como edad de la menopausia.

Sexualidad y menopausia

La sexualidad es un comportamiento de toda la vida con cambios y un desarrollo evolutivos. Comienza con el nacimiento (quizá antes) y finaliza con la muerte. La idea de que acaba con el envejecimiento resulta intrínsecamente ilógica. La necesidad de proximidad, atención y compañía es para toda la vida. Hoy día, las personas ancianas viven más tiempo, están más sanas, cuentan con más formación y tiempo libre y tienen más conocimientos acerca de la sexualidad.

Las personas más jóvenes, en especial los médicos, infravaloran el grado de interés sexual de los ancianos. En una muestra aleatoria de mujeres con edades comprendidas entre 50 y 82 años de Madison, Wisconsin, prácticamente la mitad comunicó una relación sexual en curso¹²⁹. En el estudio longitudinal de Duke sobre el envejecimiento, el 70 % de los hombres del grupo de 67 a 77 años se mantenía sexualmente activo y el 80 % notificó un interés sexual continuado, en tanto que el 50 % de todas las mujeres de edad más avanzada seguía manifestando interés en el sexo¹³⁰. En el estudio PEPI (Postmenopausal Estrogen-Progestin Interventions), el 60 % de las mujeres de 55-64 años tenía actividad sexual¹³¹. En una muestra nacional de hombres y mujeres estadounidenses, el predominio de actividad sexual disminuía con la edad; no obstante, el 26 % de las personas de entre 75 y 85 años seguía siendo sexualmente activo¹³². Por lo tanto, un número considerable de mujeres posmenopáusicas son sexualmente activas, y sólo un porcentaje relativamente pequeño se queja de problemas sexuales. La incidencia de problemas sexuales comunicados por la propia paciente es máxima en mujeres de mediana edad, suficiente como para causar malestar en un 22 % de las mujeres estadounidenses y en aproximadamente un 12 % de las mujeres de entre 45 y 64 años¹³³.

El descenso de la actividad sexual con el envejecimiento se encuentra más influido por la cultura y las actitudes que por la naturaleza y la fisiología (o las hormonas). Las dos influencias más importantes sobre la interacción sexual a edades avanzadas son la fuerza de la relación y la condición física de cada miembro de la pareja^{131,132,134}. Por consiguiente, el determinante aislado más importante de la actividad sexual en las mujeres de edad avanzada es la no disponibilidad de parejas debido a divorcio y al hecho de que las mujeres sobreviven a los hombres. Dada la disponibilidad de una pareja, puede mantenerse la misma tasa alta o baja general de actividad sexual a lo largo de la vida^{5,135}. Los estudios longitudinales indican que el grado de actividad sexual es más estable con el tiempo de lo que se había señalado con anterioridad¹³⁶⁻¹³⁸. Las personas con actividad sexual en etapas más precoces de la vida siguen siendo sexualmente activas en la ancianidad. Sin embargo, el envejecimiento se asocia a un descenso de la función sexual en muchas mujeres, y este hecho se ha constatado en la transición menopáusica^{139,140}. Un componente importante de este descenso puede atribuirse a los síntomas menopáusicos relacionados con las concentraciones decrecientes de estrógenos, un problema que mejora con facilidad mediante el tratamiento con estrógenos.

En las mujeres ancianas se producen dos cambios sexuales principales. Existe una reducción de la tasa de producción y el volumen de líquido lubricante vaginal, así como una cierta pérdida de la elasticidad vaginal y el espesor del epitelio. Se aprecia menos atrofia vaginal en las mujeres sexualmente activas que en las inactivas; supuestamente, la actividad mantiene la vasculatura y la circulación vaginal. La dispareunia asociada a la atrofia genitourinaria posmenopáusica comprende una sensación de sequedad y tirantez, irritación vaginal y quemazón con el coito, así como manchado y dolor poscoital. Por supuesto, estos cambios se previenen de manera eficaz mediante el tratamiento con estrógenos. De hecho, el tratamiento estrogénico tiene un efecto positivo sobre la sexualidad aparte de sus acciones sobre el tejido vaginal¹³¹. En un estudio australiano en que se evaluaron las variaciones del rendimiento sexual durante la transición perimenopáusica y menopáusica, se constató una relación entre un descenso de la sexualidad y las concentraciones de estradiol, pero no con las de testosterona¹⁴¹. No obstante, el nivel anterior de actividad sexual y la situación de la pareja y la relación eran factores más importantes que la concentración de hormonas para determinar el funcionamiento sexual en la mitad de la vida durante la transición perimenopáusica y menopáusica.¹⁴²

Enfermedad y sexo

No es infrecuente encontrar mujeres que se han sometido a una cirugía que afecta a la sexualidad. La lista comprende la vulvectomía y la cirugía de la mama. No obstante, los problemas sexuales no se limitan a las intervenciones quirúrgicas y las enfermedades de los genitales. La imagen de una misma puede alterarse con las enfermedades de cualquier localización; sin embargo, los estudios no han revelado que la histerectomía tenga una repercusión perjudicial sobre la sexualidad^{131,143}.

Para que el asesoramiento sexual sea eficaz, debe ofrecerse a las parejas tanto antes como después de la intervención quirúrgica. No sorprende que el cirujano no sea plenamente capaz de facilitar este asesoramiento. Una contribución importante del médico de atención primaria de una mujer anciana consiste en concertar citas para ofrecer un asesoramiento sexual competente y con experiencia. Desgraciadamente, la mayoría de los médicos trabajan con el principio de «si no se formulan preguntas, no existen problemas». Un

cirujano con experiencia debería mostrarse agradecido por la ayuda de expertos en terapia psicosexual. Se ha de indagar la posibilidad de morbilidad sexual postratamiento antes del mismo, evaluar la capacidad de afrontamiento de la paciente y su sentido de imagen corporal, tener en cuenta la calidad de la relación de la paciente y ser sensible a la ausencia de una relación. Este esfuerzo global puede requerir tiempo. El estado normal de ansiedad, temor y rechazo prequirúrgicos entorpece una buena comunicación.

Los antihipertensivos son responsables con frecuencia de una disfunción sexual masculina, pero existe información escasa con respecto a la función sexual femenina. No obstante, ha de recordarse que la lubricación vaginal es la contrapartida femenina de la erección masculina y, por consiguiente, la sequedad vaginal es una consecuencia probable. Se observa especialmente que los bloqueantes adrenérgicos afectan a la libido y la potencia en los hombres. De manera análoga, los psicofármacos de todas las categorías se han asociado a una inhibición de la función sexual. Por último, siempre debe sospecharse alcoholismo cuando los pacientes refieren una disfunción sexual. En el capítulo 18 se habla del tratamiento con andrógenos para la disminución de la sexualidad.

Volver al principio

Producción hormonal después de la menopausia

Poco después de la menopausia, puede afirmarse con seguridad que ya no quedan folículos ováricos^{63,144}. En último término, se aprecia un incremento de la FSH de 10-20 veces y de la LH de unas tres veces, que alcanzan una cifra máxima al cabo de 1-3 años de menopausia, después de lo cual se produce un descenso gradual, pero ligero, de ambas gonadotropinas^{145,146}. Las concentraciones elevadas de FSH y LH en esta etapa de la vida son pruebas concluyentes de insuficiencia ovárica. Las concentraciones de FSH son mayores que las de LH porque ésta se elimina de la sangre con una rapidez mucho mayor (semividas iniciales de unos 20 min para la LH y 3-4 h para la FSH) y quizá porque no existe un péptido específico con acción de retroalimentación negativa sobre la LH como la inhibina. La disminución relacionada con la edad de la concentración de gonadotropina en los últimos años de la vida menopáusica se cree que refleja el envejecimiento de las células hipofisarias que secretan gonadotropina, específicamente una disminución en la capacidad de responder a la gonadoliberina (GnRH).

Después de la menopausia, el ovario secreta principalmente androstenodiona y testosterona, pero la concentración circulante de androstenodiona tras la menopausia se aproxima a la mitad de la observada antes de la misma¹⁴⁷. La mayor parte de esta androstenodiona posmenopáusica procede de la glándula suprarrenal, de modo que sólo una pequeña cantidad se secreta en el ovario, aunque la androstenodiona es el principal esteroide que secreta el ovario posmenopáusico^{148,149}. La deshidroepiandrosterona (DHEA) y su sulfato (DHEAS), con origen en la glándula suprarrenal, disminuyen notablemente con el envejecimiento; en la década posterior a la menopausia, las concentraciones circulantes de DHEA y DHEAS son, respectivamente, un 70 % y un 74 % inferiores a las observadas en la vida adulta joven^{150,151}.

La producción de testosterona disminuye en alrededor de un 25 % después de la menopausia, si bien el ovario posmenopáusico secreta en la mayoría de las mujeres, aunque no en todas, más testosterona que el premenopáusico, al menos en los primeros años del período posmenopáusico. Con la desaparición de los folículos y los estrógenos, la elevación de las gonadotropinas estimula el tejido residual del ovario a un nivel de mayor secreción de testosterona. Las células ováricas de origen se desconocen; posiblemente, el tejido esteroideógeno es el que se ha acumulado a partir de los folículos ováricos que se han atresiado, ya que las células del estroma que se creen de origen mesenquimatoso carecen de capacidad esteroideógena¹⁵². La supresión de las gonadotropinas con el tratamiento agonista o antagonista de la GnRH en mujeres posmenopáusicas provoca una disminución notable de las concentraciones circulantes de testosterona, lo que indica el origen ovárico posmenopáusico dependiente de las gonadotropinas¹⁵³⁻¹⁵⁵.

Sin embargo, la cantidad total de testosterona producida tras la menopausia disminuye porque se reduce la cantidad procedente del origen principal, la conversión periférica de androstenodiona. La concentración circulante posmenopáusica precoz de androstenodiona disminuye alrededor de un 62 % con respecto a la vida adulta joven¹⁵⁰. El descenso menopáusico de las cifras circulantes de testosterona no es importante, de modo que oscila entre una ausencia de variación en muchas mujeres y un máximo del 15 % en otras^{56,146,150,156,157}. En un excelente estudio longitudinal australiano realizado desde 5 años antes de la menopausia a 7 años después de la misma, no se modificaron las concentraciones circulantes de testosterona¹⁵¹. De hecho, debido a una disminución de la globulina fijadora de hormonas sexuales, en este estudio australiano se calculó un aumento de los andrógenos libres.

En la etapa posmenopáusica más avanzada, las concentraciones circulantes de andrógenos proceden prácticamente en su totalidad, si no totalmente, de la glándula suprarrenal. En un estudio cuidadoso no pudieron detectarse andrógenos circulantes en mujeres posmenopáusicas (con una distancia media de 12 años desde la menopausia) con insuficiencia suprarrenal completa, así como tampoco testosterona ni androstenodiona intraovárica¹⁵⁸.

La concentración de estradiol circulante después de la menopausia es de aproximadamente 10-20 pg/ml, la mayor parte del cual procede de la conversión periférica de estrona, que a su vez procede principalmente de la conversión periférica de androstenodiona^{147,160,161}. La concentración de estrona circulante en mujeres posmenopáusicas es más alta que la de estradiol, aproximadamente de 30 pg/ml a 70 pg/ml. La tasa de producción posmenopáusica media de estrógenos es de unos 45 µg/24 h, procedentes casi en su totalidad, si no todos, de la conversión periférica de andrógenos. El cociente andrógenos/estrógenos varía notablemente tras la menopausia debido al descenso más pronunciado de los estrógenos, y es frecuente la aparición de un hirsutismo leve, reflejándose este cambio pronunciado en el cociente de hormonas sexuales. Conforme avanza la edad posmenopáusica, puede medirse una disminución de las concentraciones circulantes de DHEAS y DHEA, en tanto que las cifras posmenopáusicas circulantes de androstenodiona, testosterona y estrógenos se mantienen relativamente constantes^{146,147}.

Edad reproductora Posmenopáusicas Ovariectomizadas

Androstenodiona	2-3 mg/día	0,5-1,5 mg/día	0,4-1,2 mg/día
Deshidroepiandrosterona	6-8	1,5-4	1,5-4
Sulfato de deshidroepiandrosterona	8-16	4-9	4-9
Testosterona	0,2-0,25	0,05-0,18	0,02-0,12
Estrógenos	0,350	0,045	0,045

Premenopausia Posmenopausia

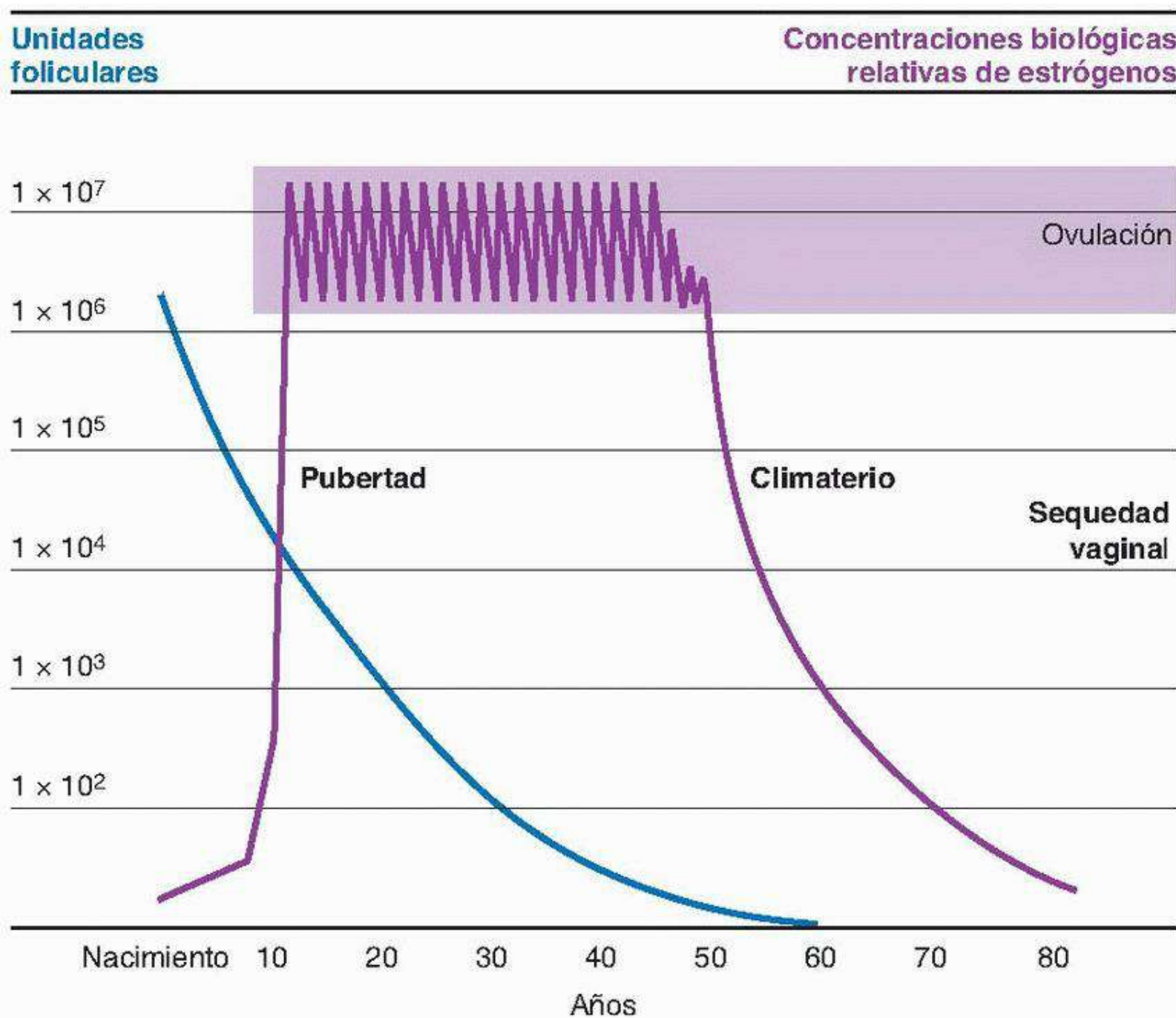
Estradiol	40-400 pg/ml	10-20 pg/ml
Estrona	30-200 pg/ml	30-70 pg/ml
Testosterona	20-80 ng/dl	15-70 ng/dl
Androstenodiona	60-300 ng/dl	30-150 ng/dl

La producción de estrógenos por los ovarios no se mantiene después de la menopausia; no obstante, las concentraciones de estrógenos en las mujeres posmenopáusicas pueden ser importantes, debido principalmente a la conversión extraglandular de androstenodiona y testosterona en estrógenos. El efecto clínico de este estrógeno varía de una mujer posmenopáusica a otra en función del grado de producción extraglandular, modificado por diversos factores.

La conversión porcentual de androstenodiona en estrógenos se relaciona con el peso corporal. La mayor producción de estrógenos a partir de androstenodiona según se incrementa el peso corporal obedece probablemente a la capacidad del tejido graso de aromatizar andrógenos. Este hecho y una disminución de las concentraciones de globulina fijadora de hormonas sexuales (que origina un incremento de las concentraciones de estrógenos libres) contribuyen a la asociación bien conocida entre la obesidad y el desarrollo de cáncer de endometrio. Por consiguiente, el peso corporal presenta una relación positiva con las concentraciones circulantes de estrona y estradiol¹⁴⁷. No obstante, la aromatización de andrógenos a estrógenos no se limita al tejido adiposo porque prácticamente todos los tejidos evaluados tienen esta actividad.

Finalmente, se agota el tejido esteroideogénico ovárico y, a pesar de los enormes aumentos reactivos de FSH y LH, no aparece más esteroidogénesis importante a partir de la actividad gonadal. El ovario posmenopáusico pesa menos de 10 g, pero puede visualizarse mediante ecografía¹⁶².

Con la edad avanzada, la contribución suprarrenal de precursores para la producción de estrógenos resulta insuficiente. En esta fase final de disponibilidad de estrógenos, las concentraciones no son suficientes para mantener los tejidos sexuales secundarios.



Herramientas de imágenes

En resumen, los síntomas observados con frecuencia y relacionados con la competencia folicular ovárica cada vez menor y, por tanto, con la desaparición de estrógenos en este climaterio prolongado son:

1. Trastornos del patrón menstrual, lo que comprende anovulación y fecundidad reducida, disminución del flujo o hipermenorrea, frecuencia irregular de la menstruación y, en último término, amenorrea.
2. Inestabilidad vasomotora (sofocos y sudores).
3. Situaciones atróficas: atrofia del epitelio vaginal, formación de carúnculas uretrales, dispareunia y prurito debido a atrofia vulvar, del

introito y vaginal, atrofia cutánea general, dificultades urinarias como tenesmo vesical y uretritis y cistitis abacteriana.

4. Problemas de salud secundarios a la privación de estrógenos a largo plazo: las consecuencias de osteoporosis y enfermedad cardiovascular.

A menudo, resulta difícil entender exactamente el complejo sintomático que puede mostrar una paciente concreta. Algunas pacientes presentan diversas reacciones intensas que pueden ser discapacitantes. Otras no muestran reacciones o presentan reacciones mínimas que pasan desapercibidas hasta que se efectúa una evaluación médica detallada.

Resulta útil clasificar los problemas hormonales en tres categorías:

1. Los relacionados con el exceso de estrógenos relativo, como hemorragia uterina disfuncional, hiperplasia endometrial y cáncer de endometrio.
2. Los relacionados con la privación de estrógenos, como sofocos, vaginitis atrófica, uretritis y osteoporosis.
3. Los relacionados con la hormonoterapia (v. cap. 18).

Volver al principio

Problemas del exceso de estrógenos

Exposición a estrógenos sin oposición

Durante el período perimenopáusico, existe una incidencia importante de hemorragia uterina disfuncional. En el estudio SWAN, aproximadamente un 20 % de los ciclos incluso al inicio de la transición perimenopáusica eran anovulatorios, se relacionaban con intervalos más cortos al comienzo de la transición y con intervalos más largos después¹⁶³. La hemorragia menstrual irregular era con mayor frecuencia debida a anovulación, mientras que el intenso sangrado menstrual se asociaba a obesidad y anomalías uterinas.

Aunque la máxima preocupación provocada por este síntoma es la presencia de una neoplasia endometrial, el hallazgo habitual consiste en tejido no neoplásico que muestra efectos estrogénicos sin oposición por la progesterona. Esto es consecuencia de la anovulación en las mujeres premenopáusicas y de la producción de estrógenos endógenos extragonadales o la administración de estrógenos en las posmenopáusicas. Hay cuatro mecanismos que podrían originar un aumento de las concentraciones de estrógenos endógenos:

1. Incremento de los andrógenos precursores (tumores endocrinos funcionales, hepatopatía, estrés).
2. Aumento de la aromatización (obesidad, hipertiroidismo y hepatopatías).
3. Mayor secreción directa de estrógenos (tumores ováricos).
4. Disminución de las concentraciones de SHBG (globulina fijadora de hormonas sexuales) que da lugar a mayores concentraciones de estrógenos libres.

En todas las mujeres, ya sean premenopáusicas o posmenopáusicas, reciban o no hormonoterapia, deben descartarse causas orgánicas específicas (neoplasias, complicaciones de embarazos imprevistos o hemorragia a partir de localizaciones extrauterinas). Además de una anamnesis detallada y una exploración física, la hemorragia uterina disfuncional precisa evaluación endometrial. La determinación ecográfica transvaginal del espesor endometrial puede utilizarse en las mujeres posmenopáusicas para evitar biopsias innecesarias¹⁶⁴. En las mujeres perimenopáusicas y posmenopáusicas con hemorragias anómalas, la biopsia endometrial se considera innecesaria cuando el espesor endometrial es menor de 5 mm porque el riesgo de hiperplasia o cáncer de endometrio es reducido¹⁶⁵⁻¹⁶⁷. No existen pruebas considerables que respalden la aplicación de este criterio en las mujeres premenopáusicas. ***Creemos que la biopsia es innecesaria en mujeres perimenopáusicas cuando el espesor endometrial es menor de 5 mm, que la biopsia está indicada cuando los antecedentes clínicos señalan una exposición prolongada a estrógenos sin oposición aun cuando el espesor endometrial sea «normal» (5-12 mm) y que debe practicarse una biopsia cuando el espesor endometrial es mayor de 12 mm aun cuando la sospecha clínica de enfermedad sea baja.***

Si el útero es normal en la exploración, por motivos de exactitud y rentabilidad, el método de biopsia debe ser un legrado-aspiración ambulatorio, **NO** la dilatación y legrado intrahospitalario, más antiguo, costoso y arriesgado. Se recomienda el uso de un dispositivo de aspiración endometrial de plástico. Es fácil de utilizar, no precisa dilatación cervical y suele ser indoloro. Este dispositivo es tan eficaz

como las técnicas antiguas más dolorosas. La inserción debe intentarse en primer lugar sin el uso de un gancho. En muchas pacientes, esto es viable y evita la sensación del gancho sujetando el cuello uterino. Una vez se aplica la aspiración, la cavidad endometrial debe legrarse de manera exhaustiva en todas direcciones, justo como se haría con una legra cortante durante una dilatación y legrado. Si la cánula se rellena de tejido, se introducirá una segunda e incluso una tercera cánula hasta que deje de obtenerse tejido. Aunque la mayoría de las pacientes no refiere problemas de calambres o dolor, la aplicación de aspiración en algunas mujeres estimula la aparición de calambres que habitualmente desaparecen en el plazo de 5-10 min. Dado que los calambres aparecen en una pequeña minoría de pacientes, nuestra práctica no incluye la administración sistemática de un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas. En caso de biopsias repetidas, en pacientes con calambres anteriores, resulta útil emplear un fármaco de este tipo al menos 20 min antes de la intervención.

Menos del 10 % de las mujeres posmenopáusicas no pueden ser evaluadas adecuadamente mediante una biopsia ambulatoria. Lo más habitual es que el motivo sea la incapacidad de acceder a la cavidad uterina. En estos casos, es oportuno efectuar una dilatación y legrado; no obstante, el pretratamiento con misoprostol o laminaria cervical puede evitar una dilatación y legrado. ***Asimismo, si el útero no es normal en la exploración pélvica (aumentado de tamaño e irregular), la biopsia endometrial ambulatoria debe ceder el paso a la dilatación y legrado con histeroscopia a fin de lograr precisión diagnóstica.***

Si la vulva, la vagina y el cuello uterino parecen normales en la inspección, puede suponerse que la hemorragia perimenopáusica es de origen intrauterino. La confirmación precisa la ausencia de una citología anómala en el frotis con Papanicolau. El síntoma principal del cáncer de endometrio es la hemorragia vaginal anómala, aunque sólo se encontrará un carcinoma en pacientes con hemorragia en menos del 3 % de las biopsias endometriales posmenopáusicas¹⁶⁸⁻¹⁷⁰. Se identifica endometrio normal en la mitad de las ocasiones, pólipos en alrededor del 3 %, hiperplasia endometrial en el 15 % y endometrio atrófico en el resto de pacientes con hemorragia posmenopáusica. La hemorragia posmenopáusica siempre debe tomarse en serio. Alrededor del 10 % de las pacientes con resultados benignos en la evaluación inicial manifiesta posteriormente una enfermedad importante en el plazo de dos años¹⁶⁹. ***La persistencia de una hemorragia anómala exige una nueva evaluación.***

Entre los procedimientos adicionales figuran los siguientes:

Colposcopia y biopsia cervical en caso de citología anómala o lesiones evidentes.

Evaluación endocervical mediante legrado en caso de citología anómala (el endocérvix siempre debe tenerse en cuenta como origen de una citología anómala).

Histerografía, histeroscopia o ecohisterografía con biopsia del endometrio si el sangrado persiste, para determinar la presencia de pólipos endometriales o de fibromas submucosos, y para descartar la presencia de cáncer endometrial¹⁷¹.

Debe recordarse que el informe anatomopatológico «tejido insuficiente para el diagnóstico» cuando una paciente se encuentra en tratamiento con estrógenos-progestágenos a menudo representa un endometrio atrófico y transformado en caduca del que se obtiene poco tejido con la legra exploradora. Si el médico tiene confianza en su técnica, sabiendo que se ha realizado una investigación completa de la cavidad intrauterina *y siempre que no persista la hemorragia en la paciente*, puede interpretar este informe como reconfortante y benigno: ausencia de enfermedad.

Si no existe una enfermedad orgánica, el tratamiento adecuado de la hemorragia uterina depende de la edad de la mujer y de los hallazgos en el tejido endometrial. En una mujer perimenopáusica con hemorragia uterina disfuncional asociada a endometrio proliferante o hiperplásico (no complicado por atipia ni elementos displásicos), el tratamiento periódico con progestágenos orales es obligatorio, por ejemplo, 5-10 mg de acetato de medroxiprogesterona a diario o 200 mg de progesterona micronizada durante los primeros 14 días de cada mes. Si existe hiperplasia, se precisa un legrado-aspiración de seguimiento al cabo de 3-4 meses y, cuando el progestágeno es ineficaz y no se observa regresión histológica, un legrado formal es un prolegómeno esencial a otras elecciones quirúrgicas terapéuticas. Los progestágenos pueden enmascarar un tejido anómalo y, por consiguiente, lo mejor es programar la biopsia de seguimiento 3 meses después del tratamiento progestágeno. Dado que la hiperplasia *con atipia* conlleva un riesgo de cáncer (incluso invasor), la histerectomía es el tratamiento de elección. Se observó persistencia o progresión de endometrio anómalo en el 28,4 % de las mujeres con hiperplasia compleja y en el 26,9 % de las mujeres con hiperplasia atípica a pesar del tratamiento con una sustancia gestágena¹⁷². No obstante, la respuesta al gestágeno fue mejor con una dosis más elevada y con un tratamiento más largo. Si se elige un tratamiento con una sustancia gestágena, se recomienda una duración mínima de 3 a 6 meses, con una dosis diaria de 20 mg de medroxiprogesterona o de 40 mg de acetato de megestrol.

Cuando el tratamiento progestágeno mensual corrija los cambios hiperplásicos (lo que sucede en el 95-98 % de los casos) y controle la hemorragia irregular, el tratamiento debe mantenerse hasta que cese la metrorragia intermenstrual. Éste es un signo fiable (en realidad, un bioanálisis) que indica el inicio de la privación de estrógenos y la necesidad de agregar estrógenos. Si aparecen trastornos vasomotores antes del cese de la hemorragia menstrual, puede iniciarse un programa combinado con estrógenos-progestágenos según

sea necesario para controlar los sofocos.

Si se precisa anticoncepción, en una paciente no fumadora, sana y con una presión arterial normal debe plantearse seriamente el uso de anticonceptivos con estrógeno-progestágeno. En una mujer anovuladora no puede garantizarse que no se produzca ovulación espontánea y embarazo. ***El uso de un anticonceptivo mixto en dosis bajas proporcionará al mismo tiempo anticoncepción y profilaxis contra la hemorragia anovuladora irregular intensa y el riesgo de hiperplasia y neoplasia endometrial.***

Los médicos han utilizado a menudo un régimen hormonal posmenopáusico tradicional para tratar a mujeres con el tipo de ciclos irregulares que se observan habitualmente en los años perimenopáusicos. Esta adición de estrógenos exógenos sin una dosis anticonceptiva de progestágeno cuando una mujer no presenta amenorrea ni manifiesta síntomas menopáusicos resulta inadecuada e incluso peligrosa (ya que expone el endometrio a unas concentraciones excesivamente altas de estrógenos). ***Y lo que es más importante, un régimen hormonal posmenopáusico no inhibe la ovulación ni ofrece anticoncepción***¹⁷³. La respuesta apropiada consiste en regular los ciclos anovuladores con un tratamiento progestágeno mensual junto con un método anticonceptivo adecuado o en utilizar anticoncepción de estrógenos-progestágenos en dosis bajas (v. cap. 15). Un anticonceptivo oral que contiene 20 µg de estrógenos ofrece una anticoncepción eficaz, mejora la regularidad del ciclo menstrual, disminuye la hemorragia y alivia los síntomas menopáusicos¹⁷⁴. El tratamiento con el método transdérmico o vaginal de anticoncepción con estrógenos-progestágenos (v. cap. 23) también sería adecuado.

Un dilema clínico frecuente es cuándo cambiar de la anticoncepción con estrógenos-progestágenos a la hormonoterapia posmenopáusica. Es importante cambiar porque, incluso con el anticonceptivo con estrógenos en dosis más bajas disponible, la dosis de estrógenos es cuatro veces mayor que la dosis posmenopáusica habitual y, con el envejecimiento, los riesgos relacionados con la dosis de estrógenos se tornan importantes. Un método para determinar el inicio de los años posmenopáusicos consiste en medir la concentración de FSH a partir de los 50 años de forma anual, con cuidado de obtener la muestra de sangre el día 6 o 7 de la semana sin estrógenos-progestágenos en una pauta de 3 semanas (cuando las concentraciones esteroideas han disminuido lo suficiente para permitir la elevación de la FSH). El viernes por la tarde es un buen momento en las pacientes que inician un nuevo tratamiento con estrógenos-progestágenos en domingo. Cuando la FSH es mayor de 20 UI/l, es momento de cambiar a un programa hormonal posmenopáusico. Debido a la variabilidad de las concentraciones de FSH que presentan las mujeres alrededor de la menopausia, este método no siempre es exacto^{175,176}. De hecho, en algunas mujeres, la FSH no se elevará hasta dos semanas después de la última exposición a la anticoncepción esteroidea. Una espera de 2 semanas no resulta muy práctica y conlleva el riesgo de un embarazo no deseado para la paciente. El método de la semana sin tratamiento es práctico y funciona en la mayoría de los casos. Puede permitirse que las mujeres que dependen de los anticonceptivos para evitar el embarazo alcancen la mitad de su sexto decenio de vida con la anticoncepción con estrógenos-progestágenos en dosis bajas y cambien a continuación de forma empírica a un régimen hormonal posmenopáusico. ***Se requiere un enfoque empírico con pacientes que reciban el tratamiento más reciente de liberación prolongada a lo largo del día o continua de anticoncepción con estrógeno y gestágenos***

Debido al efecto favorable del progestágeno de liberación local en el endometrio, el DIU con levonorgestrel (sistema intrauterino) resulta muy eficaz para tratar la menorragia, tan eficaz como la administración de progestágenos orales (con menos efectos secundarios) y se compara de manera favorable con la resección o ablación endometrial¹⁷⁷⁻¹⁸¹. Además, este DIU puede utilizarse para prevenir y tratar la hiperplasia endometrial¹⁸²⁻¹⁸⁷. Los estudios comparativos de hiperplasia endometrial indican que el DIU con levonorgestrel es tan eficaz, y probablemente mejor, como un tratamiento habitual con un gestágeno oral^{183,188,189}. El DIU con levonorgestrel puede asociarse a un ligero incremento de la formación de quistes ováricos, aunque son asintomáticos y se resuelven de manera espontánea¹⁹⁰.

En las mujeres posmenopáusicas, toda masa anexial debe considerarse un cáncer mientras no se demuestre lo contrario. La intervención quirúrgica suele ser necesaria y debe obtenerse una consulta adecuada no sólo en cuanto a la técnica quirúrgica, sino también en cuanto a la evaluación y la preparación preoperatorias oportunas. Los quistes ováricos asintomáticos no palpables se detectan con frecuencia mediante ecografía. Los quistes menores de 10 cm de diámetro y sin tabicaciones ni componentes sólidos (uniloculares) tienen un potencial maligno muy bajo, y pueden tratarse con vigilancia ecográfica seriada (a los 3, 6 y 12 meses y, a continuación, anualmente), en especial si la cifra sérica de CA 125 es normal^{191,192}. La cirugía se recomienda en los casos sintomáticos y cuando se constata crecimiento, se detectan ecos internos, aparece líquido en la pelvis o existen antecedentes familiares de cáncer de mama u ovario.

Volver al principio

Consecuencias de la privación de estrógenos posmenopáusica

La menopausia debe servir para recordar a pacientes y médicos que es un buen momento para la información. Sin lugar a dudas, la educación sanitaria preventiva es importante durante toda la vida, pero en el momento de la menopausia una revisión de los problemas de

salud más importantes puede ser especialmente gratificante. Además de los aspectos generales de una buena salud, la atención debe centrarse en la enfermedad cardiovascular y la osteoporosis.

Durante los años menopáusicos, algunas mujeres manifiestan diversos síntomas intensos, en tanto que otras muestran reacciones nulas o mínimas que pueden pasar desapercibidas. Las diferencias en las reacciones menopáusicas sintomáticas entre diferentes culturas están poco documentadas y, de hecho, son difíciles de averiguar. La notificación individual se encuentra tan condicionada por los factores socioculturales que resulta complicado determinar lo que es consecuencia de variabilidad biológica y de variabilidad cultural^{193,194}. Por ejemplo, no existen palabras que describen un sofoco en japonés, chino o maya¹⁹⁵. No obstante, hay motivos para creer que la naturaleza y la prevalencia de síntomas menopáusicos son comunes a la mayoría de las mujeres, y que las variaciones inter e intraculturales no traducen diferencias en la fisiología, sino en las actitudes, sociedades, modos de vida, situación socioeconómica y percepciones individuales¹⁹⁶⁻²⁰¹. Las concentraciones hormonales durante los años perimenopáusicos varían muy poco entre diferentes grupos étnicos; las diferencias obedecen principalmente a variaciones en la constitución corporal²⁰².

Síntomas vasomotores

Los sofocos vasomotores se consideran el sello distintivo del climaterio femenino, y la mayor parte de las mujeres posmenopáusicas los sufre en cierto grado. El término «sofoco» sirve para describir el inicio repentino de un enrojecimiento de la piel en cabeza, cuello y tórax, acompañado de un aumento de la frecuencia cardíaca y una sensación de intenso calor corporal. El sofoco termina a veces con transpiración profusa. La duración varía entre unos segundos y varios minutos y, rara vez, 1 h. La frecuencia puede oscilar entre rara y recidivante cada pocos minutos. Los sofocos son más frecuentes e intensos por la noche (cuando una mujer se despierta a menudo del sueño) o durante los momentos de estrés. En un ambiente frío, los sofocos son menos numerosos, menos intensos y más breves en comparación con uno cálido²⁰³. Lo que es más importante, el sofoco puede influir en la calidad de vida de la mujer e interferir en el trabajo o las actividades de ocio.

En el seguimiento longitudinal de un número amplio de mujeres, el 10 % presentó sofocos antes de la menopausia, en tanto que en otros estudios hasta el 15-25 % de las mujeres premenopáusicas comunicó sofocos^{9,89,204,205}. Se ha publicado que la frecuencia es incluso mayor en las mujeres premenopáusicas diagnosticadas de síndrome premenstrual²⁰⁶. En el Massachusetts Women's Health Study, la incidencia de sofocos aumentó del 10 % durante el período premenopáutico a cerca del 50 % inmediatamente después del cese de la menstruación⁸⁹. Alrededor de 4 años después de la menopausia, la tasa de sofocos descendió al 20 %. En un estudio comunitario australiano, el 6 % de las mujeres premenopáusicas, el 26 % de las perimenopáusicas y el 59 % de las posmenopáusicas refirieron sofocos²⁰⁷. Un estudio transversal a gran escala realizado en Estados Unidos informó de que el 57 % de las mujeres perimenopáusicas y el 49 % de las mujeres que se hallan en una primera fase posmenopáusica experimentaron sofocos considerables²⁰⁰. Según otro estudio nacional llevado a cabo en Estados Unidos, se constataba existencia de sofocos en el 79 % de las mujeres perimenopáusicas y en el 65 % de las mujeres posmenopáusicas²⁰⁸.

En estudios transversales, hasta el 40 % de las mujeres premenopáusicas y el 85 % de las menopáusicas refieren algunos síntomas vasomotores²⁰⁵. En un estudio longitudinal realizado en Gotemburgo, Suecia, se registró una prevalencia máxima del 60 % a los 52-54 años de edad, con un descenso al 30 % a los 60 años y al 9 % a los 72 años²⁰⁹. Según el estudio SWAN, el 57 % de las mujeres perimenopáusicas presentaba sofocos, y aproximadamente el 50 % después de la menopausia y hasta los 55 años de edad²¹⁰. En Estados Unidos no se apreciaron diferencias en la prevalencia de síntomas vasomotores en los estudios de mujeres de raza negra y blanca^{211,212}. Las mujeres con sobrepeso notifican más sofocos, quizá como reflejo de un efecto de la grasa corporal que provoca una mayor temperatura corporal central^{200,202,213}. Los cálculos exactos de prevalencia se ven dificultados por la heterogeneidad y las diferencias en las metodologías, culturas y definiciones²¹⁴. La incidencia en las distintas sociedades está influenciada por actitudes personales y sociales, por la salud psicológica y física de la paciente, por la familiaridad con la interpretación de las cuestiones relacionadas con la menopausia en la bibliografía médica y en los medios de comunicación, por diferencias étnicas, por dietas distintas y por condiciones de vida diferentes; no obstante, teniendo en cuenta las diferencias culturales, la incidencia y la experiencia generales son parecidas en todo el mundo^{215,216}.

Aunque los sofocos pueden producirse en el período anterior a la menopausia, son más una característica del período posmenopáusico, con un máximo el primer año después de las últimas reglas, que dura en el 50 % de las mujeres entre 4 y 5 años, pero que en algunas (hasta el 25 %) dura más de 5 años, y hasta 15 años en el 10 % de ellas²¹⁷. Según un excelente estudio longitudinal de cohortes llevado a cabo en Australia, la duración promedio de los síntomas vasomotores fue de 5,2 años (con un intervalo de 2 a 10 años) en mujeres no sometidas a hormonoterapia, y ligeramente mayor, 5,5 años, en mujeres sometidas a tratamiento hormonal²¹⁸.

La fisiología del sofoco sigue siendo desconocida. Los estudios indican que en las mujeres que sufren sofocos es más estrecho el intervalo de regulación de la temperatura y, en consecuencia, cambios menores en la temperatura corporal central producen respuestas compensadoras, como escalofríos o rubor²¹⁹. La realización de una RM cerebral durante un sofoco indica activación cortical generalizada en lugar de una localización específica²²⁰. Los sofocos son definitivamente provocados por una disminución en el nivel de estrógenos; sin embargo, no todos los sofocos se deben a insuficiencia de estrógenos. Los sofocos y sudores pueden ser secundarios a enfermedades, como feocromocitoma, carcinoide, leucemias, tumores pancreáticos y anomalías tiroideas²²¹. Lamentablemente, el sofoco es un síntoma psicósomático relativamente frecuente y las mujeres a menudo reciben tratamiento con estrógenos de forma innecesaria. ***Cuando la situación clínica no es clara y evidente, la carencia de estrógenos como causa de los sofocos debe confirmarse con unas concentraciones elevadas de FSH.***

La relación entre el inicio de los sofocos y la reducción de estrógenos se ve respaldada clínicamente por la eficacia del tratamiento con estrógenos y la ausencia de sofocos en los estados de hipoestrogenismo, como la disgenesia gonadal. Las mujeres con hipogonadismo únicamente presentan sofocos después de la administración y retirada de estrógenos. Aunque la impresión clínica de que las pacientes premenopáusicas castradas quirúrgicamente sufren reacciones vasomotoras más intensas se mantiene de forma generalizada, este hecho no fue corroborado por el único estudio objetivo realizado hasta la fecha²²².

Aunque los sofocos son el problema más frecuente de la posmenopausia, no suponen un riesgo inherente para la salud. El sofoco se acompaña de un patrón específico y fiable de cambios fisiológicos^{219,223}. Coincide con una oleada de LH (no de FSH) y va precedido por una conciencia prodrómica subjetiva de que está empezando. Esta aura se sigue de un incremento mensurable del calor en toda la superficie corporal. Un sofoco está provocado por una ligera elevación de la temperatura corporal central. La superficie corporal presenta un aumento de la temperatura, acompañado de variaciones de la conductancia cutánea y seguido de un descenso de la temperatura central; todos ellos pueden medirse de manera objetiva. En pocas palabras, el sofoco no es una liberación de calor corporal acumulado, sino una excitación súbita inadecuada de los mecanismos de liberación de calor. Se desconoce su relación con la oleada de LH y el cambio de temperatura en el interior del cerebro. La observación de que aparecen sofocos tras una hipofisectomía indica que el mecanismo no depende ni se debe directamente a la liberación de LH. En otros términos, el mismo fenómeno cerebral que provoca los sofocos también estimula la secreción de gonadolibarina (GnRH) y eleva la LH. Esto es probablemente secundario a cambios hipotalámicos en los neurotransmisores que aumentan la actividad neuronal y autónoma²²⁴.

En las mujeres premenopáusicas que sufren sofocos debe realizarse un cribado de enfermedades tiroideas y de otros tipos. Existe una revisión exhaustiva de todas las causas posibles²²⁵. Los médicos deben ser sensibles ante la posibilidad de un problema emocional subyacente. El hecho de indagar más allá de los síntomas iniciales en la vida de la paciente es un servicio importante para ella y su familia que será apreciado finalmente. Esto es bastante más difícil que prescribir simplemente estrógenos, pero hacer frente a los problemas es la única manera de lograr una cierta resolución. La prescripción inapropiada de estrógenos (en presencia de concentraciones normales de gonadotropinas) sólo retrasa de forma transitoria, por una respuesta placebo, la resolución de los problemas subyacentes.

Una observación sorprendente y constante en la mayoría de los estudios sobre menopausia y hormonoterapia es una respuesta placebo pronunciada (al menos del 51 % en las primeras semanas de tratamiento)²²⁶ en diversos síntomas, entre ellos, los sofocos. En un estudio inglés aleatorizado y controlado con placebo de mujeres tratadas con implantes de estrógenos y que solicitaron nuevos implantes, no se observaron diferencias en los resultados en cuanto a síntomas psicológicos y físicos al comparar a las que recibieron un implante activo con las tratadas con placebo²²⁷.

Un problema clínico importante que se aprecia en nuestra práctica de derivación es la situación siguiente: una mujer tendrá en ocasiones una respuesta aparentemente beneficiosa a los estrógenos, sólo para ver que ésta desaparece al cabo de varios meses. Esto origina una secuencia de visitas periódicas al médico y dosis de estrógenos cada vez mayores. Cuando una paciente alcanza el punto de precisar dosis elevadas de estrógenos, debe efectuarse una investigación detallada para buscar un problema psiconeurótico o psicosocial básico. A fin de ayudar a persuadir a una paciente de que sus síntomas no se deben a las concentraciones bajas de estrógenos, consideramos muy útil y convincente medir la concentración sanguínea de estradiol de la paciente y compartir el resultado con ella.

Premenopáusico 10-25 % de las mujeres

Perimenopáusico 60 %

Posmenopáusico:

Sin sofocos	15-25 %
-------------	---------

Sofocos diarios	15-20 %
-----------------	---------

Duración	1-2 años de promedio
----------	----------------------

	5 o más años: 25 %
--	--------------------

Otras causas	Psicosomáticas
--------------	----------------

Estrés

Enfermedad tiroidea

Infecciones subagudas crónicas

Feocromocitoma

Tumor carcinoide

Leucemia

Cáncer

Cambios atróficos

Con la producción extremadamente baja de estrógenos al final de la edad posmenopáusica, o muchos años después de la castración, aparece atrofia de las superficies mucosas vaginales, acompañada de vaginitis, prurito, dispareunia y estenosis. La atrofia genitourinaria origina diversos síntomas que afectan a la facilidad y calidad de vida. La uretritis con disuria, la incontinenia con tenesmo urinario y la polaquiuria son otros resultados del adelgazamiento de la mucosa, en este caso, de la uretra y la vejiga. Las infecciones urinarias recidivantes se previenen con eficacia mediante el tratamiento posmenopáusico con estrógenos intravaginales²²⁸. La relajación vaginal con cistocele, rectocele y prolapso uterino y las distrofias vulvares no son consecuencia de la privación de estrógenos.

Debido a la carencia de estrógenos, la vagina pierde colágeno, tejido adiposo y la capacidad de retener agua. Conforme se encogen las paredes vaginales, se aplanan y desaparecen los pliegues. El epitelio superficial pierde su capa fibrosa externa y se adelgaza hasta unas pocas capas de células, lo que reduce notablemente la proporción entre células superficiales y basales. Como resultado, la superficie vaginal queda frágil y propensa a la hemorragia con traumatismos mínimos. Mientras se producen estos cambios, se estrechan los vasos sanguíneos en las paredes vaginales y disminuyen las secreciones de las glándulas sebáceas. Con el tiempo, la propia vagina se contrae y pierde flexibilidad, en tanto que los labios menores se tornan más pálidos y pequeños. Además, el pH se hace más alcalino, lo que transforma el ambiente vaginal en menos hospitalario para los lactobacilos y más vulnerable a la infección por patógenos genitourinarios y fecales. Los microorganismos infecciosos pueden ascender al sistema urinario y provocar uretritis, infecciones urinarias y cistitis.

La dispareunia, en ocasiones con hemorragia poscoital, es la consecuencia inevitable de una vagina con atrofia intensa y escasa lubricación. Incluso en las mujeres sin actividad sexual, la vaginitis atrófica puede ocasionar prurito, irritación y sensación urente. Estos síntomas no se mencionan a menudo, y es importante realizar una inspección para detectar signos de atrofia vaginal incluso en ausencia

de síntomas. ***La medición del pH es una forma sencilla de determinar la influencia o ausencia de los estrógenos. En caso de carencia de estrógenos se observa prácticamente siempre un pH superior a 4,5***^{229,230}.

La dispareunia casi nunca es causa de que las mujeres de edad avanzada acudan a la consulta. En nuestra sociedad todavía hay reticencia a hablar de la actividad sexual, sobre todo cuando se trata de pacientes de edad y de médicos también de edad. Un interrogatorio moderado puede servir para iniciar un tratamiento con estrógenos para tratar el trastorno y para aumentar el placer sexual. Las determinaciones objetivas han demostrado que los factores vaginales que influyen en el disfrute de la relación sexual pueden mantenerse con dosis apropiadas de estrógenos²³¹. Tanto la paciente como el médico deben ser conscientes de que puede esperarse una respuesta significativa al cabo de 1 mes, pero que se requiere un tiempo prolongado para recuperar por completo el tracto genitourinario (6-12 meses), y ni los médicos ni las pacientes deben desanimarse por una ausencia aparente de respuesta inmediata. El raloxifeno y el tamoxifeno tienen poca influencia sobre el epitelio vaginal, y la sequedad vaginal es peor con los inhibidores de la aromatasas. La actividad sexual mantiene por sí misma la respuesta circulatoria de los tejidos vaginales y aumenta los efectos terapéuticos del estrógeno. Por lo tanto, las mujeres de edad sexualmente activas presentan menos atrofia vaginal incluso sin estrógenos.

Aunque se afirma que la incontinencia de esfuerzo genuina no se modifica por el tratamiento con estrógenos, otros autores sostienen que el tratamiento estrogénico mejora o cura este tipo de incontinencia en más del 50 % de las pacientes debido a un efecto directo sobre la mucosa uretral²³²⁻²³⁴. En un metaanálisis se llegó a la conclusión de que sólo se comunicó una mejoría en los estudios no aleatorizados²³⁵. Dos ensayos aleatorizados dedicados a este problema clínico no pudieron demostrar un efecto beneficioso del tratamiento con estrógenos^{236,237}. La mayoría de los casos de incontinencia urinaria en mujeres ancianas son un problema mixto con un componente importante de incontinencia de urgencia que se cree que mejora con el tratamiento estrogénico. Sin embargo, en el estudio aleatorizado HERS (Heart and Estrogen-progestin Replacement Study), se señaló un empeoramiento de la incontinencia tanto de urgencia como de esfuerzo con la hormonoterapia, y en el Nurses' Health Study se comunicó un pequeño aumento de la incontinencia con la hormonoterapia^{238,239}. ***No hay confirmación alguna convincente de que el tratamiento con estrógenos tenga alguna influencia positiva sobre la incontinencia.*** En el estudio SWAN, sólo el 15 % de las mujeres con incontinencia comunicaron un empeoramiento de la incontinencia urinaria durante la transición perimenopáusica, principalmente por un aumento de peso²⁴⁰. La mayoría de las mujeres con incontinencia no experimentaron cambio alguno o mejoría. El estudio SWAN documenta claramente que la incontinencia urinaria no es uno de los síntomas principales de la menopausia ni de la transición perimenopáusica^{240,241}. ***La incontinencia en la mediana edad no es una consecuencia de cambios hormonales, sino fundamentalmente el efecto de un exceso de peso corporal o de diabetes mellitus.***

El descenso del contenido en colágeno de la piel, de la elasticidad y del espesor cutáneo que surge con el envejecimiento puede evitarse considerablemente mediante el tratamiento estrogénico posmenopáusico²⁴²⁻²⁴⁶. El efecto de los estrógenos sobre el colágeno resulta evidente en el hueso y la piel; la masa ósea y el colágeno disminuyen en paralelo tras la menopausia, y el tratamiento estrogénico reduce el recambio del colágeno y mejora su calidad^{247,248}. Al menos en un estudio se ha comprobado no sólo un aumento del espesor de la piel facial, sino también una mejoría de las arrugas con los estrógenos tópicos²⁴⁹. Un estudio aleatorizado demostró mejorías en la elasticidad, la hidratación y el grosor de la piel al comparar hormonoterapia con placebo²⁵⁰. Lo que resulta más impresionante, los datos del U.S. First National Health and Nutrition Examination Survey indicaron que el uso de estrógenos se asoció a una prevalencia inferior de arrugas cutáneas y xerosis²⁵¹. El tabaquismo es un factor de riesgo importante de arrugas de la piel facial, y la hormonoterapia no puede disminuir este efecto del tabaquismo²⁵². Según un estudio clínico de 1 año de duración, la hormonoterapia no sirvió para mejorar las arrugas de la piel ya presentes²⁵³.

Uno de los rasgos del envejecimiento en los hombres y las mujeres consiste en una reducción mantenida de la fuerza muscular. Muchos factores influyen en este descenso, entre ellos la talla, el peso y el grado de actividad física. Se ha comunicado que las mujeres que emplean activamente estrógenos muestran un menor descenso de la fuerza muscular, aunque en al menos un estudio no pudieron detectarse efectos de los estrógenos²⁵⁴⁻²⁵⁹. Se trata de una cuestión importante debido a las posibles consecuencias protectoras contra las fracturas, así como a un efecto beneficioso derivado de la capacidad de mantener un ejercicio físico enérgico.

Efectos psicofisiológicos

La idea de que la menopausia ejerce un efecto perjudicial sobre la salud mental carece de respaldo en la bibliografía psiquiátrica, así como en estudios de la población general^{204,205,260,261}. El concepto de un trastorno psiquiátrico específico (melancolía involutiva) inducido por la menopausia se ha abandonado. De hecho, la depresión es menos frecuente, no más, entre las mujeres de mediana edad, y la menopausia no puede vincularse con sufrimiento psicológico^{3-9,262}. El estudio longitudinal de mujeres premenopáusicas indica que la histerectomía con o sin ovariectomía no se asocia a un efecto psicológico negativo en las mujeres de mediana edad²⁶³. Los datos

longitudinales del Massachusetts Women's Health Study revelan que la menopausia no conlleva un mayor riesgo de depresión²⁶⁴. Aunque las mujeres tienen más probabilidad de sufrir una depresión que hombres, esta diferencia sexual comienza al inicio de la adolescencia, no en la menopausia²⁶⁵.

En el U.S. National Health Examination Follow-up Study se incluyen evaluaciones longitudinales y transversales de una muestra representativa de mujeres a escala nacional. En este estudio no se han obtenido pruebas que relacionen la menopausia natural o quirúrgica con el sufrimiento psicológico²⁶⁶. De hecho, el único cambio longitudinal consistió en un leve descenso de la prevalencia de depresión conforme las mujeres atravesaron la transición menopáusica. Los resultados de este estudio fueron los mismos en las pacientes que usaban estrógenos y en las que no.

No está justificada una visión negativa de la salud mental en el momento de la menopausia; muchos de los problemas comunicados en esta época son consecuencia de acontecimientos vitales^{11,12,267,268}. Así, hay problemas que aparecen en la transición perimenopáusica y al inicio de la posmenopausia que son frecuentes, pero su relación causal con los estrógenos es poco probable. Estos problemas comprenden astenia, nerviosismo, cefaleas, insomnio, depresión, irritabilidad, artromialgias, mareo y palpitaciones. De hecho, en esta etapa de la vida, tanto los hombres como las mujeres expresan una multitud de síntomas que no revelan una diferencia sexual explicable por una causa hormonal^{269,270}. No obstante, las mujeres de mediana edad notifican síntomas más a menudo que los hombres²⁷⁰, quizá como reflejo de las percepciones y connotaciones generalmente negativas que nuestras culturas y sociedades han atribuido a la menopausia.

En dos estudios longitudinales de cohortes se evaluó el inicio reciente de síntomas y trastornos depresivos durante la transición perimenopáusica. El Penn Ovarian Aging Study hizo el seguimiento durante 8 años de 436 mujeres sin antecedentes de depresión, y relacionó los cambios hormonales con el inicio de un estado de ánimo depresivo²⁷¹. En el 50 % de las mujeres se observó un aumento en las medidas de depresión y un 26 % cumplía los criterios de un diagnóstico clínico de trastorno depresivo. Utilizando las mujeres como sus propios controles, en el grupo con depresión era 2,5 veces más probable observar la aparición de depresión clínica al comparar la situación durante la transición perimenopáusica y la situación premenopáusica. Estos síntomas durante la transición perimenopáusica se asociaron a una mayor variabilidad (pero no con diferencias promedio) en la concentración de estradiol, lo que indica que las fluctuaciones en dicha concentración pueden ser un factor importante de desestabilización.

El Harvard Study of Moods and Cycles es un estudio de cohortes llevado a cabo con mujeres con y sin antecedentes de depresión²⁷². Entre las mujeres que se hallaban en el período de transición perimenopáusica, el riesgo de nueva depresión era casi el doble comparado con las mujeres premenopáusicas, entre el 9,5 % y el 16,6 %, y este riesgo se vinculaba a la presencia de síntomas vasomotores. Y lo que es más importante, un aumento estadísticamente significativo del riesgo de sufrir nuevos síntomas depresivos sólo se observaba en mujeres con antecedentes de haber sufrido acontecimientos adversos a lo largo de su vida (en el informe, los acontecimientos no se determinaron ni especificaron). También hay que señalar que el 83 % de las mujeres no experimentaron cambios de humor.

El estudio SWAN obtuvo resultados parecidos. Un primer episodio de depresión en las mujeres perimenopáusicas se relacionaba con poca salud física, con trastornos de ansiedad, con haber sufrido acontecimientos estresantes a lo largo de la vida y con sofocos²⁷³.

Esta cuestión ha sido muy difícil de estudiar. Los resultados irregulares pueden reflejar variaciones en el diseño de los estudios, la selección de las participantes, los métodos utilizados para determinar el estado de ánimo y la definición de situación menopáusica. ***Sin embargo, los mejores informes proporcionan indicios fiables de la existencia de una población de mujeres vulnerable.*** Las alteraciones depresivas del estado de ánimo están influidas por otros factores, como aumento de peso, tabaquismo, síndrome premenstrual (SPM, definido en el capítulo 14), situación laboral y estado civil. El SPM premenopáusico constituye un factor de predicción importante de síntomas depresivos que emerge en la transición menopáusica.

Las cuestiones más importantes son si verdaderamente las mujeres sanas presentan un aumento de la depresión durante la transición menopáusica, y si hay problemas psicológicos sutiles o incluso clínicamente aparentes que identifiquen a un subgrupo propenso. Los estudios de cohortes corroboran la idea de que hay un grupo vulnerable de mujeres perimenopáusicas que son las responsables del aumento de nueva depresión observado durante la transición perimenopáusica. Los datos coinciden con la idea de que las fluctuaciones de los niveles hormonales se relacionan con síntomas del estado de ánimo, pero es imposible saber si existe una relación causa y efecto real.

En resumen, la mayoría de las mujeres (alrededor del 85 %) presentan una transición perimenopáusica sin problemas del estado de ánimo. Algunas corren un mayor riesgo de sufrir un nuevo inicio de síntomas depresivos, y éste probablemente aumenta con las variaciones hormonales y los síntomas vasomotores. Estas mujeres vulnerables proceden probablemente de un grupo de mujeres premenopáusicas con problemas psicológicos subyacentes (aunque «problema» puede ser una palabra

demasiado fuerte). Es posible que los cambios hormonales perimenopáusicos originen un estado que haga a la persona menos capaz de afrontar los acontecimientos adversos de la vida.

Los intentos por estudiar los efectos de los estrógenos sobre estos problemas se han visto dificultados por la subjetividad de los síntomas (respuestas placebo elevadas) y el «efecto dominó» que provoca la reducción de los sofocos sobre la frecuencia de los síntomas. Mediante un estudio de diseño prospectivo, cruzado y doblemente ciego, Campbell y Whitehead llegaron a la conclusión, hace muchos años, de que numerosas «mejorías» sintomáticas atribuidas al tratamiento estrogénico son consecuencia del alivio de los sofocos, un efecto «dominó»²⁷⁴. En los estudios en los que se han realizado ajustes respecto a los síntomas menopáusicos, se llegó a la conclusión de que el estado de ánimo se ve afectado en gran medida por los síntomas vasomotores y los trastornos del sueño, además de reflejar problemas vitales^{139,275}.

Un estudio de 2 001 mujeres australianas con edades comprendidas entre 45 y 55 años se centró en la utilización del sistema sanitario por la población femenina en el período de vida perimenopáusico¹⁴. Las usuarias del sistema sanitario en este grupo de edad eran usuarias previas frecuentes de la asistencia sanitaria, se encontraban menos sanas, y tenían más síntomas psicossomáticos y reacciones vasomotoras. Estas mujeres tenían más probabilidades de haber presentado antecedentes de salud adversos importantes, incluidos antecedentes de síntomas premenstruales. Este estudio recaló que las mujeres perimenopáusicas que solicitan asistencia sanitaria son diferentes de las que no buscan ayuda, y que a menudo abrazan la hormonoterapia con la esperanza de solucionar sus problemas. Se han publicado resultados semejantes en una cohorte de mujeres británicas²⁷⁶. Esta población es la que atienden más a menudo los médicos, lo que origina opiniones sesgadas entre éstos con respecto a la menopausia. Hay que procurar no generalizar a toda la población femenina el comportamiento que presenta este grupo relativamente pequeño de mujeres. Es importante saber que las mujeres perimenopáusicas que acuden a los médicos acaban siendo tratadas a menudo con estrógenos de una manera inapropiada e innecesaria. No obstante, está bien demostrado que la calidad de vida de una mujer se ve alterada por los síntomas vasomotores y que el tratamiento estrogénico aporta una mejoría impresionante²⁷⁷⁻²⁷⁹. Las pacientes se muestran agradecidas de ser las receptoras de este efecto «dominó».

En la Women's Health Initiative (WHI), comentada en el capítulo 18, se llegó a la conclusión de que el tratamiento con estrógenos-progestágenos careció de efectos beneficiosos sobre la calidad de vida relacionada con la salud²⁸⁰. Sin embargo, sólo el 12,7 % de las participantes presentaba síntomas vasomotores moderados a intensos en el momento de incorporarse al estudio, y la intensidad puede cuestionarse debido a que las participantes se mostraron dispuestas a tomar placebo. La calidad de vida basal global en este estudio era relativamente alta y las participantes tenían una edad más avanzada (el número medio de años respecto a la menopausia era de 12+). En este estudio clínico aleatorizado no se estudió la población adecuada de mujeres a fin de evaluar el efecto de la hormonoterapia sobre las medidas de calidad de vida.

El estudio Women's International Study of Long Duration Oestrogen after the Menopause (WISDOM) era un estudio clínico controlado y aleatorizado que se llevó a cabo en el Reino Unido, Australia y Nueva Zelanda, con 3 721 mujeres de entre 50 y 69 años tratadas bien con 0,625 mg de estrógenos conjugados-2,5/5 mg de medroxiprogesterona o placebo²⁸¹. El plan original era someter a tratamiento aleatorio a las 22 300 mujeres del estudio que duraría 10 años. El estudio se canceló en octubre del 2002 como respuesta a los informes iniciales de la WHI. Lamentablemente, la cancelación prematura impide la posibilidad de cualquier dato a largo plazo del WISDOM. Entre las 2 130 mujeres que completaron 1 año del ensayo, se observaron mejorías estadísticamente significativas en las tratadas en las categorías de síntomas vasomotores, sexuales y relacionados con el sueño. Las mujeres tratadas comunicaron una reducción del dolor articular y muscular, la sudoración nocturna, el insomnio y la sequedad vaginal. En el grupo tratado se informó de mayor mastalgia, pero los porcentajes eran notablemente bajos (16 % en el grupo tratado y 7 % en el grupo con placebo).

Los investigadores del ensayo WISDOM argumentaron que los pequeños efectos en la calidad de vida comunicados por los estudios de la WHI y HERS pueden atribuirse a la insensibilidad de las herramientas de medida utilizadas en estos estudios clínicos. El estudio WISDOM utilizó una herramienta diseñada específicamente para evaluar el bienestar físico y emocional después de la menopausia, junto con un cuestionario genérico validado como instrumento para evaluar la calidad de vida en Europa. Sólo el cuestionario específico detectó cambios significativos; la herramienta genérica europea no. Esto destaca la importancia de utilizar la herramienta de estudio apropiada para investigar este aspecto de la salud después de la menopausia. Los resultados obtenidos en el estudio de la WHI fueron parecidos en cuanto a los síntomas vasomotores, relacionados con el sueño y los síntomas articulares, pero con una menor diferencia entre el grupo de pacientes tratadas y el grupo que recibió placebo. El estudio de la WHI sólo dedicaba una pregunta a la sexualidad.

Los resultados del estudio WISDOM no son sorprendentes; reflejan lo que todos los médicos han observado en su propia vida profesional. La cuestión más importante es la siguiente: los estudios WISDOM, WHI y HERS se parecían en cuanto a que en ellos participaban mujeres posmenopáusicas que formaban parte de un grupo de mayor edad sin síntomas. Es una conclusión simple y lógica que la hormonoterapia en un grupo sintomático y más joven de mujeres posmenopáusicas debería producir mayores efectos positivos en la calidad de vida que los cuantificados en los estudios clínicos. Los tres estudios clínicos, por tanto, subestimaron el efecto favorable de

la edad y la situación sintomática de sus participantes. Sin embargo, en el estudio WISDOM, incluso las mujeres posmenopáusicas de mayor edad que presentaban síntomas se beneficiaron de la hormonoterapia. La edad no debe ser el único factor orientativo en la toma de decisiones.

La estabilidad emocional durante el período perimenopáusico puede alterarse por unos patrones de sueño deficientes. Los sofocos tienen un efecto adverso sobre la calidad del sueño²⁸²⁻²⁸⁴. El tratamiento estrogénico mejora la calidad del sueño, al disminuir el tiempo que transcurre hasta el inicio del mismo e incrementar el sueño REM (movimientos oculares rápidos)^{277,285,286}. En el estudio SWAN, una tercera parte de las mujeres comunicaron problemas relacionados con el sueño, incluso sin presentar sofocos o sudoración nocturna, y la incidencia de síntomas vasomotores se asociaba a un mayor riesgo de sufrir alteraciones del sueño; la hormonoterapia mejoró la calidad del sueño^{287,288}. Quizá los sofocos sean insuficientes para despertar a una mujer, pero son suficientes para afectar a la calidad del sueño, lo que reduce la capacidad de afrontar los problemas y tensiones del día siguiente. Incluso se constata una mejoría del sueño con el tratamiento estrogénico en las mujeres posmenopáusicas que se reconocen asintomáticas²⁸⁶.

Por tanto, la «calidad de vida» global comunicada por las mujeres puede mejorar al hacerlo el sueño y aliviarse los sofocos. Sin embargo, aún se desconoce si el tratamiento estrogénico presenta un efecto antidepressivo farmacológico directo adicional o si la respuesta del estado de ánimo representa totalmente un efecto beneficioso indirecto del alivio de los síntomas físicos y, en consecuencia, de la mejoría del sueño. Mediante el uso de diversos instrumentos de evaluación para medir la depresión, se registraron mejorías con el tratamiento estrogénico en mujeres ovariectomizadas^{289,290}. En el gran estudio de cohortes prospectivo de la comunidad jubilada de Rancho Bernardo, no pudieron detectarse efectos beneficiosos en las medidas de depresión en las usuarias activas de estrógenos posmenopáusicos en comparación con las mujeres no tratadas²⁹¹. De hecho, las mujeres tratadas presentaron puntuaciones más altas de síntomas depresivos, posiblemente como reflejo de un sesgo de selección del tratamiento; las mujeres sintomáticas y deprimidas solicitan hormonoterapia. Otros reflejan que el tratamiento con estrógenos tiene una influencia más importante sobre el bienestar de las mujeres que va más allá del alivio de síntomas como los sofocos^{277,292,293}. En ancianas deprimidas, las mejorías de la respuesta a la fluoxetina se potenciaron mediante la adición de tratamiento estrogénico²⁹⁴. En un estudio aleatorizado y controlado con placebo de 12 semanas efectuado en 55 mujeres perimenopáusicas con depresión mayor clínicamente significativa, el tratamiento transdérmico con 100 µg de estradiol mejoró de forma considerable el estado de ánimo²⁹⁵. En un estudio a corto plazo estadounidense parecido de 34 mujeres perimenopáusicas con depresión mayor y menor tratadas con 50 µg de estradiol por vía transdérmica, se constataron mejorías con independencia de un efecto sobre los síntomas vasomotores²⁹⁶. Estos pequeños estudios clínicos sostienen que el tratamiento estrogénico resulta beneficioso para tratar la depresión clínica. Esta conclusión se ve respaldada por el tratamiento satisfactorio de la depresión posparto con estradiol^{297,298}.

La causa más frecuente de problemas del estado de ánimo perimenopáusicos es la depresión preexistente^{10,299}, aunque hay una pequeña población de mujeres cuyo estado de ánimo es sensible a los cambios hormonales. En el estudio estadounidense SWAN, la incidencia de cambios del estado de ánimo aumentó de la premenopausia a la perimenopausia precoz, desde el 10 % al 16,5 %²⁹⁹. Existen tres posibles explicaciones: 1) el descenso de estrógenos en la menopausia afecta a los neurotransmisores que regulan el estado de ánimo; 2) el estado de ánimo se ve influido negativamente por los síntomas vasomotores (teoría del dominó), y 3) en el estado de ánimo influyen las vicisitudes de la vida, que son muy habituales alrededor de la menopausia. Algunos sostendrían que estos cambios del estado de ánimo aparecen en respuesta a las fluctuaciones hormonales que se producen durante los años perimenopáusicos. Estas fluctuaciones realmente aparecen⁶⁴, aunque aún debe determinarse si provocan síntomas de cualquier tipo. Parece lógico que las personas con problemas del estado de ánimo puedan reflejar todos estos mecanismos.

Cognición y enfermedad de Alzheimer

En función del método de evaluación, pueden identificarse en la bibliografía pruebas de los efectos beneficiosos de los estrógenos sobre la cognición, especialmente en la memoria verbal^{300,301}. No obstante, los efectos en las mujeres sanas no son llamativos y quizá tengan escaso valor clínico. En un estudio a corto plazo no pudo confirmarse una mejoría objetiva de la memoria, aunque se registró una mejoría leve del estado de ánimo³⁰². En otro estudio aleatorizado y doblemente ciego a corto plazo (3 meses) no pudo detectarse una mejoría del rendimiento cognitivo en comparación con el tratamiento con placebo³⁰³. El Melbourne Women's Midlife Health Project no pudo constatar un efecto sobre la memoria verbal durante la transición menopáusica³⁰⁴. En un estudio longitudinal realizado en Chicago no pudo detectarse un deterioro cognitivo durante la menopausia, evaluado mediante la memoria operativa y la velocidad de percepción³⁰⁵. Por otro lado, el tratamiento estrogénico de mujeres inmediatamente después de una ovariectomía bilateral se asoció a una mejoría de algunas pruebas de memoria específicas, aunque no de todas, y las mujeres posmenopáusicas sanas que tomaron estrógenos tuvieron mayores puntuaciones en las pruebas inmediatas y diferidas³⁰⁶⁻³⁰⁸. En un estudio de casos y controles en mujeres con edades comprendidas entre 55 y 93 años, las que utilizaban estrógenos presentaron un mejor recuerdo de los nombres oportunos, pero no una

mejoría del recuerdo de palabras³⁰⁹. Las mujeres del Baltimore Longitudinal Study of Aging que recibieron estrógenos rindieron mejor en las pruebas de aprendizaje y memoria visual^{310,311}. En una cohorte de mujeres de la ciudad de Nueva York, el uso de estrógenos se asoció a un mejor rendimiento en las pruebas de cognición y la memoria verbal, en tanto que en la cohorte del Study of Osteoporotic Fractures no se observó un efecto del empleo de estrógenos sobre el deterioro cognitivo relacionado con la edad^{312,313}. En Connecticut, un estudio aleatorizado y controlado con placebo reveló una mejor capacidad de lectura y memoria verbal en el grupo tratado con estrógenos de mujeres posmenopáusicas³¹⁴. Quizá la falta de acuerdo obedece a la variabilidad en los instrumentos de evaluación y los aspectos concretos estudiados de la función de la memoria. Asimismo, existe una impresionante variabilidad individual y, cuando se han observado diferencias, no han sido amplias y quizá su importancia clínica sea escasa. Además, es posible que los progestágenos atenúen cualquier efecto beneficioso³⁰¹.

Otra posibilidad para explicar los efectos variables del tratamiento estrogénico sobre la cognición es la variabilidad entre las mujeres en las concentraciones de estrógenos endógenos. Mediante el uso de análisis sensibles de estradiol libre, sin fijar a proteínas, y estradiol biodisponible (con fijación laxa), se observó deterioro cognitivo con una mayor frecuencia en las mujeres con concentraciones bajas de estradiol³¹⁵. Es posible que los estudios sobre la cognición tengan que diferenciar entre las mujeres de bajo y alto riesgo con arreglo a las concentraciones de estradiol endógeno con actividad biológica. Del mismo modo, se ha observado un efecto beneficioso sobre el deterioro cognitivo exclusivamente en las mujeres negativas para el gen asociado a la enfermedad de Alzheimer, *APOE-ε4*, que codifica el alelo ε4 de la glucoproteína conocida como apolipoproteína E, una de cuyas funciones consiste en transportar lípidos durante la reparación neuronal³¹⁶.

El número de mujeres con enfermedad de Alzheimer llega a ser tres veces superior al de hombres. Los estrógenos pueden proteger la función del sistema nervioso central por medio de diversos mecanismos. Por ejemplo, los estrógenos protegen contra la citotoxicidad neuronal provocada por la oxidación, reducen la concentración sérica del componente amiloide P (la glucoproteína identificada en los ovillos neurofibrilares del Alzheimer), y aumentan las sinapsis y el crecimiento neuronal, en especial la densidad de espinas dendríticas³¹⁷⁻³¹⁹. Los estrógenos protegen contra la toxicidad cerebrovascular que ejercen los péptidos amiloides y estimulan la formación sináptica, así como el crecimiento y la supervivencia neuronal³²⁰⁻³²². Los progestágenos no ejercen acciones equiparables.

Los resultados de estudios de casos y controles y de cohortes indicaron que la enfermedad de Alzheimer y la demencia relacionada aparecieron con menos frecuencia (quizá hasta un 60 % menos) en las usuarias de estrógenos, y el efecto fue mayor con el incremento de la dosis y la duración de su utilización³²³⁻³²⁵. En el Baltimore Longitudinal Study of Aging (una cohorte prospectiva), el riesgo de enfermedad de Alzheimer se redujo en un 54 %, en una cohorte de la ciudad de Nueva York, el riesgo descendió en un 60 %, y en el Italian Longitudinal Study of Aging, el riesgo disminuyó un 72 % en las usuarias de estrógenos³²⁶⁻³²⁸. Los resultados no son positivos de manera uniforme; en un estudio de casos y controles con información exacta sobre los diagnósticos clínicos y el uso de estrógenos de la U.K. General Practice Research Database, no pudieron detectarse efectos del tratamiento estrogénico sobre el riesgo de sufrir enfermedad de Alzheimer, si bien el número de pacientes que usaban estrógenos fue muy pequeño³²⁹.

Se ha documentado que la administración a corto plazo de estrógenos sin oposición a pacientes con enfermedad de Alzheimer (prevención secundaria) mejora el rendimiento cognitivo, aunque en su mayor parte carece de efecto³³⁰⁻³³⁴. La administración de combinaciones de estrógenos y progestágenos tampoco ha demostrado un efecto beneficioso en la enfermedad de Alzheimer³³⁵. Se ha publicado que la presencia de tratamiento estrogénico potencia la respuesta beneficiosa a la tacrina en las mujeres con enfermedad de Alzheimer³³⁶, aunque en general, las pruebas son coherentes con una ausencia de influencia de los estrógenos sobre la enfermedad de Alzheimer preexistente u otras formas de demencia³³⁷.

Sin embargo, los datos respaldan la existencia de un efecto preventivo primario. Más revelador resulta un estudio de cohortes prospectivo realizado con hombres y mujeres que vivían en Cache County, Utah³³⁸. La hormonoterapia dio lugar a una reducción del riesgo de sufrir enfermedad de Alzheimer del 41 % con cualquier tipo de uso, y del 83 % con 10 o más años de utilización. En esta cohorte también se demostró una mejoría en las funciones intelectuales en las pacientes tratadas con estrógenos³³⁹. Lo que es más importante, en caso de que las mujeres hubieran iniciado la hormonoterapia en un período que abarcaba 10 años antes de la aparición de los síntomas clínicos, no se observó efecto. El estudio de Utah indica firmemente que la hormonoterapia debe utilizarse durante un tiempo importante muy al inicio del período posmenopáusico para lograr un efecto sobre el riesgo de enfermedad de Alzheimer. A medida que las neuronas se transforman por la patología de la demencia, pierden su capacidad de responder favorablemente al estrógeno.

La importancia del momento cuenta con el apoyo de observaciones del estudio a gran escala de la WHI. Las mujeres de mayor edad del ensayo de la WHI que recibieron tratamiento con estrógenos únicamente o con estrógenos y gestágenos (el tratamiento empezó a los 65 años o más tarde) presentaban alteración de la función cognitiva y un mayor riesgo de sufrir demencia³⁴⁰⁻³⁴². En un subgrupo de estas

mujeres, la RM demostró mayor atrofia cerebral en las mujeres sometidas a hormonoterapia³⁴³. El mecanismo de este efecto adverso del tratamiento hormonal en mujeres ancianas puede ser una acción neurotóxica porque el estudio de la WHI con RM no pudo detectar un aumento de las lesiones cerebrales isquémicas³⁴⁴. Los estudios con RM a menor escala llevados a cabo con mujeres más jóvenes sometidas a hormonoterapia observaron alteraciones tróficas favorables en la morfología cerebral, asociadas a una mejoría de las funciones intelectuales³⁴⁵⁻³⁴⁷.

La cuestión que se presenta es que el mantenimiento de la salud en órganos clave mediante estrógenos requiere tejido normal, un principio sobre el momento adecuado que también se comenta con respecto al corazón en el capítulo 18. Tras el intento fallido por parte de los estudios de prevención secundaria de demostrar un efecto favorable de la hormonoterapia en la cardiopatía coronaria en mujeres de mayor edad, cada vez son más los indicios a favor de que **se requiere un endotelio cardiovascular sano para responder a los estrógenos**; que cuando el endotelio se ve afectado por un exceso de aterosclerosis, es demasiado tarde para que el estrógeno ejerza un efecto favorable. El argumento es parecido en el caso del tejido cerebral, centrándose la atención en las vías bioquímicas y de señalación que se ven progresivamente afectadas con la afectación neuronal de la enfermedad³⁴⁸. **La necesidad de tejido sano, por lo menos en el corazón y el cerebro, explicaría los efectos favorables observados en estudios de prevención primaria y la ausencia de efecto en estudios de prevención secundaria.**

Volver al principio

Enfermedad cardiovascular

Las cardiopatías representan la primera causa de muerte en las mujeres estadounidenses, seguida de la enfermedad cerebrovascular y las neoplasias malignas. En el año 2005, una de cada seis muertes en mujeres se debió a cardiopatía coronaria, en comparación con 1 de cada 30 mujeres que murieron por cáncer de mama³⁴⁹. En 2005, eran más las defunciones causadas por enfermedades cardiovasculares que la suma total debida a cáncer, enfermedad crónica de las vías respiratorias inferiores, enfermedad de Alzheimer, accidentes y diabetes mellitus.

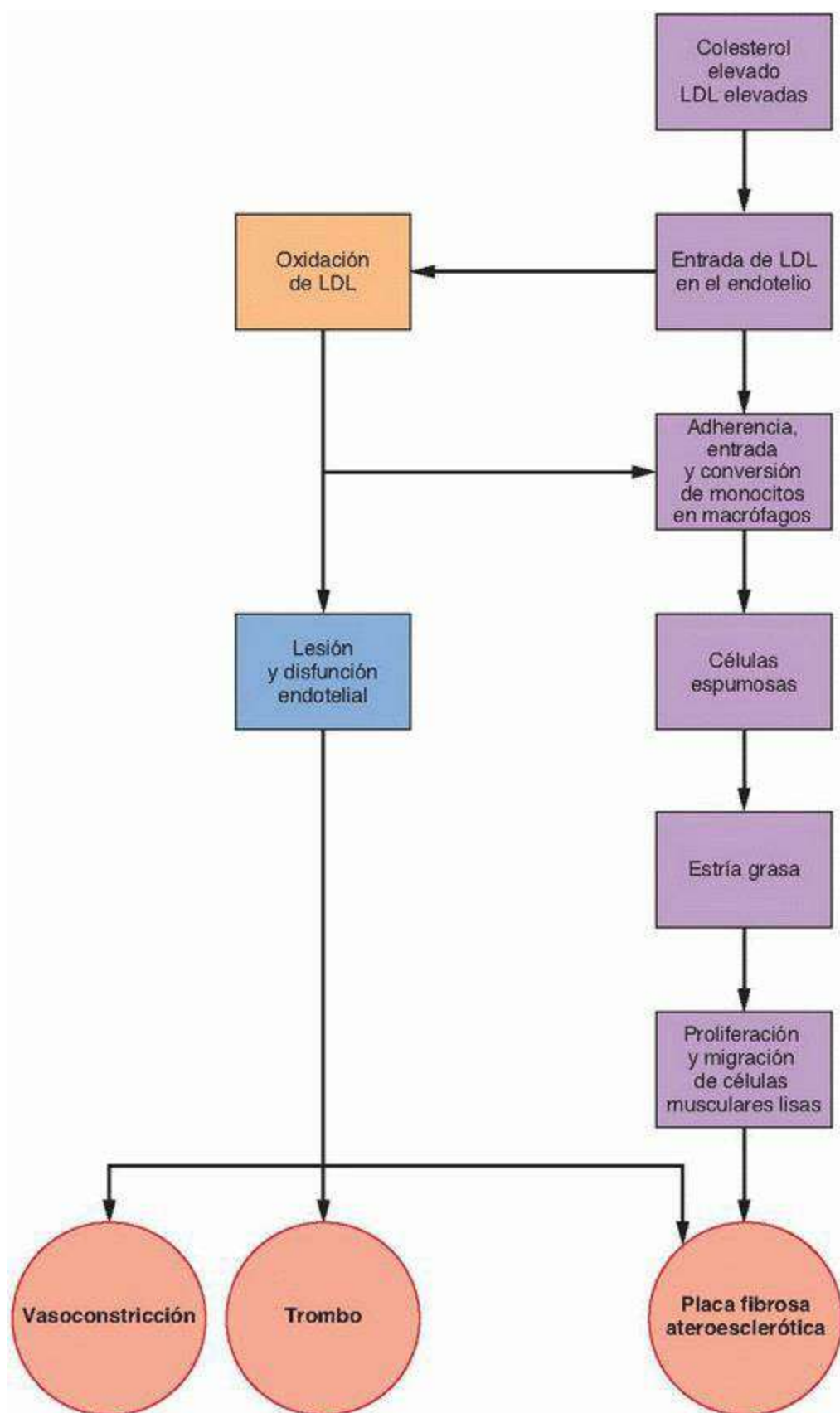
La mayoría de las enfermedades cardiovasculares son consecuencia de la aterosclerosis en vasos importantes. Los factores de riesgo son los mismos en ambos sexos: antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular, hipertensión arterial, tabaquismo, diabetes mellitus, perfil anómalo de colesterol/lipoproteínas y obesidad. Sin embargo, al realizar un ajuste respecto a estos factores de riesgo, los hombres menores de 40 años presentan un riesgo de cardiopatía coronaria más de dos veces superior al de las mujeres. Incluso al tener en cuenta el modo de vida cambiante de las mujeres (p. ej., trabajo fuera del hogar), éstas siguen manteniendo su ventaja en cuanto al riesgo de cardiopatía coronaria. Conforme avanza la edad, esta ventaja desaparece de manera gradual, y la enfermedad cardiovascular se transforma en la principal causa de muerte en las mujeres y hombres de edad avanzada.

La enfermedad cardiovascular, en especial la aterosclerosis, es una consecuencia de múltiples cambios metabólicos que interactúan entre sí:

1. Cambios adversos del perfil de lípidos-lipoproteínas circulantes.
2. Oxidación de las lipoproteínas de baja densidad (LDL), lo que genera unas LDL modificadas que son quimiotácticas para los monocitos circulantes e inhiben la movilidad de los macrófagos (con atrapamiento de macrófagos en la íntima) y provocan lesión y muerte celular en el endotelio.
3. Lesión y disfunción endotelial que afecta a la producción de óxido nítrico y prostaciclina.
4. Migración y funciones de los macrófagos, influidas por factores de crecimiento y citocinas.
5. Proliferación y migración de células musculares lisas, también influidas por factores de crecimiento y citocinas; estas células se transforman en el tipo celular dominante y en el origen de la matriz de tejido conjuntivo en la lesión aterosclerótica, la placa fibrosa.
6. Vasoconstricción y fenómenos trombógenos.
7. Remodelación de las arterias coronarias. Una arteria es capaz de responder a una placa aterosclerótica en desarrollo mediante un incremento de su diámetro global en un intento de mantener el flujo³⁵⁰. El mecanismo de esta remodelación adaptativa se desconoce, aunque el grado de este proceso debe de afectar el riesgo de oclusión e infarto.

Hay una secuencia establecida de acontecimientos causantes de aterosclerosis. El proceso empieza con una disfunción endotelial

causante de la estría grasa en los vasos arteriales, precursora de lesiones clínicamente significativas. La estría grasa en los vasos arteriales es el precursor de lesiones con importancia clínica. Por consiguiente, la lesión de estría grasa precede a la placa fibrosa, que se desarrolla bajo la superficie endotelial y en la que predominan los macrófagos repletos de grasa (células espumosas). El endotelio lesionado expresa citocinas, moléculas de adherencia y otras sustancias inflamatorias que intervienen en la formación de las placas ateroscleróticas. La formación de una placa se inicia por la agregación y adherencia de monocitos circulantes (macrófagos) en un lugar del endotelio arterial, lo que estimula una respuesta inflamatoria. Cuando los monocitos penetran a través del endotelio y entran en la íntima, se cargan de lípidos y se transforman en células espumosas. La modificación de LDL, sobre todo la oxidación, es fundamental en esta conversión de monocitos en células espumosas. La adherencia de los monocitos al endotelio puede desencadenarse por una elevación del colesterol y el colesterol-LDL en la circulación. La mayor parte del colesterol que se acumula en las placas ateroscleróticas procede del colesterol-LDL circulante. Conforme las placas adquieren un tamaño importante, se muestran propensas a la inestabilidad, la rotura y la generación de un estado protrombótico. Las metaloproteinasas de la matriz son enzimas secretadas por células inflamatorias y por células de los músculos lisos. Estas enzimas digieren las proteínas de la cubierta fibrosa de una placa aterosclerótica, haciendo que la placa sea inestable y con tendencia a romperse. ***El estrógeno induce la producción o actividad de las metaloproteinasas de la matriz, que digieren la cubierta fibrosa de una placa exponiendo el colágeno trombogénico que hay debajo, y se cree que éste es el mecanismo que interviene en los efectos trombóticos adversos del estrógeno en presencia de aterosclerosis establecida***³⁵¹. Además, ***el 27-hidroxicolesterol, un metabolito del colesterol cuya concentración es elevada en las lesiones ateroscleróticas, antagoniza de manera competitiva la actividad de los receptores estrogénicos del epitelio cardiovascular***³⁵².



Herramientas de imágenes

Durante los años reproductores, las mujeres se encuentran «protegidas» de la cardiopatía coronaria. Por este motivo, las mujeres van a la zaga de los hombres en cuanto a la incidencia de cardiopatía coronaria en 10 años y, en el caso del infarto de miocardio y la muerte súbita, las mujeres tienen una ventaja de 20 años. Los motivos son complejos, pero una contribución destacada a esta protección puede asignarse a las mayores concentraciones de lipoproteínas de alta densidad (HDL) en las mujeres más jóvenes, un efecto de los estrógenos y las concentraciones inferiores de testosterona. Durante la edad adulta, la concentración sanguínea de colesterol-HDL es unos 10 mg/dl superior en las mujeres y esta diferencia se mantiene durante los años posmenopáusicos. Las concentraciones de colesterol total y colesterol-LDL son menores en las mujeres premenopáusicas que en los hombres, aunque aumentan de manera gradual con el envejecimiento y se elevan con rapidez tras la menopausia³⁵³⁻³⁵⁷. Después de la menopausia, el riesgo de cardiopatía coronaria se duplica en las mujeres a medida que los lípidos aterógenos, en torno a los 60 años, alcanzan concentraciones mayores que en los hombres. Estos cambios pueden reducirse favorablemente mediante modificaciones del régimen alimentario^{358,359}. Por supuesto, estas

alteraciones lipídicas en la menopausia (ya sea natural o quirúrgica) pueden corregirse con el tratamiento estrogénico³⁶⁰.

Algunos estudios prospectivos han constatado una asociación intensa entre el colesterol total y la cardiopatía coronaria femenina; sin embargo, el riesgo de cardiopatía coronaria aparece con unas concentraciones de colesterol total más altas en las mujeres que en los hombres^{361,362}. Las mujeres con cifras de colesterol total mayores de 265 mg/dl presentan tasas de cardiopatía coronaria tres veces superiores a las de mujeres con concentraciones bajas. Incluso en las ancianas, un colesterol total elevado sigue siendo un factor predictivo importante de cardiopatía, aunque la fuerza de la asociación entre la concentración de colesterol y la enfermedad cardiovascular disminuye con el envejecimiento y, a los 80 años, es posible que el coste y los efectos beneficiosos no justifiquen la intervención sobre el colesterol³⁶³. Éste es el motivo para interrumpir el cribado de lipoproteínas después de los 75 años en los pacientes con lípidos normales. No obstante, esta decisión debe individualizarse, teniendo en cuenta la energía y la salud del paciente.

El factor predictivo más importante de cardiopatía coronaria en las mujeres es un colesterol-HDL bajo^{361,362,364}. La cifra media de colesterol-HDL en las mujeres es de 55-60 mg/dl. Una disminución del colesterol-HDL de 10 mg/dl aumenta el riesgo de cardiopatía coronaria en un 40-50 %. En las mujeres (y hombres) con concentraciones normales de colesterol total y colesterol-LDL, pero bajas de colesterol-HDL, el tratamiento con lovastatina redujo el riesgo de un episodio coronario agudo importante en alrededor de un 37 %³⁶⁵. Los valores elevados de colesterol-HDL son infrecuentes en las mujeres con cardiopatía coronaria, pero incluso las mujeres con concentraciones altas presentan cardiopatía coronaria³⁶⁶. *Por ello, el valor predictivo más potente asociado al colesterol-HDL es el mayor riesgo de cardiopatía coronaria observado en las personas con concentraciones bajas. Resulta adecuado mostrar preocupación cuando las concentraciones de colesterol-HDL son inferiores a 50 mg/dl.* Hay que resaltar que las pequeñas elevaciones de la presión arterial aumentan notablemente el riesgo asociado a un colesterol-LDL elevado o un colesterol-HDL bajo

Recuérdese que las concentraciones bajas de colesterol-HDL son un componente del síndrome metabólico relacionado con la resistencia a la insulina. El síndrome metabólico se debe en parte a la herencia, pero está influido firmemente por la obesidad y la inactividad física. En Estados Unidos, la prevalencia estimada global de síndrome metabólico es del 24 %, mayor en las mujeres (40 % a los 60 años) y a medida que aumenta la edad³⁶⁷. La prevalencia aumenta con el peso corporal, de cerca del 5 %, en las personas con peso normal, al 60 % en los hombres y mujeres obesos, y es máxima en los estadounidenses de origen mexicano y mínima en la raza negra³⁶⁸.

El diagnóstico de síndrome metabólico en un individuo requiere la presencia de tres observaciones anómalas de las cinco características clínicas siguientes³⁶⁹:

Hipertensión arterial: 130/85 o superior

Concentración de triglicéridos: 150 mg/dl o superior.

Concentración de colesterol-HDL: inferior a 50 mg/dl.

Obesidad abdominal: perímetro de la cintura superior a 89 cm.

Glucemia en ayunas: 110 mg/dl o superior.

Una incidencia creciente de síndrome metabólico durante la transición perimenopáusica y menopáusica se relaciona con un dominio creciente de andrógenos a medida que disminuye la secreción de estrógenos^{370,371}. La adiposidad del tronco es un factor de riesgo de cardiopatía coronaria en las mujeres, y se asocia a un estado hormonal relativamente androgénico, así como a hipertensión arterial y trastornos del metabolismo de los lípidos e hidratos de carbono³⁷². La distribución central de la grasa en las mujeres se relaciona positivamente con aumentos de colesterol total, triglicéridos y colesterol-LDL, y negativamente con el colesterol-HDL³⁷³. El perfil lipídico aterógeno asociado a la adiposidad abdominal está mediado, al menos en parte, por una interrelación con la insulina y los estrógenos³⁷⁴. Merece la pena destacar que existe una relación intensa entre el grado de empeoramiento de los factores de riesgo cardiovascular (variaciones de lípidos y lipoproteínas, presión arterial y concentraciones de insulina) y la cantidad de peso ganada durante la transición menopáusica³⁷⁵. La atención al aumento de peso durante la mediana edad es uno de los componentes más importantes de

una buena asistencia sanitaria preventiva. Sin embargo, *el aumento de peso en la menopausia no es un efecto de los cambios hormonales, sino un reflejo del régimen alimentario, el ejercicio y el envejecimiento*³⁷⁵.

Las recomendaciones actuales relativas al perfil óptimo de colesterol/lipoproteínas son más enérgicas, de modo que aconsejan un tratamiento más intensivo dirigido a reducir las concentraciones de colesterol-LDL; si existe una cardiopatía coronaria, el objetivo es disminuir el colesterol-LDL a menos de 100 mg/dl³⁷⁶. En los estudios clínicos se ha comprobado de forma repetida que los fármacos hipocolesterolémicos, más concretamente la familia de las estatinas, provocan una reducción pronunciada del riesgo de episodios cardiovasculares clínicos en ambos _{sexos}^{377,378}.

Los triglicéridos también son un factor de riesgo importante de cardiopatía coronaria en las mujeres, aunque se observan con más frecuencia en las personas con síndrome metabólico³⁷⁶. Si la concentración de triglicéridos es mayor de 400 mg/dl y la de colesterol-HDL es menor de 50 mg/dl, el riesgo de cardiopatía aumenta considerablemente. Los pacientes con una concentración elevada de triglicéridos y antecedentes familiares de cardiopatía tienen más probabilidades de presentar un trastorno autosómico dominante clasificado como hiperlipidemia combinada familiar. Este trastorno explica la mayoría de los infartos de miocardio en las mujeres menores de 40 años. Las concentraciones de triglicéridos de 150-200 mg/dl se consideran en el límite alto. Estas cifras pueden elevarse debido a obesidad, tabaquismo y ausencia de ejercicio. El adelgazamiento por sí solo puede normalizar las concentraciones elevadas de triglicéridos.

Los estudios de observación y los estudios clínicos indican que los principales determinantes de la concentración sanguínea de lípidos son los mismos para ambos sexos. Una dieta rica en ácidos grasos saturados y el colesterol de la dieta aumentan desfavorablemente los lípidos en sangre. Un exceso en la ingesta de calorías y la obesidad disminuyen el colesterol de las HDL y aumentan el colesterol total, el colesterol de las LDL y los triglicéridos. El tabaquismo disminuye el colesterol de las HDL (y también produce una menor concentración de estrógenos y un inicio anterior de la menopausia). Las alteraciones genéticas en la absorción de colesterol en la que intervienen receptores sólo explica un porcentaje reducido de la hiperlipidemia en hombres y mujeres. También hay indicios de que los hombres y mujeres presentan una mayor concentración de colesterol y de colesterol de las LDL en la mitad de la vida³⁷⁹. Se cree que la alteración en el crecimiento del hígado en el útero produce una alteración adversa permanente en el metabolismo del colesterol y las lipoproteínas. La reducción del crecimiento fetal también hace que en la edad adulta exista resistencia a la insulina y una menor concentración del colesterol de las HDL, más grave en las personas obesas³⁸⁰.

Colesterol total: — inferior a 200 mg/dl

Colesterol-HDL: — superior a 50 mg/dl

Colesterol-LDL: — inferior a 100 mg/dl

Triglicéridos: — inferiores a 150 mg/dl

Función de la exposición a estrógenos

Por un margen muy amplio, la causa principal de fallecimiento entre las mujeres sigue siendo la cardiopatía coronaria. La aterosclerosis coronaria es un proceso de larga duración cuya evolución varía en función de la presencia o ausencia de factores de riesgo. En el estudio de referencia Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY), se documentó la presencia de estrías grasas en adolescentes y una incidencia creciente con la edad³⁸¹. El estudio PDAY estableció además que los lipidogramas anómalos a una edad temprana son un factor importante para determinar la extensión y la edad de inicio de la aterosclerosis³⁸². Es importante que los médicos atiendan a las mujeres para apreciar la importancia de la aterosclerosis premenopáusica y comprender que las intervenciones médicas apropiadas pueden reducir el riesgo de acontecimientos clínicos más tarde. Puesto que la aterosclerosis comienza en una fase temprana de la vida, es lógico concluir que el riesgo posmenopáusico de sufrir episodios coronarios clínicos está influenciado por el grado de aterosclerosis de la arteria coronaria ya presente en el momento de la menopausia.

Las mujeres con insuficiencia ovárica prematura corren un mayor riesgo de sufrir una enfermedad cardiovascular³⁸³. En otras palabras, hay una relación inversa entre el riesgo de sufrir una enfermedad cardiovascular y la edad de la menopausia³⁸⁴. En mujeres con

insuficiencia ovárica prematura la función endotelial está alterada, tal como determina la dilatación de la arteria braquial en respuesta al flujo sanguíneo, una respuesta en la que se sabe que interviene el óxido nítrico endotelial modulado por los estrógenos^{385,386}. Esta asociación entre la disfunción endotelial y la hipoestrogenemia se ve reforzada por la observación de que la disfunción endotelial en mujeres con insuficiencia ovárica prematura mejora con la hormonoterapia³⁸⁵.

Una contribución importante a la diferencia entre sexos en la prevalencia de enfermedad cardiovascular, y la edad de inicio es el efecto favorable de los estrógenos sobre fenómenos endoteliales importantes. Pueden atribuirse actividades vasodilatadoras y antitrombóticas a la síntesis endotelial de óxido nítrico y prostaciclina, un proceso en el que influyen de forma favorable los estrógenos. La hipercolesterolemia afecta de manera negativa a este proceso endotelial importante, y los estrógenos protegen esta función endotelial importante en presencia de hipercolesterolemia³⁸⁷. Los estrógenos inhiben la oxidación de LDL y también protegen contra los efectos tóxicos de las LDL oxidadas sobre el endotelio. Las mujeres del estudio SWAN con síntomas de sofoco presentaban más indicios de enfermedad cardiovascular asintomática, como calcificación aórtica, comparado con las mujeres sin sofocos³⁸⁸.

Un estudio comparativo chino concluyó que los hombres y mujeres chinos con una arteriopatía coronaria determinada mediante angiografía diferían en los esteroides sexuales presentados al corazón por la circulación, comparado con los sujetos sanos emparejados por edad³⁸⁹. El razonamiento simple ha llevado a los investigadores a conectar la distinta incidencia de arteriopatía coronaria en hombres y mujeres con las diferencias evidentes en los esteroides sexuales circulantes determinadas por los testículos y los ovarios. La importancia de los estrógenos, recientemente apreciada, en los años premenopáusicos ha reforzado esta conexión. Durante muchos años, se ha creído de manera generalizada que una exposición más elevada de las mujeres a los estrógenos protegía ante la presencia de arteriopatía coronaria, y que las diferencias en la incidencia de esta enfermedad entre hombre y mujeres disminuyen después de la menopausia dada la pérdida de estrógenos. El centro de la cuestión es la diferencia gonadal entre hombres y mujeres.

Los episodios coronarios agudos en las mujeres premenopáusicas tienen lugar con mayor frecuencia cuando los niveles de estrógenos son los más bajos durante el ciclo menstrual³⁹⁰. En el estudio nacional SWAN, los factores de riesgo cardiovascular eran más favorables en mujeres con un nivel más elevado de estrógenos y menos favorables en mujeres con ciclos menstruales más largos³⁹¹. Incluso entre las deportistas amenorreicas que están en buena forma física se ha demostrado existencia de disfunción endotelial, una enfermedad que responde favorablemente a los anticonceptivos orales que contienen estrógeno^{392,393}.

En el estudio WISE (Women's Ischemia Syndrome Evaluation), un estudio con mujeres premenopáusicas sometidas a una angiografía coronaria por sospecha de infarto de miocardio, la arteriopatía coronaria tenía mayor incidencia en aquellas mujeres con un nivel bajo de estrógenos debido a inhibición hipotalámica³⁹⁴. Estas observaciones son parecidas a los primeros estudios llevados a cabo con monos, que sirvieron para demostrar la aceleración de la aterosclerosis en animales con nivel bajo de estrógenos a causa de la inhibición hipotalámica inducida por estrés, un efecto que debe evitarse tomando anticonceptivos orales³⁹⁵⁻³⁹⁷. En las mujeres posmenopáusicas sometidas a angiografía coronaria del estudio WISE que en el pasado habían tomado anticonceptivos orales, la incidencia de arteriopatía coronaria era menor³⁹⁸. Además, las mujeres premenopáusicas con arteriopatía coronaria tienen una concentración inferior de estrógeno en la circulación comparado con las mujeres normales³⁹⁹.

La depresión es un factor de riesgo reconocido en la cardiopatía, pero su contribución a la aterosclerosis premenopáusica es algo que tan sólo empieza a apreciarse. Las monas premenopáusicas que manifiestan una conducta depresiva (inducida por su menor rango social en una colonia de animales) presentan un lípidograma más adverso y un grado creciente de aterosclerosis con una dieta aterógena⁴⁰⁰. Las mujeres premenopáusicas con antecedentes de depresión recurrente y sin una coronopatía conocida es más probable que sufran calcificación coronaria y aórtica, un marcador de aterosclerosis temprana⁴⁰¹. El estudio SWAN halló más calcificaciones aórticas en mujeres de raza negra con síntomas depresivos, aunque es posible que no se detectara una asociación entre la calcificación coronaria y la depresión en mujeres de raza blanca o caucásicas⁴⁰².

Así, la hipoestrogenemia en los años premenopáusicos, independientemente de la causa, puede aumentar la progresión de la aterosclerosis. Esto incluiría la inhibición de la función ovárica asociada a estrés, depresión o actividad deportiva. Los efectos progresivamente adversos de la hipoestrogenemia son disfunción endotelial, una concentración menor de colesterol de las HDL, un aumento de la obesidad central y, posiblemente, afianzamiento de la depresión. ***En la monas y en las mujeres, los efectos lipídicos explican sólo el 25-30 % de los efectos ateroprotectores del estrógeno***^{403,404}.

Es amplia la bibliografía médica en la que se han documentado múltiples mecanismos favorablemente influenciados por los estrógenos que inhibirían la aparición de aterosclerosis⁴⁰⁵. Los médicos tienden a ver la testosterona como un oponente del estrógeno, y ello cuenta con el apoyo, por ejemplo, de estudios como las respuestas lipídicas a la testosterona que avanzan en dirección opuesta a las del estrógeno⁴⁰⁶. Las acciones vasculares tanto positivas como perjudiciales de la testosterona se han documentado en estudios *in vitro* y en

estudios con animales. Los estudios clínicos con mujeres han corroborado en general la asociación entre el hiperandrogenismo y un aumento del riesgo de sufrir una enfermedad cardiovascular. El lipíograma y el lipoproteíograma en las mujeres androgenizadas con poliquistosis ovárica (que con el tiempo también se ven expuestas a una concentración relativamente menor de estrógenos) es similar al patrón masculino con una concentración más elevada de colesterol, triglicéridos y colesterol de las LDL, y una menor concentración del colesterol de las HDL, y este patrón anómalo es independiente del peso corporal⁴⁰⁷⁻⁴¹¹. Un lipíograma y un lipoproteíograma adversos constituyen una característica distintiva de estas pacientes, incluso cuando el índice de masa corporal, la insulina y la edad son controlados en estudios de casos y controles⁴¹². Mediante ecografía carotídea puede demostrarse que la aterosclerosis asintomática predomina en las mujeres premenopáusicas con antecedentes de anovulación y con poliquistosis ovárica⁴¹³. En las mujeres que se someten a angiografía coronaria, el predominio de poliquistosis ovárica aumenta, y las mujeres con esta afección presentan una aterosclerosis coronaria más extensa⁴¹⁴. Según el Nurses' Health Study, en las mujeres con ciclos muy irregulares, comparando con las mujeres con ciclos regulares, era mayor el riesgo ajustado de sufrir cardiopatía coronaria⁴¹⁵. ***Así, en las mujeres anovulatorias con poliquistosis ovárica se observan factores de riesgo de aterosclerosis y, con el tiempo, enfermedad clínica comparable con la observada en mujeres posmenopáusicas ancianas con mucho sobrepeso.***

Dada la variabilidad en cuanto a la concentración de esteroides sexuales en la circulación entre las personas y dentro de una misma persona, no debe sorprendernos que la muestra sanguínea aleatoria no siempre documente diferencias significativas en la concentración sanguínea de los esteroides gonadales en hombres y mujeres con arteriopatía coronaria. Sin embargo, algunos estudios transversales han documentado una menor concentración de testosterona en el torrente sanguíneo en hombres con arteriopatía coronaria y una mayor concentración en hombres con menor riesgo de sufrir síndrome metabólico^{416,417}. Un estudio de cohortes determinó que una concentración baja de testosterona se asociaba a un mayor riesgo de sufrir síndrome metabólico en los hombres⁴¹⁸. En los hombres con insuficiencia cardíaca mejoran los síntomas y la capacidad funcional cuando son tratados con testosterona⁴¹⁹.

En las mujeres posmenopáusicas sanas, una mayor concentración de andrógenos se asocia a un aumento de los marcadores metabólicos para riesgo de arteriopatía coronaria, y un aumento en la concentración de testosterona durante la transición perimenopáusica se relacionó con una mayor incidencia de síndrome metabólico en el estudio SWAN.^{370, 420, 421} También se ha observado que una concentración elevada de testosterona, *aunque aún en el intervalo de normalidad*, se relaciona con una reducción en la progresión de aterosclerosis en mujeres posmenopáusicas de manera natural^{422,423}.

En resumen, estos estudios indican que una concentración más elevada de testosterona dentro del intervalo fisiológico normal protege de la aterosclerosis (quizá por aromatización del tejido clave frente a estrógenos), pero que la concentración elevada de andrógenos por encima del intervalo normal, como en una mujer anovulatoria con poliquistosis ovárica, aumenta la progresión de la aterosclerosis.

Los estudios importantes realizados con mujeres y monas revisados anteriormente indican que cada mujer tiene una trayectoria de aterosclerosis, cuya pendiente determina la edad de inicio de episodios clínicos⁴²⁴. La contribución de la aterosclerosis premenopáusica a la aparición de episodios clínicos destaca la función importante de los médicos para fomentar con fuerza intervenciones preventivas que pueden cambiar de manera favorable el grado de aparición. Un factor de riesgo importante es la exposición a niveles protectores de estrógeno en todas las etapas de la vida. Las condiciones asociadas a hipoestrogenemia durante los años premenopáusicos requieren, por tanto, evaluación y tratamiento. Existen muchas causas de hipoestrogenemia y los tratamientos variarán en función de la etiología. Cuando se indica, el tratamiento hormonal adecuado puede reducir el riesgo de enfermedad cardiovascular en una fase posterior de la vida. Además, las intervenciones apropiadas en mujeres con resistencia a la insulina y las alteraciones metabólicas asociadas a la poliquistosis ovárica pueden reducir los riesgos tanto de sufrir enfermedad cardiovascular como diabetes mellitus.

Una progresión lógica de este razonamiento es que la hormonoterapia en los primeros años después de la menopausia puede proporcionar prevención primaria de la coronopatía clínica. Un metaanálisis llevado a cabo con 23 estudios de hormonoterapia aleatorizados concluyó que el tratamiento reducía el riesgo de sufrir cardiopatía coronaria en mujeres jóvenes comparado con mujeres de mayor edad (10 o más años desde la menopausia o más de 60 años de edad)⁴²⁵. Ésta es una conclusión menos sólida de lo que parecía al principio, porque la mayor parte de estos estudios no fueron diseñados para determinar un criterio de valoración de enfermedad cardiovascular. No obstante, en otro metaanálisis de los mismos autores se concluyó que la hormonoterapia reducía la mortalidad global en mujeres con una edad promedio inferior a 60 años⁴²⁶. ***Cada vez se dispone de más información según la cual la toma suficiente de estrógenos antes del inicio de episodios clínicos proporciona protección ante la enfermedad cardiovascular.***

Proteína C reactiva

En el desarrollo de las placas ateroscleróticas interviene el sistema inmunitario (monocitos, citocinas y moléculas de adherencia

celular)⁴²⁷. Por este motivo, los estudios indican que la proteína C reactiva es un marcador del riesgo cardiovascular en ambos sexos⁴²⁸⁻⁴³⁰. Sin embargo, este riesgo se limita a la arteriopatía; las concentraciones de proteína C reactiva no guardan relación con la trombosis venosa ni la embolia pulmonar⁴²⁸. La proteína C reactiva predice un mayor riesgo de episodios cardiovasculares incluso en los sujetos con concentraciones lipídicas normales y, por consiguiente, se sostiene que la proteína C reactiva y los perfiles lipídicos deben utilizarse con fines de cribado^{430,431}.

La proteína C reactiva es una proteína que se sintetiza en el hígado y las arterias ateroscleróticas y recibió su nombre porque reacciona con el polisacárido C de *Streptococcus pneumoniae*. Por lo tanto, la concentración circulante de proteína C reactiva aumenta en respuesta a diversos estímulos inflamatorios, pero sobre todo a infecciones bacterianas y afecciones inflamatorias crónicas, como el lupus eritematoso diseminado. Los análisis sensibles más modernos detectan ahora pequeños incrementos asociados a inflamación de bajo grado en el sistema vascular.

Las concentraciones aumentadas de proteína C reactiva en los pacientes con angina de pecho predicen una evolución desfavorable, un incremento del riesgo relativo de un episodio coronario. Los estudios prospectivos han constatado un mayor riesgo de episodios cardiovasculares en los pacientes sin enfermedad cardiovascular conocida que tienen concentraciones elevadas de proteína C reactiva, una asociación que es incluso mayor en los fumadores⁴³². En los hombres y las mujeres que sufren posteriormente un infarto de miocardio, se detectan concentraciones medias más altas. Los ictus y la vasculopatía periférica también son mayores en los hombres con concentraciones de proteína C reactiva más elevadas, aunque esto no se ha evaluado adecuadamente en las mujeres. En un metaanálisis de 14 estudios prospectivos, los pacientes con concentraciones de esta proteína en el tercio superior, en comparación con los del tercio inferior, presentaron el doble de riesgo relativo de cardiopatía coronaria⁴³³. Por lo tanto, las concentraciones de proteína C reactiva tienen valor predictivo en las personas sanas y con cardiopatía. Además, el tratamiento con estatinas disminuye las concentraciones de esta proteína⁴³⁴, y las pruebas indican que las estatinas y el ácido acetilsalicílico obtienen mayores efectos beneficiosos en los sujetos con concentraciones altas de proteína C reactiva^{428,435}.

En general, los estudios han indicado que el tratamiento estrogénico oral (con o sin progestágenos) aumenta las concentraciones de proteína C reactiva, pero no sucede así con el raloxifeno. En un estudio aleatorizado y doblemente ciego, la hormonoterapia posmenopáusica y el raloxifeno redujeron por igual las concentraciones de homocisteína, pero el tratamiento con estrógenosprogestágenos incrementó las concentraciones de proteína C reactiva, en tanto que el raloxifeno careció de efecto⁴³⁶. Estos resultados se duplicaron en un estudio aleatorizado holandés⁴³⁷. La tibolona aumenta las concentraciones de proteína C reactiva en el mismo grado que el tratamiento estrogénico oral⁴³⁸. Un estudio transversal reveló concentraciones más altas de proteína C reactiva en las mujeres posmenopáusicas sanas que utilizaron hormonoterapia⁴³⁹. En el estudio aleatorizado PEPI, la hormonoterapia aumentó las concentraciones de proteína C reactiva, pero se redujeron las de selectina E, otro marcador de inflamación⁴⁴⁰.

Un aumento de las concentraciones de proteína C reactiva inducido por estrógenos puede deberse al efecto conocido de los estrógenos de estimular la síntesis hepática de proteínas, en especial debido al fenómeno de primer paso con la administración oral. Por tal motivo, el tratamiento estrogénico transdérmico no modifica las concentraciones de proteína C reactiva^{438,441,442}. En los estudios con diversos marcadores inflamatorios se describe que el tratamiento estrogénico oral sólo incrementa la proteína C reactiva, el único marcador sintetizado en el hígado. En realidad, la hormonoterapia oral, a la vez que aumenta esta proteína, reduce las concentraciones circulantes de otros marcadores inflamatorios (selectina E, molécula de adherencia intercelular 1, molécula de adherencia de las células vasculares 1, proteína quimiotáctica de monolitos 1 y factor de necrosis tumoral α) con efectos inconstantes sobre la interleucina 6^{443,444}. Lo que es más importante, no es seguro si la disminución de las concentraciones de proteína C reactiva con estatinas y el aumento con estrógenos contribuyen de forma decisiva a los resultados clínicos o reflejan otros efectos. Por tanto, la elevación o disminución de las concentraciones de esta proteína no aumentará ni disminuirá necesariamente el riesgo de enfermedad clínica. Un estudio de la WHI confirmó la relación entre las cifras basales de proteína C reactiva y un riesgo elevado de cardiopatía coronaria, pero el incremento de esta proteína inducido por la hormonoterapia oral no aumentó en mayor medida el riesgo⁴⁴⁵. ***Las dudas y cuestiones con respecto al significado clínico de las concentraciones de la proteína C reactiva hacen que sea prematuro concluir que las variaciones de las concentraciones de ésta con la hormonoterapia tengan una consecuencia clínica directa. No obstante, esto no resta valor al uso de las concentraciones basales de proteína C reactiva en un intento de evaluar el riesgo de enfermedad cardiovascular en un paciente concreto.***

Homocisteína

Las concentraciones elevadas de homocisteína se asocian a un aumento de la cardiopatía coronaria⁴³⁰. El incremento del aporte de ácido fólico y la hormonoterapia reducen las concentraciones circulantes de homocisteína. Aún no se ha determinado el valor de las determinaciones de homocisteína en un programa de cribado y la eficacia del tratamiento dirigido a reducir sus concentraciones.

Lipoproteína(a)

La Lp(a) está constituida por dos partes, una partícula lipoproteica semejante a las LDL y una glucoproteína que se parece a una proteína de la coagulación. La Lp(a) es un factor de riesgo independiente de cardiopatía coronaria y las concentraciones elevadas se reducen con la hormonoterapia posmenopáusica⁴⁴⁶. A diferencia de otros marcadores, las concentraciones de Lp(a) no se modifican por el modo de vida y no se ha demostrado una aplicación clínica de las determinaciones de Lp(a).

Enfermedad cardiovascular: ideas finales

En los últimos 30 años, la mortalidad por ictus y cardiopatía coronaria ha descendido considerablemente en Estados Unidos. Las mejoras de la asistencia médica y quirúrgica pueden explicar parte de este descenso, aunque el 60-70 % de la mejoría es consecuencia de las medidas preventivas. Los datos excelentes obtenidos en estudios epidemiológicos y estudios clínicos confirman un descenso de la morbimortalidad por ictus y cardiopatía a partir del abandono del tabaquismo, la reducción de la presión arterial y la disminución del colesterol⁴⁴⁷⁻⁴⁴⁹. Ahora se reconoce que existe una base científica sólida y cada vez mayor para la medicina preventiva y los esfuerzos en promoción de la salud en la práctica clínica. Sin embargo, el medio más eficaz para reducir la cardiopatía coronaria en una población es a través de la prevención primaria, sobre todo dejando de fumar y reduciendo el peso corporal, sin ignorar la importante función de los estrógenos en el mantenimiento de una buena salud cardiovascular.

Volver al principio

Osteoporosis

El hueso es un órgano muy activo. Un proceso continuo, denominado remodelado óseo, supone una resorción (actividad osteoclástica) y formación (actividad osteoblástica) constante de hueso. Tanto los osteoblastos como los osteoclastos derivan de progenitores de la médula ósea, los osteoblastos de células pluripotenciales mesenquimatosas y los osteoclastos de la serie blanca hematopoyética. Las citocinas intervienen en este proceso evolutivo, un proceso regulado por los esteroides sexuales.

La cantidad de hueso en cualquier momento refleja el equilibrio entre las fuerzas osteoblástica y osteoclástica, influido por una multitud de elementos estimuladores e inhibidores. El envejecimiento y la carencia de estrógenos originan una actividad osteoclástica excesiva. Una disminución del aporte o absorción de calcio reduce la concentración sérica de calcio ionizado. Esto estimula la secreción de hormona paratiroidea (PTH) para movilizar el calcio del hueso por estimulación directa de la actividad osteoclástica. El incremento de PTH también estimula la producción de vitamina D para que aumente la absorción intestinal de calcio. La carencia de estrógenos se asocia a una mayor sensibilidad del hueso a la PTH. Por tanto, para cualquier concentración de PTH cuando hay carencia de estrógenos, se elimina más calcio del hueso, lo que eleva el calcio sérico, que a su vez disminuye la PTH, así como la vitamina D y la absorción intestinal de calcio.

La **osteoporosis**, el problema óseo más extendido en los ancianos, consiste en un descenso de la masa ósea con una proporción normal entre mineral y matriz, lo que conlleva un aumento de las fracturas. La osteoporosis es uno de los principales problemas mundiales de salud pública que afecta a más de 44 millones de personas y que constituye una epidemia en Estados Unidos que afecta a 10 millones de personas (cuatro veces más mujeres que hombres)⁴⁵⁰. En 2010 se espera que el número de sujetos con osteoporosis de todo el mundo sea de un total de 52 millones (35 millones de mujeres). Además, en Estados Unidos hay unos 34 millones de personas (80 % mujeres) con poca masa ósea (osteopenia) y con mayor riesgo de sufrir osteoporosis.

El incremento de las fracturas osteoporóticas en el mundo desarrollado se debe en parte a un crecimiento de la población anciana, aunque no totalmente. Una comparación de la densidad ósea en la porción proximal del fémur en muestras procedentes de un período superior a 200 años indicó que las mujeres pierden más hueso hoy día, debido quizá a una menor actividad física y un menor número de partos⁴⁵¹. Otros factores que contribuyen comprenden una disminución alimentaria del calcio y una pérdida ósea más precoz y de mayor cuantía debido a los efectos del tabaquismo. Nuestros predecesores de la Edad de Piedra consumían una alimentación rica en calcio, en su mayor parte de origen vegetal⁴⁵². No obstante, no puede subestimarse la repercusión del enorme aumento de la población anciana en todo el mundo. Como consecuencia de este cambio demográfico, el número de fracturas de cadera que aparecen en el mundo cada año aumentará alrededor de seis veces entre 1990 y 2050, y la proporción que surgirá en Europa y Norteamérica descenderá del 50 % al 25 % a medida que aumente el número de ancianos en los países en vías de desarrollo⁴⁵³.

Fisiopatología de la osteoporosis

La osteoporosis se caracteriza por una masa ósea reducida y un deterioro de la microarquitectura del tejido óseo, lo que da lugar a una mayor fragilidad ósea y al incremento consiguiente del riesgo de fracturas incluso con traumatismos mínimos o inexistentes. El esqueleto

consta de dos tipos de hueso. El cortical (el hueso del esqueleto periférico) es responsable del 80 % del hueso total, en tanto que el trabecular (el hueso del esqueleto axial: columna vertebral, pelvis y porción proximal del fémur) constituye una estructura en panal de abeja rellena de médula roja y tejido graso, lo que aporta una mayor superficie por unidad de volumen.

El riesgo posterior de fracturas por osteoporosis dependerá de la masa ósea en el momento de la menopausia y la velocidad de pérdida ósea después de ésta⁴⁵⁴. Aunque la masa ósea máxima se encuentra influida por la herencia y factores endocrinos, ahora se reconoce que sólo existe un margen relativamente estrecho de oportunidad para adquirir masa ósea. Prácticamente toda la masa ósea de la cadera y los cuerpos vertebrales se acumula en las mujeres jóvenes al final de la adolescencia (18 años), y los años inmediatamente posteriores a la menarquia (11-14) tienen una importancia especial⁴⁵⁵⁻⁴⁵⁷. La exposición a estrógenos durante la adolescencia es vital. Las mujeres que presentan una menarquía tardía se caracterizan por huesos con menor densidad y una reducción en los componentes microestructurales, una calidad ósea que persiste hasta la menopausia y que se relaciona con un mayor riesgo de fracturas⁴⁵⁸. En las mujeres que sufren amenorrea durante la adolescencia es mayor el predominio de osteoporosis⁴⁵⁹. Los complementos de calcio en las chicas prepuberales y puberales mejoran la acumulación ósea, un efecto importante que podría tener consecuencias beneficiosas prolongadas⁴⁶⁰⁻⁴⁶³.

El inicio de la pérdida ósea vertebral comienza en la tercera década de la vida, pero la variación global es pequeña hasta la menopausia^{456,464}. La densidad ósea en el fémur alcanza un valor máximo entre mediados y finales del tercer decenio y comienza a disminuir alrededor de los 30 años. En general, la resorción y formación de hueso trabecular tiene lugar con una velocidad 4 a 8 veces mayor que la de hueso cortical. Por encima de los 30 años, la resorción trabecular comienza a superar la formación en cerca de un 0,7 % al año. La disminución de la masa ósea se acelera después de la menopausia hasta un 5 % en el caso del hueso trabecular, y entre un 1 % y un 1,5 % de la disminución de la masa ósea total anual tiene lugar los primeros años después de la menopausia. Esta pérdida ósea acelerada continúa durante unos 5 años, después de lo cual disminuye considerablemente, aunque persiste en forma de pérdida relacionada con el envejecimiento⁴⁶⁵. Durante los primeros 20 años tras el cese de la menstruación, la pérdida ósea relacionada con la posmenopausia provoca una reducción del 50 % del hueso trabecular y del 30 % del hueso cortical^{466,467}.

Cuando la concentración de estrógenos disminuye, la remodelación ósea, la resorción y la formación de hueso, aumenta. El sitio de la remodelación viene determinado por una necesidad de adaptar a las cargas físicas un hueso. En cada punto de remodelación tiene lugar primero una excavación por parte de los osteoclastos, un proceso que requiere de 3 a 5 meses, y a continuación un relleno por parte de osteoblastos. Los estrógenos ejercen una inhibición tónica del remodelado y mantienen un equilibrio entre la actividad osteoclástica y osteoblástica; en ausencia de estrógenos, predomina la actividad osteoclástica, lo que origina resorción ósea. El mecanismo de acción exacto de la protección de los huesos por los esteroides sexuales sigue siendo desconocido; sin embargo, los conocimientos cada vez mayores indican la existencia de interacciones complejas a nivel molecular, con una vía clásica relacionada con la transcripción genómica por receptores hormonales y una vía no genómica que inhibe la apoptosis^{468,469}. El aumento de la eficiencia de la absorción de calcio, probablemente secundario al incremento inducido por los estrógenos de la disponibilidad de vitamina D y una función directa de los receptores de estrógenos en los osteoblastos son factores probablemente importantes. Muchos factores de crecimiento y citocinas dependientes de los estrógenos intervienen en el remodelado óseo^{470,471}. El estrógeno modula la producción de citocinas responsables de la resorción ósea como la interleucina 1 y la interleucina 6, factores que estimulan la formación de hueso como el factor I de crecimiento insulinoide, el factor que estimula la formación de colonias, la osteoprotegerina y proteínas que pertenecen a la familia del factor de crecimiento transformador β ⁴⁷². Los estrógenos aumentan los receptores de vitamina D en los osteoblastos y éste podría ser un método mediante el cual los estrógenos modulan la actividad de la vitamina D en el hueso⁴⁷³. Existen pocas pruebas de que los estrógenos influyan en el hueso al alterar las hormonas calcitropas circulantes⁴⁷⁴. Por tanto, las acciones de los estrógenos representan principalmente efectos directos sobre el hueso y efectos importantes sobre el metabolismo de la vitamina D y el manejo renal e intestinal del calcio.

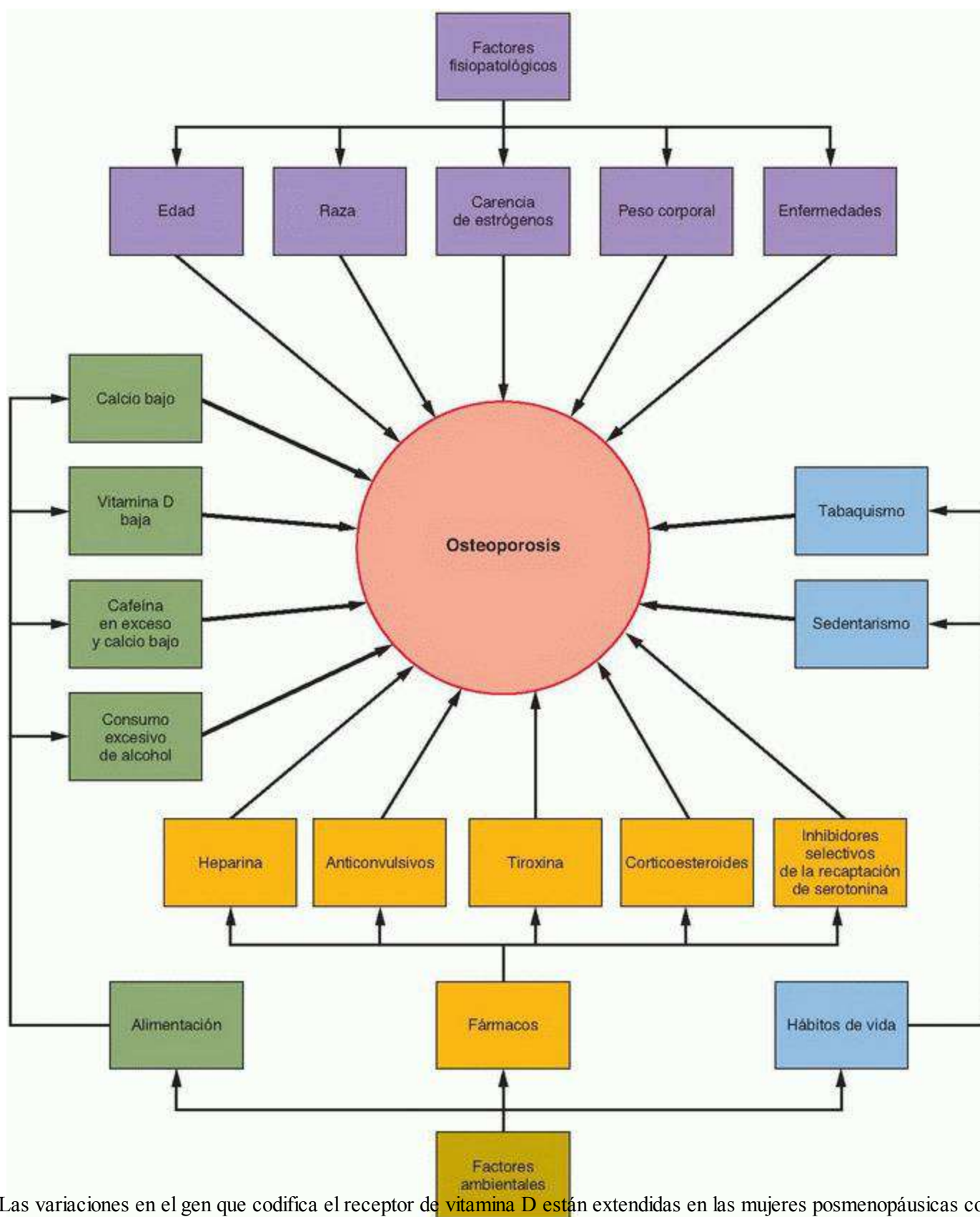
Los estrógenos son hormonas esenciales en ambos sexos. Los hombres con mutaciones en el receptor de estrógenos α o con deficiencias de aromatasas presentan un crecimiento lento y una densidad ósea notablemente reducida^{475,476}. El análisis del descenso de las concentraciones circulantes de testosterona y estrógenos con el envejecimiento indica que la cantidad de estrógenos biodisponibles que circulan en la sangre es el factor predictivo más constante de la densidad ósea en ambos sexos⁴⁷⁷. Y además, en los hombres con deficiencia de aromatasas tratados con estrógenos se puso de manifiesto que tanto los andrógenos como los estrógenos son necesarios para que alcancen una masa ósea óptima^{478,479}.

La pérdida ósea es más lenta en la población de raza negra. La masa ósea, ajustada respecto al tamaño corporal, es mayor en las mujeres de esta raza. Se cree que las diferencias raciales en la densidad ósea se establecen en la infancia y el inicio de la adolescencia^{480,481}. Más de la mitad de la diferencia, al comparar niños de raza negra y blanca, obedece a diferencias en el tamaño y la composición del organismo; una contribución importante depende del metabolismo óseo, una porción más pequeña de las concentraciones

de hormonas sexuales y sólo el 2 % de la diferencia es idiopática⁴⁸². Durante la adolescencia, las personas de raza negra absorben calcio de una forma más eficiente y el recambio óseo es mayor con más formación de hueso⁴⁸³.

En general, la masa ósea es mayor en las mujeres de raza negra y obesas, e inferior en las mujeres caucásicas, delgadas y sedentarias. La densidad ósea vertebral es semejante entre las mujeres de raza negra y asiática (inferior en las de raza blanca), y la de la cadera es mayor en las de raza negra e inferior en las de raza blanca y asiática⁴⁸⁴. El saber convencional ha sostenido que las mujeres asiáticas tienen densidades óseas incluso menores que las mujeres caucásicas. El estudio SWAN demostró que esta diferencia aparente desaparecía cuando los datos se ajustaban al tamaño corporal^{484,485}. Tanto en las mujeres de raza negra como en las asiáticas, es mayor la densidad ósea y menor la incidencia de fracturas que en las mujeres caucásicas. A pesar de la mayor masa ósea y menor tasa de fracturas, las consecuencias de las fracturas osteoporóticas en las mujeres de raza negra y asiáticas siguen siendo considerables. Las mujeres de raza negra y asiáticas están sometidas a factores de riesgo de osteoporosis semejantes (delgadez, hábito tabáquico, consumo elevado de alcohol) y, lo que es más importante, el tratamiento estrogénico posmenopáusico se asocia a protección⁴⁸⁶. Las mujeres japonesas muestran la misma cantidad y pauta de pérdida ósea tras la menopausia que las de raza blanca⁴⁸⁷.

Aunque los estrógenos desempeñan una función destacada en la regulación de la densidad ósea, una predisposición genética a la pérdida ósea es importante. Un estudio de las hijas premenopáusicas de mujeres con osteoporosis reveló una reducción de la masa ósea, lo que indica una influencia genética, así como el hecho de compartir un modo de vida que produce una masa ósea máxima relativamente baja⁴⁸⁸. Los estudios de gemelos y parejas de madre-hija indican que hasta el 70 % de la variación de la densidad ósea está determinado por la herencia⁴⁸⁹.



Las variaciones en el gen que codifica el receptor de vitamina D están extendidas en las mujeres posmenopáusicas con una densidad ósea disminuida⁴⁹⁰. Se ha comunicado una ausencia de polimorfismos alélicos del gen del receptor de vitamina D en mujeres de edad avanzada que no pierden una cantidad importante de hueso ni responden a los complementos de calcio⁴⁹¹. Es probable que en los aspectos hereditarios de la osteoporosis influyan múltiples genes de predisposición. Por ejemplo, una densidad ósea baja se asocia a alelos específicos de *COL1A1*, uno de los dos genes que codifican los dos polipéptidos del colágeno⁴⁹². En un poco más del 20 % de las personas caucásicas se observa la presencia de dos polimorfismos de un solo nucleótido, variantes de proteínas biológicas esenciales (los genes de la osteoprotegerina y los genes relacionados con los receptores de lipoproteínas), y estos están asociados a un mayor riesgo de osteoporosis⁴⁹³. El desarrollo de marcadores genéticos para identificar a las personas con mayor riesgo de osteoporosis se halla en sus primeras fases y será uno de los ejercicios más complicados en genómica antes de que el cribado se convierta en una realidad.

La pérdida ósea en las mujeres posmenopáusicas se atribuye en gran medida a la carencia de estrógenos; el 75 % o más de la pérdida

ósea que tiene lugar en las mujeres durante los primeros 15 años después de la menopausia se debe a la carencia de estrógenos, en lugar de al propio envejecimiento^{494,495}. El hueso vertebral es especialmente vulnerable, de modo que comienza a disminuir ya a los 20 años de edad⁴⁹⁶. La masa ósea vertebral disminuye notablemente en las mujeres perimenopáusicas y posmenopáusicas iniciales que tienen concentraciones en aumento de FSH y en descenso de estrógenos, en tanto que la pérdida ósea en el radio no se detecta hasta transcurrido al menos 1 año desde la menopausia⁴⁹⁷. Esta pérdida precoz de hueso en el esqueleto axial indica que el estado de hipoestrogenismo posmenopáusico no es la única causa de osteoporosis vertebral⁴⁹⁸. Una sospecha evidente es el descenso del aporte alimentario de calcio y vitamina D en los años premenopáusicos; no obstante, la menopausia y la desaparición de estrógenos siguen siendo los factores más importantes que contribuyen a la pérdida ósea. Por consiguiente, el riesgo de fracturas depende de dos factores: la masa ósea alcanzada al llegar a la madurez y la velocidad posterior de pérdida ósea. Una velocidad alta de pérdida ósea tras la menopausia («perdedoras rápidas») es sumamente predictiva de un mayor riesgo de fracturas. La combinación de una masa ósea baja y una pérdida rápida es aditiva y, por tanto, estas personas son las que presentan el máximo riesgo de fracturas. La pérdida rápida probablemente traduce unas concentraciones inferiores de estrógenos endógenos. La densidad ósea, que es el umbral para las fracturas vertebrales, sólo se encuentra ligeramente por debajo del límite inferior de la normalidad en las mujeres premenopáusicas⁴⁹⁹.

Pérdida ósea durante la transición perimenopáusica

¿Debe mostrarse preocupado un médico acerca de la pérdida ósea y plantearse la posibilidad de intervenciones durante los años perimenopáusicos? En algunos estudios se ha llegado a la conclusión de que los complementos de calcio en las mujeres perimenopáusicas retrasan la pérdida ósea metacarpiana y lumbar^{500,501}. En las mujeres perimenopáusicas del estudio SWAN se constató una disminución de las densidades óseas que se relacionaba con una mayor concentración de la FSH; sin embargo, la disminución acelerada de la masa ósea no tuvo lugar hasta avanzada la perimenopausia⁴⁸⁵. La cantidad de pérdida ósea perimenopáusica es pequeña salvo que las concentraciones de estrógenos estén por debajo de las cifras normales⁵⁰²⁻⁵⁰⁵. Las mujeres sanas (practiquen o no ejercicio) que son anovuladoras o tienen una función inadecuada de la fase lútea (y, por tanto, presentan una menor exposición a la progesterona) no presentan un aumento de la pérdida ósea^{506,507}. ***Las intervenciones y los tratamientos para prevenir la osteoporosis futura no son necesarios en las mujeres que presentan concentraciones adecuadas de estrógenos y comen con normalidad.***

Signos y síntomas de la osteoporosis

Las discapacidades osteoporóticas que sufren las mujeres castradas o posmenopáusicas son: dolor de espalda, disminución de la talla y la movilidad, y fracturas de cuerpos vertebrales, húmero, parte superior del fémur, parte distal del antebrazo y costillas. La osteoporosis es responsable de más de 1,5 millones de fracturas al año en Estados Unidos⁴⁵⁰. Aproximadamente una de cada dos mujeres caucásicas de más de 50 años sufrirá una fractura relacionada con la osteoporosis. El dolor de espalda es un síntoma clínico importante de las fracturas por compresión vertebral. El dolor de una fractura es agudo y disminuye a continuación durante 2-3 meses, aunque persiste en forma de lumbalgia crónica debido a una lordosis lumbar progresiva. El dolor remite en el plazo de 6 meses, salvo que diversas fracturas ocasionen un cuadro de dolor constante. ***Muchas personas no sabrán que tienen osteoporosis hasta que sufran una fractura.***

Los estudios epidemiológicos han revelado lo siguiente^{508,509}.

1. Fractura por compresión vertebral. La osteoporosis vertebral sintomática, que provoca dolor, disminución de la talla y deformidades posturales (la «joroba de viuda» cifótica), con la consiguiente disfunción pulmonar, digestiva y vesical, es cinco veces más frecuente en las mujeres de raza blanca que en los hombres. Alrededor del 50 % de las mujeres mayores de 65 años presentan fracturas por compresión vertebral; cerca de dos tercios no se detectan clínicamente. Cada fractura por compresión completa provoca la pérdida de alrededor de 1 cm de talla. En una mujer normal blanca, posmenopáusica y sin tratamiento, se puede prever un encogimiento de 6,4 cm. Las localizaciones más frecuentes de las fracturas vertebrales son la duodécima vértebra torácica y las tres primeras lumbares. Estos cambios físicos también tienen una repercusión negativa en la imagen corporal y la autoestima.

2. Fractura de Colles. En las mujeres de raza blanca se aprecia una multiplicación por 10 de las fracturas de la porción distal del antebrazo conforme avanzan de los 35 a los 60 años. Una mujer blanca presenta un riesgo aproximado del 15 % a lo largo de su vida de sufrir una fractura de antebrazo. Las fracturas de Colles son las fracturas más habituales en las mujeres de raza blanca hasta los 75 años, momento en que se tornan más frecuentes las de cadera.

3. Fractura de la cabeza del fémur. La incidencia de fracturas de cadera aumenta con la edad en las mujeres de raza blanca, con un ascenso de 0,3/1 000 a 20/1 000 entre los 45 y 85 años. El 80 % de todas las fracturas de cadera se relaciona con la osteoporosis. Las mujeres de raza blanca de 50 años presentan un riesgo aproximado del 14 % a lo largo de su vida de sufrir una fractura de cadera; esta cifra es del 6 % en las mujeres de raza negra y 50 años. Esta fractura comporta un mayor riesgo de morbimortalidad. Alrededor del 25 % de las pacientes mayores de 50 años con fracturas de cadera fallece como consecuencia de las mismas o de sus complicaciones

(quirúrgicas, embólicas, cardiopulmonares) en el plazo de 1 año. Las que sobreviven suelen presentar una discapacidad intensa y pueden quedar con una invalidez permanente. Las fracturas de cadera aisladas aparecen casi en 300 000 mujeres al año en Estados Unidos, con una mortalidad anual de 40 000 y un coste asociado de miles de millones de dólares⁴⁵⁰.

4. **Caída dental.** La pérdida de hueso alveolar bucal (que puede conllevar caídas dentales) guarda una relación intensa con la osteoporosis, y el efecto saludable de los estrógenos sobre la masa ósea esquelética también se manifiesta en el hueso de la boca^{510,511}. Incluso en las mujeres sin osteoporosis, existe una relación entre la densidad ósea vertebral y el número de dientes⁵¹². La caída dental también se relaciona con el consumo de cigarrillos, un factor reconocido que contribuye a la pérdida ósea. Las mujeres posmenopáusicas que se someten a hormonoterapia pierden menos dientes⁵¹³⁻⁵¹⁵.

Las personas con un mayor riesgo de fracturas pueden identificarse mediante una anamnesis detallada. Los factores de riesgo siguientes son especialmente importantes en las mujeres:

- **Envejecimiento: el riesgo de fractura se duplica cada 7-8 años a partir de los 50.**
- **Antecedentes de una fractura por fragilidad.**
- **Antecedentes familiares de fracturas por fragilidad en parientes próximos.**
- **Tabaquismo.**
- **Constitución delgada y pequeña.**
- **Antecedentes familiares de osteoporosis.**
- **Amenorrea (hipoestrogenismo).**
- **Aporte deficiente de calcio y de vitamina D durante toda la vida.**
- **Utilización de fármacos que provocan pérdida ósea.**
- **Modo de vida sedentario.**
- **Consumo excesivo de alcohol.**
- **Artritis reumatoide.**

Las mujeres posmenopáusicas que ya han sufrido una fractura vertebral merecen una intervención enérgica. El riesgo de nuevas fracturas vertebrales posteriores es considerable; el 20 % de las mujeres sufre otra fractura vertebral en el plazo de 1 año desde la primera⁵¹⁶. Estas mujeres también tienen un mayor riesgo de fracturas no vertebrales^{517,518}. **Una evaluación completa de la existencia de osteoporosis es un elemento esencial del cuidado de un paciente que acude a urgencias o a una consulta por una fractura. Todas las fracturas osteoporóticas están asociadas a un mayor riesgo de mortalidad que persiste durante un período de entre 5 y 10 años después de haber sufrido la fractura**⁵¹⁹.

Puesto que son tantas las mujeres con osteoporosis, una mayor incidencia de depresión en esta población equivaldría a un problema clínico de proporciones considerables. En un subgrupo transversal de un estudio clínico a gran escala se observó una mayor incidencia de síntomas depresivos en mujeres con fracturas⁵²⁰. Se sabe que las fracturas debidas a osteoporosis se acompañan de una reducción del bienestar psicológico y físico. En la medida que la depresión avanza, es difícil saber qué ocurrió primero, la depresión o las fracturas causantes de la posterior depresión. Se ha constatado que, en las personas con depresión, es mayor la incidencia de caídas⁵²¹, y en consecuencia no es poco razonable considerar que la depresión tuvo lugar primero en algunas personas. Además, las personas con depresión son sedentarias y comen poco, factores que favorecen la disminución de la masa ósea. Se cree que la mayor concentración de cortisol asociada a depresión podría causar una disminución de la masa ósea, similar a la observada con la administración farmacológica de glucocorticoides. Por otro lado, un estudio de cohortes llevado a cabo con mujeres estadounidenses, a pesar de hallar relación entre la depresión y las fracturas, no pudo detectar aumento alguno de la depresión asociado a determinaciones inferiores de la masa ósea⁵²¹. Sin embargo, otros estudios *han* constatado aumentos de la depresión asociados a menores densidades óseas⁵²²⁻⁵²⁴.

Se ha documentado una disminución de la masa ósea en un modelo establecido de roedores para depresión inducida por estrés,

caracterizado por una disminución en la formación de hueso osteoblástico que puede atenuarse con un fármaco antidepresivo⁵²⁵. En este modelo experimental, la inhibición osteoblástica dependía de la estimulación inducida por estrés del sistema nervioso simpático. Aunque esta respuesta está asociada a una mayor secreción de glucocorticoides suprarrenales, los indicios también indican una función directa de las fibras simpáticas del hueso.

Es necesario ser conscientes de que las mujeres que han sufrido fracturas pueden presentar síntomas depresivos y que las intervenciones adecuadas pueden tener un efecto favorable sobre la calidad de vida. La cuestión importante es que la depresión y las fracturas están relacionadas; una puede preceder a la otra y viceversa en distintos pacientes.

Los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS) constituyen el tratamiento aceptado para la depresión en los adultos de mayor edad, un problema que afecta aproximadamente al 10 % de la población anciana. En varios estudios anteriores, se constató un aumento del riesgo de fracturas con la toma diaria de ISRS; no obstante, estos estudios anteriores no pudieron controlar los diversos factores que influyen en este riesgo, sobre todo las caídas, la depresión y la densidad ósea. Un estudio de cohortes excelente llevado a cabo en Canadá indicaba que el aumento de fracturas persistía después de controlar estos factores⁵²⁶.

Existe un efecto directo de los ISRS sobre el hueso. Los elementos del sistema neural intervienen en el metabolismo del hueso, y se han identificado los receptores de la serotonina y sus transportadores en osteoblastos y osteocitos. Los efectos sobre el hueso de la paratirina y de la estimulación mecánica vienen modulados por el sistema de la serotonina. Los ratones con una mutación en el transportador de serotonina tienen menos masa y resistencia óseas⁵²⁷. Por lo tanto, la toma diaria de ISRS puede alterar la formación de hueso, desviando el equilibrio a favor de la resorción y la disminución de la masa ósea, y se han constatado menores densidades óseas tanto en hombres como en mujeres que toman ISRS (aunque no en quienes toman antidepresivos tricíclicos)^{528,529}.

Medición de la densidad ósea

Por cada descenso de una desviación estándar de la masa ósea (alrededor de 0,1 g/cm de masa ósea) se produce un aumento del 50-100 % del riesgo de fracturas⁵³⁰. La determinación de una menor masa ósea en la cadera es incluso más predictiva; una desviación estándar se asocia a prácticamente una triplicación del riesgo de fracturas⁵³¹. ***Aunque una densidad ósea baja predice de forma fiable el riesgo de fracturas, los aumentos de la densidad ósea en respuesta al tratamiento no muestran una relación directa con una reducción de las fracturas. Por consiguiente, las diferencias en unos pocos puntos porcentuales que se obtienen con diversos tratamientos tienen una importancia clínica escasa.***

La impresionante relación entre el riesgo de fracturas y la densidad ósea baja ha planteado la cuestión de si resulta útil realizar un cribado de la osteoporosis. Debe recordarse que, dado que la velocidad de pérdida ósea después de la menopausia contribuye por igual al riesgo de fracturas que la masa ósea total presente en el momento de la menopausia, una determinación normal de la densidad ósea en el momento de la menopausia no significa que la paciente no presente riesgo de fracturas en etapas más tardías de la vida. Una mujer relativamente joven con una masa ósea escasa podría definirse como objetivo de una intervención adecuada; sin embargo, no resulta rentable intentar realizar el cribado de todas las mujeres posmenopáusicas con un método costoso, por lo que actualmente se está centrando la atención en los métodos de absorciometría de rayos X monofotónica simple y ecografía porque la medición de la pérdida ósea en el talón, el radio y el metacarpo evalúa con exactitud el riesgo de fracturas en el futuro⁵³².

Sin lugar a dudas, las determinaciones de densidad ósea resultan útiles cuando una mujer concreta precisa información para tomar una decisión informada con respecto a la hormonoterapia. De hecho, la decisión de utilizar hormonoterapia y el mejor mantenimiento de un programa hormonal se relacionan con el conocimiento de las pacientes de sus determinaciones de densidad ósea^{533,534}. Dado que las fumadoras presentan concentraciones inferiores de estrógenos con el tratamiento estrogénico, merece la pena documentar el efecto del tratamiento sobre la densidad ósea a fin de considerar si la dosis es adecuada. Las pacientes que han recibido tratamientos prolongados con corticoesteroides, tiroxina, anticonvulsivos o heparina requieren una evaluación de la masa ósea. La determinación de la densidad ósea para controlar la disminución de la masa ósea se realiza cada 2 años.

RESUMEN — Motivos para medir la masa ósea:

1. Ayudar a las pacientes a tomar decisiones con respecto a la hormonoterapia.
2. Evaluar la respuesta al tratamiento en determinados pacientes, p. ej., fumadoras y mujeres con trastornos de los hábitos alimentarios.
3. Evaluar la masa ósea en pacientes tratados a largo plazo con glucocorticoides, hormona tiroidea, anticonvulsivos o heparina.
4. Confirmar el diagnóstico y evaluar la intensidad de la osteoporosis, para ayudar a tomar decisiones terapéuticas y controlar la eficacia

del tratamiento.

5. Evaluar la masa ósea en las mujeres posmenopáusicas que acuden con fracturas, presentan uno o más factores de riesgo de osteoporosis o tienen más de 65 años de edad.

Las radiografías convencionales no ofrecen una evaluación precoz del riesgo de fracturas; tiene que perderse un 30-40 % del hueso antes de que las alteraciones radiológicas sean evidentes. La absorciometría fotónica mide la transmisión de fotones a través del hueso. En la absorciometría monofotónica, se utiliza una fuente de energía de ^{125}I o, más recientemente, tubos de rayos X en miniatura. Estos métodos miden la densidad ósea en el radio y el calcáneo, y son relativamente baratos. Estas determinaciones se relacionan con la densidad ósea vertebral y predicen el riesgo de fracturas futuras⁵³². La absorciometría de doble energía emplea diferentes fotones a partir de dos fuentes de energía. La absorciometría radiológica de doble energía (DEXA) ofrece una buena precisión en todas las localizaciones de fracturas osteoporóticas y la dosis de radiación es mucho menor que en una radiografía de tórax convencional. Los estudios corporales totales mediante DEXA pueden medir el calcio corporal total, la masa magra y la masa grasa. Pueden realizarse determinaciones de densidad ósea mediante tomografía computarizada (TC) cuantitativa con la mayoría de los sistemas comercializados de TC; sin embargo, la exposición a radiación es mayor que con DEXA y las mediciones del fémur no están disponibles, aunque es posible efectuar determinaciones muy exactas de la columna vertebral.

En lo que se refiere a una precisión elevada, la técnica de DEXA (junto con programas informáticos sofisticados para obtener una precisión del 1 %) aporta la mejor información, al medir los tres puntos de mayor interés, el radio, la cadera y la columna vertebral⁵³⁵. Se logra una mayor exactitud mediante las evaluaciones de tres localizaciones porque pueden existir diferencias entre los lugares. En otras palabras, un valor normal en una localización no descarta una densidad ósea baja en otra. Para un uso clínico práctico (y para el cribado), las determinaciones se llevan a cabo en la columna lumbar, la cadera y el cuello del fémur. Lo mejor es efectuar determinaciones seriadas con una diferencia mínima de 2 años. La medición de la densidad ósea en el radio o el calcáneo es más rentable, mediante absorciometría radiológica de energía simple, y puede emplearse como método de cribado. Se espera que la ecografía se confirme como un método eficaz y de bajo coste para evaluar la masa ósea⁵³⁶. Se ha comunicado que las mediciones ecográficas del calcáneo son tan exactas como las del cuello femoral mediante DEXA en lo que se refiere a predecir el riesgo de fracturas de cadera^{537,538}. No obstante, las determinaciones periféricas carecen de precisión para controlar la respuesta al tratamiento.

Puntuación T: desviaciones estándar entre la masa ósea de la paciente y la masa ósea máxima media de una adulta joven. Cuanto más negativa, mayor es el riesgo de fractura.

Puntuación Z: desviaciones estándar entre la masa ósea de la paciente y la masa ósea media para el mismo sexo, la misma edad y el mismo peso. Una puntuación Z inferior a -2,0 (2,5 % de la población normal de la misma edad) precisa una evaluación diagnóstica para descartar otras causas distintas de la pérdida ósea posmenopáusica.

Normal 0 a -1 DE del valor normalizado de referencia de la puntuación T (84 % de la población)

Osteopenia -1 a -2,5 DE de la puntuación T

Osteoporosis por debajo de -2,5 DE de la puntuación T

La importancia clínica de una determinación de la densidad ósea en una mujer posmenopáusica se estima mediante la puntuación T. En mujeres más jóvenes, la interpretación utiliza la puntuación Z.

Pruebas diagnósticas

En las pacientes con osteoporosis debe efectuarse un cribado de otras afecciones que causan osteoporosis:

1. Hormona paratiroidea, calcio, fósforo y fosfatasa alcalina en suero: hiperparatiroidismo primario.
2. Pruebas de función renal: hiperparatiroidismo secundario con insuficiencia renal crónica.
3. Hemograma y frotis de sangre, velocidad de sedimentación, electroforesis de proteínas: mieloma múltiple, leucemia o linfoma.

4. Pruebas de función tiroidea: hipertiroidismo y hormonoterapia tiroidea excesiva.

5. Anamnesis minuciosa y, cuando esté indicado, pruebas analíticas adecuadas para descartar el consumo prolongado de medicamentos para la disminución de la masa ósea, consumo excesivo de alcohol, cáncer metastásico y hepatopatía crónica.

6. 25-Hidroxivitamina D sérica para la insuficiencia de vitamina D.

La presencia de osteomalacia, que debe sospecharse en todos los ancianos con osteoporosis, puede detectarse midiendo las concentraciones séricas de calcio, fósforo y fosfatasa alcalina. Todos estos valores son normales en los pacientes con osteoporosis.

El efecto de un exceso de hormona tiroidea sobre el hueso no está totalmente claro. Aunque se reconoce que el tratamiento excesivo con tiroxina puede provocar pérdida ósea, los estudios retrospectivos sobre la función tiroidea y la masa ósea no han deparado conclusiones uniformes⁵³⁹. En el Study of Osteoporotic Fractures, las mujeres con antecedentes de hipertiroidismo presentaron un mayor riesgo de fracturas de cadera posteriores y las que tomaron hormona tiroidea también tuvieron un mayor riesgo de fracturas (que no alcanzó significación estadística)⁵⁴⁰. Sin embargo, en una evaluación prospectiva de las concentraciones de TSH en el Study of Osteoporotic Fractures, no pudo detectarse una asociación entre la TSH baja y la pérdida ósea⁵⁴¹. Quizá las concentraciones tiroideas anormales afecten a la calidad del hueso en lugar de a la cantidad y, hasta que no se disponga de datos exactos sobre fracturas en este contexto, resulta prudente mantener las concentraciones de TSH dentro del intervalo normal.

¿Debe tratarse la osteopenia?

La osteopenia definida por la densidad ósea está muy extendida. Alrededor del 40 % de las mujeres posmenopáusicas estadounidenses tiene una densidad ósea en el intervalo de osteopenia. Resulta lógico suponer que existe un espectro continuo del riesgo de fracturas que se extiende desde la densidad ósea normal a la osteoporosis, y en un estudio estadounidense longitudinal se observó que la osteopenia se asoció a un índice de fracturas 1,8 veces mayor (en comparación con un índice cuatro veces mayor en caso de osteoporosis)⁵⁴². Los expertos sostienen, sin embargo, que la mayoría de las mujeres con osteopenia presentan sencillamente una masa ósea inferior a la media (el valor osteopénico representa la masa ósea máxima alcanzada por esa persona) y no una pérdida ósea progresiva y que, en ausencia de factores de riesgo, el tratamiento depende de la demostración de una pérdida ósea continua mediante determinaciones seriadas de la densidad ósea. A pesar de realizar ajustes estadísticos, es probable que el mayor riesgo de fracturas observado en el estudio de la cohorte estadounidense se concentrara en las personas con factores de riesgo. Sin duda alguna, debemos centrarnos en el modo de vida, el régimen alimentario y los complementos de calcio y vitamina D en las mujeres con osteopenia. ***Apoymos el tratamiento farmacológico preventivo para tratar la osteopenia en presencia de uno o más factores de riesgo de osteoporosis o con disminución progresiva de la masa ósea documentada, o con una probabilidad de fractura de cadera a lo largo de un período de 10 años del 20 % o más en el caso de fractura relacionada con osteoporosis según la FRAX.***

FRAX, la herramienta de la Organización Mundial de la Salud para evaluar el riesgo de fractura

La herramienta de la Organización Mundial de la Salud para evaluar el riesgo de fractura se conoce como FRAX (*Fracture Risk Assessment Tool*), y está actualizada y calibrada en función del riesgo en distintas áreas geográficas, y disponible sólo *online* en la página Web de la National Osteoporosis Foundation (http://www.nof.org/frax_update.htm) o directamente en el sitio Web FRAX (<http://www.shef.ac.uk/FRAX/>)^{543,544}. Este algoritmo predice el principal riesgo de fractura y la probabilidad de fractura en 10 años, la probabilidad de que una persona de edad sufra a lo largo de un período de 10 años una fractura a causa de una disminución de la masa ósea. La National Osteoporosis Foundation concluyó que el tratamiento es rentable si la FRAX predice una probabilidad de fractura de cadera a lo largo de un período de 10 años de al menos el 3 %, o un riesgo global de sufrir cualquier tipo de fractura osteoporótica de más del 20 %⁵⁴⁵. La aplicación clínica de la FRAX no cambia de modo importante las orientaciones ya existentes⁵⁴⁶. Una densidad ósea osteoporótica y antecedentes de factores de riesgo siguen siendo factores importantes que indican la necesidad de tratamiento. La FRAX es útil para identificar qué personas con osteopenia necesitan tratamiento; sin embargo, una evaluación minuciosa de los factores de riesgo tal como se analiza en este capítulo sigue siendo un método fiable para indicar riesgo de fractura en una persona con osteopenia. Por ejemplo, el uso prolongado de corticosteroides o el tratamiento con un inhibidor de la aromatasa están indicados para prevenir la disminución de la masa ósea independientemente de la densidad ósea. Además, la FRAX utiliza la densidad ósea en la cadera, pero no en la columna. Tratar a un paciente con poca densidad ósea en la columna pero con hueso normal en la cadera requiere tener muy en cuenta los antecedentes del paciente y los factores de riesgo. La FRAX no es el sustituto de un buen criterio médico.

Marcadores bioquímicos del recambio óseo

Existen numerosos marcadores bioquímicos séricos y urinarios del recambio óseo. Entre los marcadores de formación ósea figuran las concentraciones séricas de osteocalcina, fosfatasa alcalina total y ósea, y péptidos del procolágeno. La resorción ósea viene indicada por las variaciones en la orina de calcio, hidroxiprolina, piridinolina y desoxipiridinolina con enlaces cruzados de colágeno y telopéptidos del

colágeno, así como de telopéptidos con enlaces cruzados en el suero.

En las pruebas urinarias se emplea una muestra de la segunda orina de la mañana, y los inmunoanálisis miden hidroxiprolina, piridinolina, desoxipiridinolina, N-telopéptidos con enlaces cruzados del colágeno o C-telopéptidos con enlaces cruzados del colágeno⁵⁴⁷. Se trata de proteínas estructurales liberadas por la resorción ósea osteoclástica. Una determinación de estos marcadores ofrece una «foto» en el tiempo, la situación actual del metabolismo óseo. Debido a la variabilidad individual, las determinaciones de marcadores se relacionan poco con la densidad mineral ósea; sin embargo, las variaciones de estos marcadores indican con rapidez respuestas al tratamiento estrogénico⁵⁴⁸. Por consiguiente, se ha propuesto que la eficacia del tratamiento (con hormonas o bisfosfonatos) puede evaluarse comparando un valor basal con una determinación de seguimiento aislada después de 1-3 meses de tratamiento⁵⁴⁹. Una menor disminución de los péptidos con enlaces cruzados urinarios indica una respuesta ósea subóptima, lo que identifica a los pacientes adecuados para una evaluación adicional y la adición de un tratamiento específico. Aún está por determinar la fiabilidad, el carácter práctico y la rentabilidad de este enfoque para su aplicación clínica sistemática. **Las determinaciones aleatorias y aisladas no resultan útiles para predecir la pérdida ósea futura, y los marcadores del recambio óseo son indicadores insensibles de la respuesta a raloxifeno y calcitonina. La determinación de marcadores del recambio óseo tiene mayor utilidad en los estudios clínicos, excepto en situaciones especiales, tal como se indica en este capítulo.**

Hormonoterapia

La hormonoterapia posmenopáusica reduce con eficacia el número de todas las fracturas osteoporóticas, una conclusión confirmada ahora por estudios clínicos aleatorizados y controlados con placebo⁵⁵⁰⁻⁵⁵². En la WHI (comentada en detalle en el cap. 18) se describieron los resultados de fracturas basados en un seguimiento medio de 5,6 años, en que se comparó el tratamiento con placebo con 0,625 mg de estrógenos conjugados y 2,5 mg de acetato de medroxiprogesterona diarios (también se comunicaron resultados semejantes en el grupo del estudio clínico tratado exclusivamente con estrógenos)^{552,553}.

	<i>Estrógenos-progestágenos</i>	<i>Placebo</i>	<i>Riesgo relativo</i>
Fracturas osteoporóticas	733 casos	896 casos	0,76 (0,69-0,83)
Fracturas vertebrales	41	60	0,65 (0,46-0,92)
Fracturas de cadera	52	73	0,67 (0,47-0,96)
Fracturas de la parte inferior del brazo/muñeca	189	245	0,71 (0,59-0,85)

Existen motivos para creer que los efectos de la hormonoterapia son mayores que los buenos resultados comunicados en la WHI. Las estimaciones de Kaplan-Meier sobre los efectos de la hormonoterapia indicaron que la reducción de las fracturas siguió aumentando con el transcurso del tiempo, lo que sugiere que se lograría un efecto muy potente con un tratamiento de duración prolongada. Además, en las fracturas vertebrales sólo se incluyeron las fracturas clínicamente sintomáticas (que representan cerca de un tercio de las fracturas vertebrales); de nuevo, el efecto global probablemente habría sido mayor si se hubieran incluido todas las fracturas vertebrales. El efecto beneficioso se obtuvo aun cuando el uso de un bisfosfonato aumentó del 1 %, en el período basal, a alrededor del 6 % en el grupo de estrógenos-progestágenos, y al 10 %, en el grupo tratado con placebo. El efecto habría sido incluso mayor si los médicos de las participantes no hubieran prescrito bisfosfonatos. También se infravaloró la reducción de las fracturas porque no se seleccionó a las participantes en la WHI para obtener un grupo de mujeres con un riesgo elevado de fracturas, sino que, por el contrario, estas mujeres tenían un riesgo bajo de fracturas en conjunto. En el informe se sostenía que la hormonoterapia disminuyó el riesgo de fracturas de cadera en un 60 % en las mujeres con un aporte suficiente de calcio en el período basal, pero no en caso de un aporte inferior. Esto recalca la importancia de insistir en las consecuencias de un aporte insuficiente de calcio y vitamina D a las pacientes. El efecto de la hormonoterapia fue mayor de lo que cabría suponer en las mujeres más delgadas. **Por lo tanto, los resultados de la WHI aportan pruebas obtenidas en un ensayo clínico de un tratamiento que protege contra las fracturas en una población no seleccionada por padecer osteoporosis.** En Estados Unidos, la hormonoterapia disminuyó en al menos un 50 % tras las publicaciones iniciales del estudio de la WHI. Esta disminución discurrió en paralelo con un aumento significativo de la incidencia de fracturas entre las mujeres

El tratamiento estrogénico estabiliza el proceso de osteoporosis o evita su aparición. Además de inhibir la actividad de resorción osteoclástica, los estrógenos aumentan la absorción intestinal de calcio, incrementan la 1,25-dihidroxitamina D (la forma activa de la vitamina D), aumentan la conservación renal de calcio y mantienen la supervivencia de los osteoblastos. Con el tratamiento estrogénico cabe esperar una disminución del 50-60 % de las fracturas de brazo y cadera⁵⁵⁵⁻⁵⁵⁸ y, cuando los estrógenos se complementan con calcio, puede observarse una reducción del 80 % de las fracturas vertebrales⁵⁵⁹. Esta reducción se observa principalmente en las pacientes que han tomado estrógenos durante más de 5 años^{560,561}. ***La protección contra las fracturas desaparece de forma progresiva con la edad, y es necesario utilizar estrógenos a largo plazo para reducir al mínimo el riesgo de fracturas después de los 75 años.***

Dado que la mayoría de las fracturas osteoporóticas aparece en fases avanzadas de la vida, las mujeres y los médicos deben entender que no puede suponerse que el uso de estrógenos a corto plazo inmediatamente después de la menopausia vaya a proteger contra las fracturas en la séptima y octava décadas de la vida. Se logra una cierta protección a largo plazo con el tratamiento estrogénico durante 7-10 años tras la menopausia, pero el efecto es mínimo después de los 75 años⁵⁶². En un estudio de cohortes prospectivo de mujeres de 65 años o más, en las que habían dejado de utilizar estrógenos y en las mayores de 75 años que habían interrumpido el uso de estrógenos aun cuando los hubieran empleado durante más de 10 años, no se observó un efecto considerable sobre el riesgo de fracturas⁵⁶³. La repercusión eficaz de los estrógenos precisa un inicio en el plazo de 5 años tras la menopausia y que el uso activo se prolongue hasta la ancianidad. El efecto protector de los estrógenos se disipa con rapidez tras interrumpir el tratamiento porque la privación de estrógenos se sigue de una pérdida ósea rápida. En el período de 3-5 años después de la desaparición de estrógenos, ya sea después de la menopausia o del cese del tratamiento estrogénico, se produce una pérdida acelerada de hueso⁵⁶⁴⁻⁵⁶⁸. No obstante, el ensayo PEPI reveló que esta velocidad de pérdida ósea era equiparable a la de mujeres no tratadas con hormonoterapia⁵⁶⁹, en tanto que en un estudio de casos y controles sueco la mayor parte del efecto beneficioso de la hormonoterapia desapareció al cabo de 5 años tras interrumpir el tratamiento⁵⁵⁸. En un estudio aleatorizado estadounidense se llegó a la conclusión de que las mujeres ancianas que dejaron de tomar hormonas perdieron la mayor parte de la densidad ósea obtenida mientras recibieron hormonoterapia⁵⁷⁰. En dos informes se documentó que menos de 4 años de exposición a estrógenos va seguido de un período, quizás de 10 años, en que la densidad ósea es mejor y las fracturas menos habituales que en las personas no sometidas a hormonoterapia^{571,572}. Esta protección no es tan buena como la obtenida con el tratamiento hormonal prolongado, y no deberían esperarse efectos favorables hasta después de los 70 años, que es cuando las fracturas son más habituales.

La máxima protección contra las fracturas osteoporóticas, por lo tanto, precisa un tratamiento de por vida; incluso una cierta protección a largo plazo requiere 10 años o más de tratamiento, y la protección contra las fracturas desaparece al cabo de 5 años desde la interrupción^{573,574}. Las dosis convencionales de estrógenos administrados por vía transdérmica (50 µg) protegen contra las fracturas tan bien como las dosis orales convencionales⁵⁵⁸. Un estudio de mujeres distribuidas aleatoriamente para recibir tratamiento mediante liberación transdérmica continua de 50 µg diarios de estradiol o estrógenos orales constató que ambos evitaban por igual la pérdida ósea posmenopáusica⁵⁷⁵.

Durante muchos años, se creyó que el tratamiento estrogénico evitaría o ralentizaría la pérdida ósea, aunque sin provocar un aumento de la densidad ósea. Los estudios modernos indican que esto no sucede así. Por ejemplo, en el estudio PEPI, al cabo de 3 años, las mujeres tratadas con hormonoterapia habían presentado un aumento aproximado del 5 % de la densidad mineral ósea en la columna vertebral y del 2 % en la cadera, en comparación con una pérdida de alrededor del 2 % en el grupo tratado con placebo⁵⁷⁶. ¿Cuánto tiempo se mantiene este aumento de hueso? En un estudio de seguimiento durante 10 años de mujeres tratadas con estrógenos-progestágenos, la densidad ósea vertebral se incrementó de forma continuada y llegó a alcanzar un valor un 13 % superior respecto al basal después de 10 años de tratamiento⁵⁷⁷. En otro estudio de cohortes, las usuarias de hormonas presentaron una pérdida ósea en la cadera durante un período de 10 años; sin embargo, la incidencia de fracturas de cadera, muñeca y vertebrales se redujo de manera significativa en las que tomaban hormonas⁵⁷⁸.

El efecto del inicio del tratamiento en etapas más avanzadas de la vida es un tema controvertido. La idea de retrasar el tratamiento para prevenir la osteoporosis hasta fases más avanzadas de la vida tiene mérito. Las variaciones de la densidad ósea en los primeros años posmenopáusicos carecen de efectos importantes sobre las fracturas en etapas más avanzadas de la vida, salvo en las personas que ya presentan una densidad ósea reducida. Esto representa únicamente el 5 % de las mujeres en los primeros años posmenopáusicos, y la mayor parte de este 5 % tendrá factores de riesgo como tabaquismo, fracturas a una edad más joven, constitución delgada y consumo excesivo de alcohol. Se ha comprobado que aparecen efectos positivos de la hormonoterapia sobre el hueso en mujeres mayores de 65 años e incluso de 75 años^{560-463,579-581}. Éste es un argumento sólido a favor de tratar a las mujeres muy ancianas que nunca han

recibido estrógenos. Se ha constatado que el empleo de estrógenos entre los 65 y 74 años protege contra las fracturas⁵⁵⁷. Sin embargo, en un estudio de cohortes extenso no pudieron detectarse efectos significativos sobre las fracturas no vertebrales⁵⁶². En un análisis más tardío de esta misma cohorte, se observó una cierta reducción del riesgo de fracturas en las mujeres que iniciaron la hormonoterapia después de los 60 años, aunque sólo se apreció una reducción estadísticamente significativa en las que comenzaron el tratamiento antes de los 60 años y se mantuvieron con él⁵⁸². Hasta que no se disponga de mejores datos, debemos seguir aconsejando el inicio precoz y el uso prolongado de la hormonoterapia cuando el objetivo consiste en la protección máxima contra las fracturas osteoporóticas.

Los estudios han demostrado que es necesaria una dosis de 0,625 mg de estrógenos conjugados para conservar la densidad ósea⁵⁸³. La sabiduría convencional ha sostenido que se precisa una concentración sanguínea de estradiol de 40-60 pg/ml para proteger contra la pérdida ósea^{584,585}. Ahora sabemos que cualquier cantidad de estrógenos puede tener efecto, aunque es muy probable que se pierda un cierto grado de protección cuando las dosis son inferiores al equivalente de 0,625 mg de estrógenos conjugados o 1 mg de estradiol.

La velocidad de pérdida ósea y la incidencia de fracturas de cadera y vertebrales guardan una relación inversa con las concentraciones de estrógenos circulantes en las mujeres de edad avanzada^{586,587}. Unas concentraciones de estradiol de tan sólo 10 pg/ml tienen una repercusión beneficiosa sobre la densidad ósea y las tasas de fracturas, en comparación con los valores inferiores a 5 pg/ml. **Por tanto, todo incremento de estrógenos, incluso dentro del intervalo posmenopáusico habitual, ejercerá efectos protectores.** Esto explica por qué se observó un efecto positivo sobre el hueso incluso con la utilización del anillo vaginal que libera una cantidad muy pequeña de estradiol con mínima absorción sistémica⁵⁸⁸.

Una dosis menor de 0,3 mg diarios de estrógenos conjugados o 0,5 mg de estradiol evitó la pérdida de hueso trabecular vertebral cuando se combinó con complementos de calcio (para lograr un aporte total de 1 500 mg/día)⁵⁸⁹⁻⁵⁹³. En un pequeño estudio sin complementos de calcio, la administración diaria de 0,3 mg de estrógenos conjugados y 2,5 mg de acetato de medroxiprogesterona provocó un ligero aumento de la densidad ósea lumbar con un menor efecto sobre la cadera⁵⁹⁴. Incluso una dosis de estradiol de tan sólo 0,25 mg/día produjo un aumento de la densidad ósea⁵⁹⁵.

En el estudio HOPE (Women's Health, Osteoporosis, Progestin, Estrogen) participaron 800 mujeres posmenopáusicas en una evaluación de dosis-respuesta de estrógenos conjugados y acetato de medroxiprogesterona. La dosis menor (0,3 mg de estrógenos conjugados sin oposición o combinados con 1,5 mg de acetato de medroxiprogesterona) provocó un incremento de la densidad ósea⁵⁹⁶. Una preocupación importante con las dosis más bajas es la posibilidad de que exista un porcentaje significativo de pacientes sin respuesta (cuestión que se comenta más adelante). No obstante, una dosis más baja de estrógenos quizá sea más aceptable (menos efectos secundarios) en las mujeres ancianas. **Las pacientes que deciden ser tratadas con dosis bajas deben someterse a evaluaciones de seguimiento para controlar la respuesta mediante determinaciones de la densidad ósea o marcadores bioquímicos urinarios.**

Aunque los progestágenos se consideran antiestrogénicos, se ha comunicado que actúan independientemente, de una manera semejante a los estrógenos, para reducir la resorción ósea⁵⁹⁷. Cuando se añaden a los estrógenos, los progestágenos pueden ocasionar un aumento sinérgico evidente de la formación de hueso asociado a un balance positivo de calcio⁵⁹⁸⁻⁶⁰¹. Por otro lado, en estudios bien diseñados no se ha podido detectar un mayor efecto sobre el hueso al comparar estrógenos aislados con estrógenos más un progestágeno⁵⁶³. Estos resultados diferentes se explican por el hecho de que el resultado sinérgico de combinar estrógenos con un progestágeno se encuentra determinado por el tipo de progestágeno, estando limitado a los miembros de la familia de 19-nortestosterona (noretindrona)⁶⁰². Esto podría reflejar un aumento de las concentraciones de estrógenos libres debido a una reducción de la globulina fijadora de hormonas sexuales. Algunos estudios detallados indican que la adición de medroxiprogesterona aporta un efecto añadido sobre el hueso únicamente en las mujeres con osteoporosis importante establecida^{601,603,604}.

En el ensayo PEPI, al cabo de 3 años se apreciaron pocas diferencias al comparar el tratamiento exclusivo con estrógenos con los grupos tratados con combinaciones secuenciales o continuas de estrógenos y acetato de medroxiprogesterona o progesterona micronizada⁵⁷⁶. Por tanto, la combinación continua diaria de estrógenos-progestágenos es igual de eficaz en cuanto a mantener la densidad ósea que las pautas secuenciales, aunque al menos un estudio ha señalado una respuesta ligeramente mayor en la columna vertebral lumbar con el tratamiento continuo^{602,605-607}.

Se ha publicado que la adición de testosterona a un programa de tratamiento estrogénico no aporta efectos beneficiosos adicionales sobre el hueso ni sobre el alivio de los sofocos^{608,609}. Otros autores han comprobado un mayor aumento de la densidad ósea con una combinación de estrógenos-andrógenos en comparación con estrógenos aislados, aunque las concentraciones sanguíneas de estrógenos alcanzadas fueron mayores que las asociadas a la hormonoterapia posmenopáusica convencional⁶¹⁰. En otro estudio, sólo una dosis muy farmacológica de metilttestosterona se sumó a la densidad ósea lograda con el uso exclusivo de estrógenos⁶¹¹. **No debe recetarse**

testosterona esperando que el tratamiento con andrógenos mejore la salud ósea.

Evaluación de seguimiento de las mujeres tratadas con hormonas

Tanto una densidad ósea estable como un aumento indican que el tratamiento es satisfactorio; no obstante, no todas las mujeres mantienen o aumentan la densidad ósea bajo un tratamiento hormonal después de la menopausia; en un estudio, el 12 % de las mujeres tratadas perdió hueso a pesar de un cumplimiento aparentemente bueno⁶¹². En el estudio clínico PEPI de 3 años de duración, en el que las tasas de cumplimiento fueron probablemente máximas, el 4 % de las mujeres tratadas perdió hueso en la columna vertebral y el 6 % en la cadera⁵⁷⁶. *Merece la pena medir la densidad ósea en las mujeres tratadas cuando se encuentran al final de los 60 años.* Este problema de una respuesta escasa se comenta al final de este capítulo.

Tratamiento con agonistas-antagonistas de los estrógenos

Raloxifeno

Los agonistas-antagonistas de los estrógenos pueden ejercer acciones selectivas sobre tejidos diana específicos. El raloxifeno no ejerce efectos proliferantes sobre el endometrio, sino que produce respuestas favorables en el hueso y los lípidos^{613,614}. Las variaciones del remodelado óseo provocadas por el raloxifeno son coherentes con un efecto agonista de los estrógenos⁶¹⁵. Al igual que con el tratamiento estrogénico, la interrupción del tratamiento con raloxifeno se sigue de una reanudación de la pérdida ósea⁶¹⁶.

El incremento de la densidad ósea asociado a raloxifeno (60 mg/día) es menor que el observado con alendronato^{617,619}. En el estudio MORE (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation) de administración de raloxifeno a mujeres osteoporóticas se comunicaron los resultados de 8 años de seguimiento^{620,621}. Las mujeres con puntuaciones T bajas presentan una reducción de las fracturas vertebrales de alrededor del 50 % con el tratamiento con raloxifeno y del 35 % en caso de fracturas vertebrales previas. Sin embargo, ***hasta ahora no hay pruebas de un descenso de las fracturas de cadera o muñeca.*** Aunque la reducción de las fracturas vertebrales es semejante a la observada con alendronato y estrógenos, ¿por qué no existe una disminución de las fracturas de cadera, a pesar de una respuesta de la densidad ósea que sólo es ligeramente inferior a la asociada a alendronato? Al menos hay dos posibles explicaciones. La duración del estudio fue insuficiente para demostrar efectos en una población relativamente joven para sufrir fracturas de cadera; o bien un efecto más débil sobre la densidad ósea produce un menor efecto en la cadera, que tiene una combinación de hueso cortical y trabecular que es menos sensible que la columna vertebral con su contenido elevado en hueso trabecular.

Una reducción de las fracturas vertebrales equivalente a la obtenida con estrógenos o bisfosfonatos a pesar de un menor aumento de la densidad ósea constituye una prueba sólida de que el riesgo de fracturas y su disminución no son simples reflejos de la densidad ósea. Por tanto, una pequeña diferencia en puntos porcentuales al comparar la densidad ósea entre dos tratamientos no se traduce en una diferencia en la protección frente a las fracturas. Por tal motivo, los datos sobre fracturas son importantes y no se puede llegar a la conclusión de que las diferencias pequeñas predicen un menor o mejor rendimiento en la protección frente a las fracturas. ***Desde nuestro punto de vista, el raloxifeno es una opción para la prevención de las fracturas de columna relacionadas con la osteoporosis, sobre todo en el caso de pacientes reticentes al tratamiento hormonal. No obstante, la recomendación es realizar una evaluación periódica de la densidad ósea en la cadera y, en caso de disminución de la masa ósea, tanto el médico como la paciente deberán considerar otra opción terapéutica.***

Bazedoxifeno

El bazedoxifeno pertenece a la familia de fármacos agonistas-antagonistas de los estrógenos. Tiene efectos favorables sobre el hueso y los lípidos, pero carece de efecto sobre el endometrio o la mama. En un estudio clínico aleatorizado, el bazedoxifeno en dosis de 20 mg diarios disminuyó el riesgo de todas las fracturas clínicas con una potencia comparable a otras sustancias antirresortivas en mujeres posmenopáusicas con riesgo elevado de sufrir fracturas^{622,623}. En un subgrupo de mujeres con mayor riesgo de fracturas, el bazedoxifeno redujo el riesgo de sufrir fracturas no vertebrales (reducción del 50 % con 20 mg), comparado tanto con *el* raloxifeno como con *el* placebo. El único efecto adverso que difería con el tratamiento fue un aumento de la trombosis venosa con el tratamiento comparado con el placebo. Los resultados de este estudio clínico indican que el efecto del bazedoxifeno sobre el hueso debe ser comparable al del estrógeno y los bisfosfonatos.

No debe ignorarse la reducción de las fracturas no vertebrales con bazedoxifeno comparado con el raloxifeno. Durante algún tiempo se ha sabido que, incluso con un seguimiento de 8 años, el raloxifeno no tiene efecto alguno sobre el riesgo de sufrir fracturas de cadera. Esto se debe probablemente a que el raloxifeno es menos potente y por tanto la cadera, con una mezcla de hueso cortical y trabecular, es más resistente a los efectos del raloxifeno, comparado con la columna vertebral, que está compuesta por hueso trabecular sensible. La asociación de bazedoxifeno con estrógeno recibe el nombre de TSEC (complejo estrogénico específico tisular). La idea es obtener los

efectos favorables del estrógeno (el bazedoxifeno tiene poco efecto en los sofocos), proteger el endometrio y posiblemente la mama, y mejorar algunas acciones del estrógeno, como una reducción de las fracturas. Este enfoque de la hormonoterapia después de la menopausia puede eliminar la necesidad de sustancias gestágenas.

Fármacos en desarrollo

Varios fármacos de la familia de los agonistas/antagonistas selectivos de estrógenos tienen posibles aplicaciones en la prevención y el tratamiento de la osteoporosis. Entre ellos, se encuentran el droloxifeno, el yodoxifeno, el ospemifeno, el arzoxifeno, el lasofoxifeno y el ormeloxifeno, además del bazedoxifeno. Los fármacos de mayor utilidad clínica se exponen en el capítulo 18.

Complementos de calcio

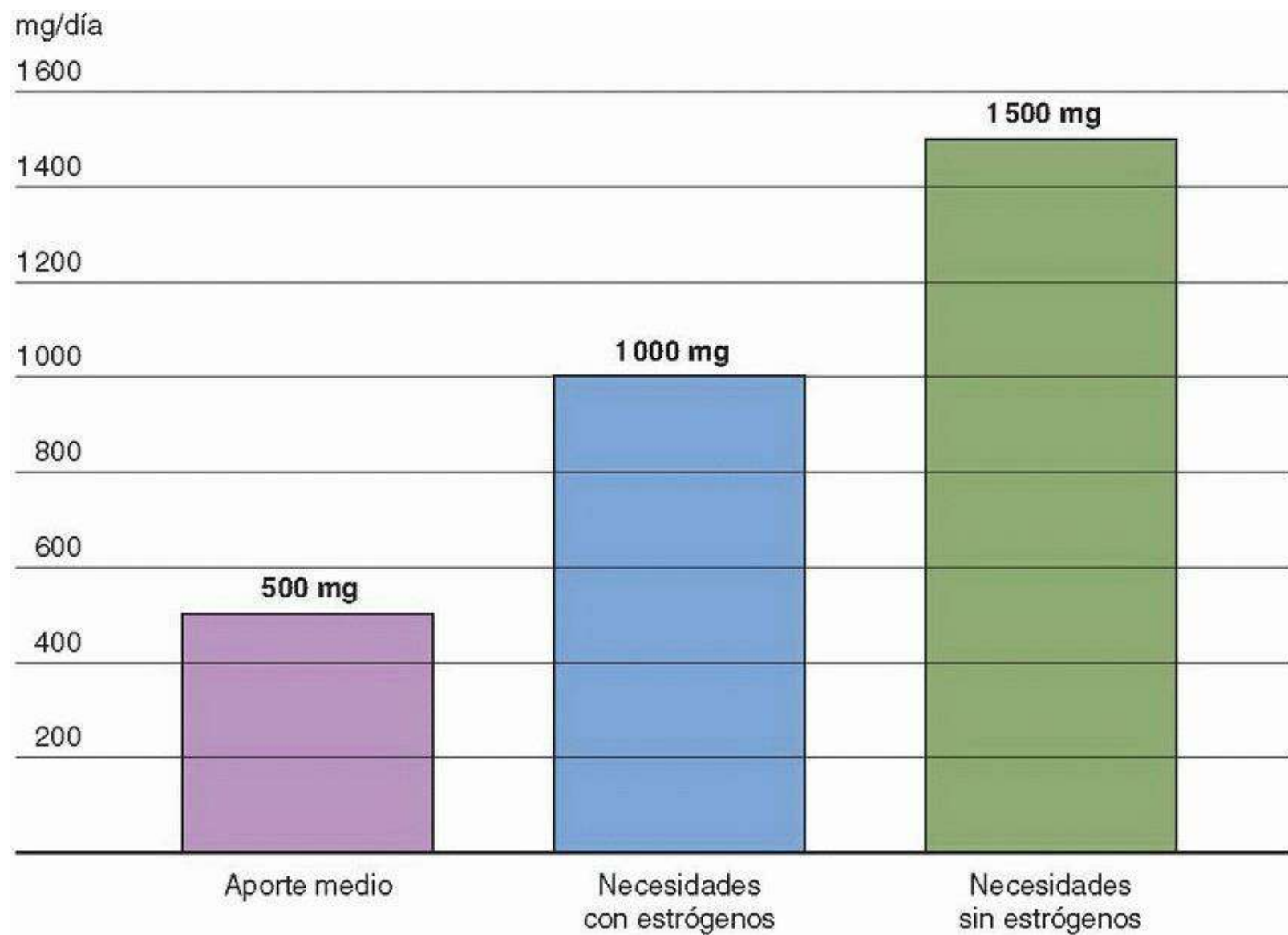
Ha existido una confusión considerable respecto a si los complementos de calcio pueden ofrecer protección por sí mismos contra la osteoporosis posmenopáusia. Esto obedece en parte al hecho de que los estudios sobre el calcio se han realizado en mujeres que se encontraban en sus primeros años posmenopáusicos, en medio de la rápida pérdida de calcio asociada a la carencia de estrógenos, y este efecto de los estrógenos superó cualquier respuesta al calcio. Los estudios en los que han participado mujeres después de esta etapa inicial del período posmenopáusico indican de manera definitiva la existencia de un efecto positivo de los complementos de calcio⁶²⁴⁻⁶²⁷.

La absorción de calcio disminuye con la edad debido a un descenso de la vitamina D con actividad biológica, y se altera de forma significativa después de la menopausia. Un balance positivo de calcio resulta indispensable para lograr una prevención adecuada de la osteoporosis. Los suplementos de calcio (1 000 mg/día) reducen la pérdida ósea y disminuyen las fracturas, sobre todo en las personas con aportes diarios bajos^{628,629}. Los estrógenos actúan mejorando la absorción de calcio al incrementar las concentraciones de 1,25-dihidroxitamina D, y permiten la posibilidad de utilizar complementos de calcio eficaces en dosis inferiores.

RESUMEN — Complementos de calcio:

1. A fin de mantener un balance cero de calcio, las mujeres que reciben tratamiento estrogénico necesitan un total de 1 000 mg de calcio elemental al día^{628,630,631}.
2. Dado que una mujer normal recibe cerca de 500 mg de calcio a partir de su régimen alimentario, el complemento diario mínimo para mujeres tratadas con estrógenos equivale a otros 500 mg.
3. Las mujeres que no reciben estrógenos precisan un complemento diario de 1 000 mg de calcio como mínimo para alcanzar el aporte recomendado de 1 500 mg/día.

Un complemento con dosis elevadas de calcio puede ocultar un hiperparatiroidismo asintomático, puede producir una concentración sanguínea anormalmente alta de calcio y tiene un mayor riesgo de formación de cálculos renales. Los complementos de calcio en dosis altas pueden enmascarar un hiperparatiroidismo asintomático. En las mujeres tratadas con complementos de calcio superiores a 500 mg diarios deben medirse las concentraciones sanguíneas de calcio y fósforo anualmente durante los primeros 2 años. En caso de ser normales, no es necesaria una mayor vigilancia.



Necesidades de calcio para lograr un balance cero⁶²⁸
 Herramientas de imágenes

Incluso con las dosis terapéuticas de calcio de uso habitual, prácticamente el 40 % de las mujeres posmenopáusicas presenta una absorción ineficaz⁶³². Los estrógenos mejoran la absorción de calcio y permiten la utilización de complementos de calcio en dosis eficaces sin los efectos secundarios asociados a dosis más altas (estreñimiento y flatulencia), que disminuyen el cumplimiento.

Hay que destacar que, aunque los complementos de calcio son importantes, no pueden aportar el mismo grado de protección contra la osteoporosis que la hormonoterapia^{633,634}. No obstante, el efecto beneficioso de los estrógenos sobre el hueso disminuye en ausencia de complementos de calcio⁵⁹⁰.

Una mejora en el aporte de calcio en los adolescentes provoca un aumento significativo de la densidad ósea y la masa esquelética, lo que ofrece protección contra la osteoporosis en etapas más avanzadas de la vida^{635,636}. Los complementos de calcio son bastante más importantes durante la adolescencia que en los años reproductores, cuando la formación de hueso es mínima. Por debajo de los 25 años de edad, durante los años de acumulación de hueso, el aporte diario de calcio debe ser de 1 500 mg⁶²⁸. Esta cantidad, 1 500 mg/día, también se recomienda durante el embarazo y la lactancia.

La mayor parte del calcio procede de los productos lácteos; la dependencia de otros alimentos no es fácil porque se necesita un volumen elevado de consumo de éstos para aportar la misma cantidad de calcio en raciones diarias normales de productos lácteos. Una dieta rica en oxalato y fitato, con alimentos como espinacas, ruibarbo, alubias, guisantes, salvado de trigo y remolacha, reduce la absorción de calcio.

Yogur (una taza)

415 mg

Yogur con fruta (una taza)	345 mg
Zumo enriquecido con calcio (una taza)	300 mg
Leche (una taza)	300 mg más 100 UI Vitamina D
Helado (una taza)	175 mg
Requesón (1 taza)	140 mg
Queso romano (30 g)	300 mg
Queso parmesano (30 g)	335 mg
Queso cheddar (30 g)	205 mg
Queso suizo (30 g)	270 mg
Queso mozzarella (30 g)	207 mg
Tofu (una taza)	150 mg
Brócoli, cocinado (una taza)	140 mg
Judías, cocinadas (una taza)	80 mg

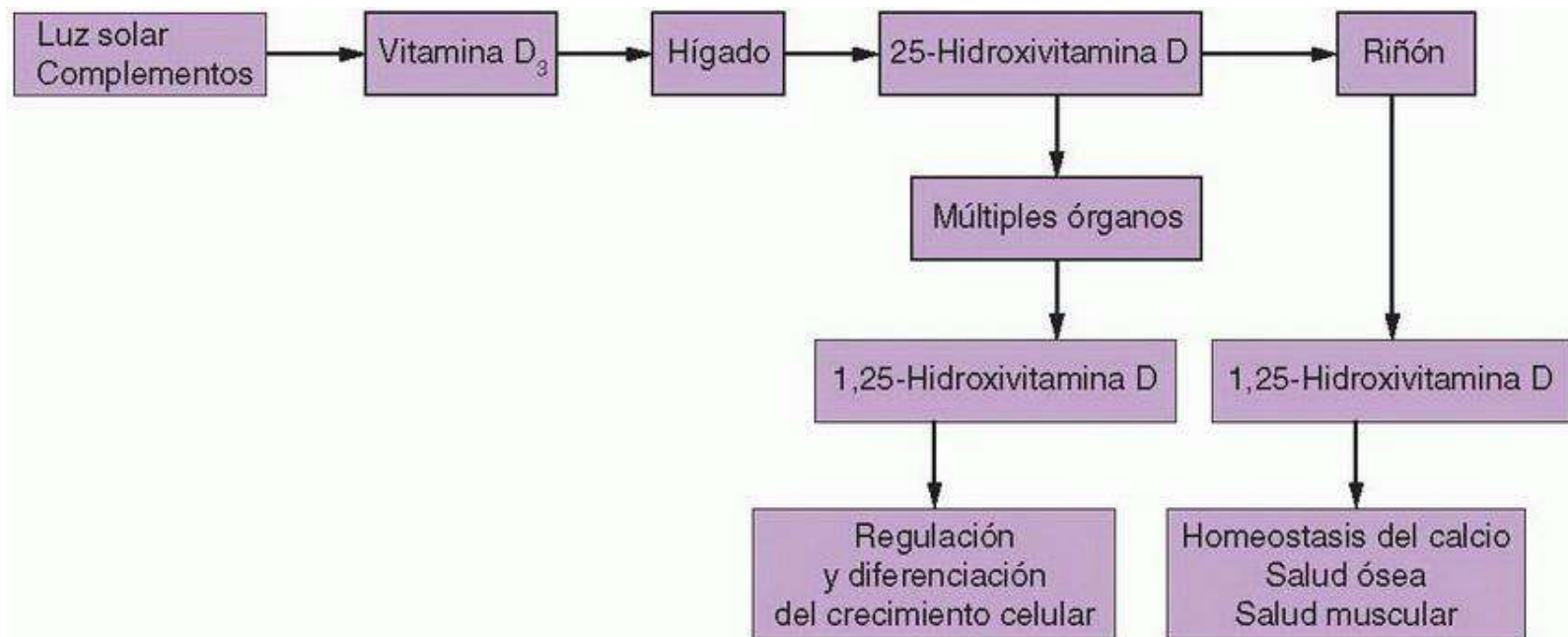
Existen docenas de complementos de calcio comercializados, que contienen carbonato, lactato, fosfato o gluconato de calcio. Los comprimidos de carbonato de calcio son los más baratos y contienen la mayor cantidad de calcio elemental (40 %). Los comprimidos de lactato de calcio contienen un 13 % de calcio, los de citrato de calcio un 23 % y los de gluconato de calcio únicamente un 9 %. Los antiácidos con carbonato de calcio son fuentes excelentes y baratas. Hay que saber que los antiácidos que contienen aluminio pueden inhibir la absorción gastrointestinal de calcio. La harina de hueso y la dolomita deben evitarse como fuentes de calcio porque están contaminadas con plomo. El carbonato de calcio derivado de fuentes «naturales» (como conchas de ostras), las formulaciones con marcas registradas e incluso los productos «refinados» también pueden contener plomo⁶³⁷. Merece la pena buscar productos específicos en cuyo etiquetado se confirme que han sido analizados y que no contienen plomo, o con «purificado» o la «marca normalizada» en la etiqueta. El citrato de calcio no precisa ácido gástrico para su absorción y representa la mejor elección en los pacientes ancianos con una producción reducida de ácido gástrico. Los complementos de calcio son más eficientes cuando las dosis aisladas no superan 500 mg y se toman con alimentos. El exceso de complementos de calcio (sobre todo cuando no se toman con alimentos) conlleva un ligero aumento del riesgo de cálculos renales⁶³⁸.

Vitamina D

La osteoporosis relacionada con el envejecimiento tiene que ver en una parte importante con cambios relacionados con la edad en el metabolismo de la vitamina D y el calcio^{639,640}. Se constata una disminución relacionada con la edad en la capacidad de los tejidos de convertir la forma principal en la circulación de la vitamina D, 25-hidroxivitamina D, en la forma activa de la vitamina D (1,25-

dihidroxicolecalciferol, mejor conocido como 1,25-dihidroxitamina D), y se observa una disminución en la capacidad del intestino para absorber la vitamina D de la dieta. La exposición de la piel a los rayos ultravioletas de la luz solar estimula la formación de colecalciferol (vitamina D₃). Una dosis de luz solar que produce eritema equivale a 10 000-25 000 UI de vitamina D. La exposición excesiva a la luz solar no puede causar niveles tóxicos de vitamina D porque cualquier exceso de vitamina D₃ es inactivado por la radiación ultravioleta.

La vitamina D₂ (ergocalciferol) de los complementos comercializados ha sido sustituida por vitamina D₃ (colecalciferol), más eficaz, cuya potencia es más de tres veces la de la vitamina D₂⁶⁴¹. Colecalciferol y ergocalciferol se convierten en el hígado en calcifediol (25-dihidroxitamina D), el principal metabolito circulante que es activo a la hora de estimular la absorción de calcio y fosfato a partir del tubo digestivo. La concentración de 25-hidroxitamina D en la circulación y la conversión renal a su forma activa, 1,25-dihidroxitamina D, son reguladas por calcio, fósforo y paratirina.



Herramientas de imágenes

Actualmente, son suficientes los indicios que recomiendan que las personas deben añadir 1 000-2 000 unidades de vitamina D al complemento de calcio. En estudios anteriores, no pudo documentarse un efecto favorable del complemento de vitamina D porque las dosis eran demasiado bajas y la ingesta de calcio insuficiente⁶⁴². Un análisis conjunto llevado a cabo con 68 500 pacientes de siete ensayos importantes sobre fracturas y vitamina D concluyeron que la vitamina D en dosis inadecuadas junto con complementos de calcio reducían las fracturas en cualquier localización en hombres y mujeres⁶⁴³.

Dado que la vitamina D suficiente y activa depende de la generación cutánea mediada por la exposición solar, las mujeres pueden presentar una carencia relativa de vitamina D y perder hueso durante los meses de invierno⁶⁴⁴. En las regiones situadas muy al norte y al sur, la luz solar durante el invierno es insuficiente para estimular la activación dérmica. Incluso, en áreas del mundo donde hay suficiente exposición solar, la ingesta insuficiente en la dieta y un estilo de vida fundamentalmente en interiores produjo un número considerable de mujeres con niveles anormalmente bajos de 25-hidroxitamina D en la circulación⁶⁴⁵. Además, la ropa y los protectores solares impiden la producción cutánea de vitamina D₃. El National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) documentó un predominio creciente de insuficiencia de vitamina D en Estados Unidos a lo largo de las dos últimas décadas⁶⁴⁶. **En caso de dudas con respecto a los complementos de vitamina D, puede medirse la concentración sérica de 25-dihidroxitamina D; una concentración inferior a 30 ng/ml se considera anómala**⁶⁴⁷.

El efecto beneficioso de los complementos de vitamina D es evidente en las mujeres de edad más avanzada, y la ausencia de efectos secundarios con dosis bajas anima a recomendarlos como parte del programa global de prevención de la osteoporosis en mujeres más jóvenes posmenopáusicas. No obstante, ha de recordarse que una respuesta ósea eficaz a la vitamina D precisa un aporte adecuado de calcio.

Una precaución con respecto a las vitaminas: se ha comunicado que el aporte excesivo de vitamina A y, más concretamente de retinol, se asoció a una mayor tasa de fracturas de cadera en las mujeres que no emplearon hormonoterapia en el Nurses' Health Study; lo mejor

sería evitar obtener 800 UI de vitamina D mediante la administración de más de un comprimido multivitamínico diario⁶⁴⁸. Se ha afirmado que el aporte excesivo de retinol puede explicar la mayor tasa de fracturas observada en Escandinavia⁶⁴⁹.

La WHI llevó a cabo un estudio aleatorizado de los complementos de calcio y vitamina D⁶⁵⁰. Las 36 282 mujeres posmenopáusicas formaban parte de los estudios clínicos de la WHI en los que se aplicaba hormonoterapia posmenopáusica o modificación de la dieta. El seguimiento medio fue de 7 años. El 37 % de las mujeres tenían edades comprendidas entre 50 y 59 años, el 45,5 % eran de 59-60 años, y el 17,5 % eran de entre 70 y 79 años. El grupo tratado recibió complementos de 1 000 mg de calcio y 400 UI de vitamina D diariamente. En general los análisis indicaban que no había reducción significativa alguna de las fracturas con el tratamiento con calcio y vitamina D. En las mujeres tratadas con calcio/vitamina D se constataba un riesgo mayor, del 17 %, de formación de cálculos renales. Sin embargo, un estudio más detenido revela buenas noticias:

- Corregir el cumplimiento terapéutico mediante el análisis de únicamente aquellas mujeres que siguieron tomando la medicación puso de manifiesto una reducción clínicamente significativa del 29 % del riesgo de sufrir fracturas de cadera. Sólo el 59 % de las mujeres tratadas al final del estudio estaban tomando la dosis pretendida.
- En las mujeres de 60 años y mayores, se observó una reducción significativa del 21 % en las fracturas de cadera.
- La reducción en las fracturas de cadera fue mayor (42 %) en las mujeres que combinaban complementos de calcio/vitamina D con hormonoterapia posmenopáusica.

La población con mayor riesgo de fracturas (las mujeres de mayor edad del estudio de la WHI) en realidad se beneficiaron y el estudio confirmó algo que ya se sabía, que la hormonoterapia combinada con complementos de calcio/vitamina D consigue mejores resultados. Conviene recordar que las mujeres de este estudio no corrían un riesgo elevado de sufrir fracturas. En realidad, la densidad ósea vertebral y de todo el cuerpo aumentó en el grupo tratado con placebo. Esto es difícil de explicar; en la mujer posmenopáusica que no recibe tratamiento se constata una disminución de la masa ósea vertebral. En este estudio, sólo se constató disminución de la masa ósea en la cadera y, en consecuencia, no es sorprendente que sólo se demostraran efectos favorables significativos en el caso de las fracturas de cadera. El hecho de que la mayoría de estas mujeres tuviera sobrepeso probablemente contribuyó a la protección ante la disminución de masa ósea en la columna vertebral. En una población de mujeres donde se observa disminución de la masa ósea en ambas caderas y en la columna vertebral, y en mujeres con otros factores de riesgo de sufrir fractura, los complementos de calcio/vitamina D deberían proporcionar resultados incluso mejores de los comunicados por la WHI, incluida una reducción de las fracturas vertebrales y de brazo.

Este mismo estudio de la WHI también evaluó la influencia del calcio/vitamina D en el riesgo de cáncer colorrectal invasivo⁶⁵¹. No se observaron diferencias entre el grupo tratado y el grupo con placebo, ni tan siquiera cuando tan sólo se analizaron las mujeres que cumplían el tratamiento. Sin embargo, se acepta que el período de latencia del cáncer colorrectal es de 10 a 20 años. La duración del seguimiento en este estudio puede haber sido insuficiente para detectar efecto alguno. Además, el cáncer colorrectal no era uno de los principales resultados en el diseño del estudio, y este diseño era muy complicado por el hecho de que las mujeres participaban al mismo tiempo en tres estudios clínicos (calcio/vitamina D, dieta baja en grasas y hormonoterapia).

Sigue sin establecerse cuál es la influencia del complemento de calcio/vitamina D sobre el riesgo de cáncer colorrectal. Aún es posible una reducción del cáncer colorrectal en aquellas mujeres con baja concentración de calcio y vitamina D antes del tratamiento, tal como se documentó en el Nurses Health Study y tal como fue el caso en el informe de la WHI^{651,652}. Se ha observado una reducción del 50 % del riesgo de sufrir cáncer colorrectal comparando concentraciones sanguíneas normales de 25-hidroxivitamina D con las concentraciones más bajas^{653,654}.

Y, ¿qué decir de la litiasis renal? A las mujeres del estudio de la WHI se les permitía seguir con sus propios programas de complementos. Así, muchas tomaban calcio y complementos polivitamínicos (que contenían 400 UI de vitamina D). La ingesta diaria promedio de calcio de la población del estudio fue de 1 100 a 1 200 mg, dos veces superior al promedio de la mujer estadounidense. La WHI no proporciona datos para responder a la pregunta más importante: ¿se observaba el pequeño aumento en cálculos renales en mujeres que tomaban una cantidad excesiva de calcio y vitamina D?

La WHI ha publicado múltiples observaciones a partir del estudio aleatorizado de calcio/vitamina D. Las conclusiones son uniformemente negativas, y se resumen a continuación:

- La incidencia de cáncer de mama invasivo fue similar en el grupo tratado y en el de placebo. El riesgo de sufrir cáncer de mama no se relacionó con la concentración inicial de 25-hidroxivitamina D⁶⁵⁵.
- Los complementos de calcio y vitamina D no evitaron una disminución en la actividad física⁶⁵⁶.

- La incidencia de diabetes diagnosticada recientemente fue la misma en el grupo tratado que en el placebo⁶⁵⁷.
- La existencia de infarto de miocardio e ictus fue similar en el grupo tratado y en el placebo⁶⁵⁸.
- Los complementos de calcio y vitamina D no tuvieron efecto alguno sobre la presión arterial ni sobre el riesgo de sufrir hipertensión⁶⁵⁹.

La WHI también notificó los efectos sobre la mortalidad global en su estudio aleatorizado sobre eficacia de los complementos de calcio y vitamina D⁶⁶⁰. Tras un seguimiento medio de 7 años, no se observó influencia sobre la mortalidad total (744 defunciones en mujeres tratadas y 807 defunciones en el grupo con placebo). No se observó reducción significativa alguna (aproximadamente el 10 %) en los riesgos de mortalidad por ictus y cáncer. Si se comparaba a las mujeres de más de 70 años con las de menos de 70, se constataba un riesgo inferior en la mortalidad en el grupo de mujeres más jóvenes, pero éste no era estadísticamente significativo. Cuando el análisis se limitó a las participantes que cumplían el tratamiento, los resultados para la mortalidad global y para las mujeres más jóvenes fueron fundamentalmente los mismos. No obstante, un estudio de casos y controles interno evaluó los resultados según la concentración inicial de 25-hidroxivitamina D sérica; los resultados indicaron que las mujeres en quienes las concentraciones eran más bajas tenían más riesgo de fallecer. Los investigadores de la WHI concluyeron que sus resultados confirmaban débilmente la hipótesis de que los complementos de calcio y vitamina D reducen moderadamente la mortalidad por cáncer y trastornos cardiovasculares. En general, los resultados no indicaban un efecto favorable especial de los complementos de calcio y vitamina D sobre el riesgo de mortalidad debida a cáncer o a cardiopatía.

Los estudios clínicos y estudios de observación a menor escala sobre los complementos de vitamina D han demostrado una reducción en la mortalidad total, una reducción en la presión arterial y el nivel de colesterol, y un menor riesgo de ictus y de cardiopatía coronaria. La insuficiencia de vitamina D se ha relacionado con un amplio espectro de problemas, entre ellas un aumento de las enfermedades autoinmunitarias como la artritis reumatoide, de las infecciones de las vías respiratorias superiores, diabetes mellitus, esclerosis múltiple, cáncer y enfermedad cardiovascular. Se ha observado que una concentración baja en suero de 25-hidroxivitamina D está relacionada con una mayor mortalidad por cualquier causa, una mayor incidencia de cáncer de mama, arteriopatía periférica, y mayor mortalidad cardiovascular⁶⁶¹⁻⁶⁶⁵. Se ha propuesto que muchos tejidos producen localmente la forma activa 1,25-dihidroxivitamina D, que ejerce efectos positivos sobre la regulación y la diferenciación celular antes de inactivarse dentro de las células sin alcanzar la circulación e interferir con el metabolismo del calcio⁶⁴⁰.

¿Qué podría explicar la ausencia de un acuerdo firme entre los resultados de la WHI y el resto de la bibliografía médica? La respuesta puede hallarse en las características de las mujeres del estudio de la WHI y las dosis de calcio y vitamina D utilizadas para los complementos. Las mujeres del estudio de la WHI no se hallaban en una situación de riesgo elevado de sufrir fracturas y la mayoría de ellas tenía sobrepeso. Sólo en un tercio de las participantes se constató una ingesta baja de calcio al iniciar el estudio, y el 29 % ya tomaba complementos de calcio. Tal como se ha señalado anteriormente, la ingesta promedio diaria de calcio de la población a estudiar era de 1 100 a 1 200 mg, el doble que en el promedio de mujeres estadounidenses⁶⁵⁰. Sólo se constató una concentración sérica baja de 25-hidroxivitamina D en el 25 % de las mujeres en quienes se determinó dicha concentración.

Actualmente, las dosis recomendadas de vitamina D de los complementos superan con mucho la dosis de 400 UI utilizada en el ensayo de la WHI. Dosis de hasta 1 500 a 2 000 UI/día son las que se indican como concentración requerida para conseguir un efecto favorable. Pero incluso con las dosis más bajas utilizadas en el estudio de la WHI, se constataba una tendencia a una reducción de la mortalidad cardiovascular y por cáncer, aunque la influencia no fue significativa en la población del estudio de la WHI.

La publicidad negativa asociada a las publicaciones de la WHI ha oscurecido la importancia del riesgo de fractura en las mujeres. En el grupo de observación del estudio de la WHI, el riesgo de fractura se comparaba con los riesgos de sufrir episodios cardiovasculares y cáncer de mama en un estudio de cohortes llevado a cabo con 83 724 mujeres, de entre 70 y 79 años⁶⁶⁶. ***Los episodios registrados indicaban que el número de mujeres que sufrieron una fractura en el período de 1 año era superior al número combinado de mujeres que sufrían cáncer de mama invasivo o una cardiopatía (excepto en mujeres de raza negra, en las que predominaban los acontecimientos cardiovasculares).*** Y no debe olvidarse que, en el estudio de la WHI, en las mujeres que tomaban complementos de calcio/vitamina D se constató una reducción del 29 % del riesgo de fracturas de cadera, y la reducción de fracturas de cadera (42 %) fue mayor en aquellas mujeres que combinaron complementos de calcio/vitamina D con tratamiento hormonal⁶⁵⁰.

Puesto que el 60 % de las personas que viven en latitudes septentrionales presentan concentraciones séricas bajas de 25-hidroxivitamina D, los resultados del estudio de la WHI no descartaron la posibilidad de obtener efectos positivos con complementos suficientes en un segmento amplio de la población⁶⁶⁷. El estudio interno de casos y controles de la WHI documentó que el riesgo de fractura de cadera aumenta de manera estable en las mujeres a medida que disminuye la concentración sérica de 25-hidroxivitamina D⁶⁶⁸.

La vitamina D es básica para la absorción adecuada de calcio y para una máxima protección ósea, pero conviene recordar que los complementos de vitamina D requieren una ingesta suficiente de calcio^{642,643}. La absorción de calcio disminuye y la paratirina aumenta cuando la concentración de 25-hidroxivitamina D desciende por debajo de 30 ng/ml. Actualmente, está aceptado que la vitamina D junto con complementos de calcio reduce el índice de fracturas en hombres y mujeres de edad^{633,669,670}. Además, hay indicios que señalan que una cantidad suficiente de vitamina D puede ayudar a prevenir la diabetes mellitus de tipo 1, la hipertensión, la esclerosis múltiple y muchos tumores malignos⁶⁶⁷. La concentración normal de vitamina D es importante para el funcionamiento de los músculos; los complementos de vitamina D solos o combinados con calcio reducen el riesgo de caídas, y mejoran el funcionamiento de las extremidades inferiores en hombres y mujeres de edad^{671,672}.

RESUMEN — Determinación de 25-hidroxivitamina D:

1. Los médicos deben ser más enérgicos a la hora de controlar las concentraciones séricas de 25-hidroxivitamina D. Un valor inferior a 30 ng/ml está por debajo de la normalidad; si es inferior a 20 ng/ml, es una indicación definitiva de insuficiencia de vitamina D. Creemos que esta determinación debe formar parte de cualquier evaluación médica anual a la que se someta una persona de edad.
2. La dosis del complemento de vitamina D₃ puede ajustarse fácilmente a la concentración en la circulación, pero conviene recordar que se requieren 3 meses para alcanzar una nueva situación de estabilidad después de un cambio en la dosis.
3. Las pacientes con disminución de la masa ósea a pesar de recibir un tratamiento adecuado deben someterse a dicha determinación porque una insuficiencia de calcio y vitamina D puede ser la razón de esta disminución.

Así pues, ¿cómo se puede determinar cuánta vitamina D hay que administrar a un paciente en concreto? Una serie de expertos llegaron a un consenso tras considerar la cantidad de complemento de vitamina D necesario para cambiar la concentración sanguínea de 25-hidroxivitamina D y paratirina, relacionando esta información con las concentraciones séricas de vitamina D necesaria para evitar la disminución de la masa ósea⁶⁷³. ***Para mantener una concentración sérica óptima de 25-hidroxivitamina D, por encima de 30 ng/ml, actualmente se recomienda a los hombres y a las mujeres de todas las edades, pero en especial a los de 60 años o más, la necesidad de tomar un complemento de 1 000 a 2 000 UI diarias de vitamina D₃***. Para recuperar una concentración normal de 25-hidroxivitamina D después de que haya sido baja, se administran 50 000 UI de vitamina D₃ (con receta) una vez a la semana durante 6 meses. Las dosis tóxicas de vitamina D (suficientes para producir hipercalcemia) superan con mucho estas recomendaciones.

Bisfosfonatos

Los bisfosfonatos son eficaces para prevenir la pérdida ósea al estimular la apoptosis de los osteoclastos e inhibir la resorción ósea. Los bisfosfonatos se unen al mineral óseo, en el que permanecen durante muchos años, y hacen que el hueso sea menos sensible a la acción osteoclástica. La primera generación de bisfosfonatos (etidronato) también inhibía la mineralización ósea y, por consiguiente, era necesario un tratamiento intermitente. La segunda generación permite la formación de hueso a la vez que inhibe la resorción ósea y posibilita el empleo de un tratamiento continuo en lugar de tratamientos intermitentes.

El cribado diagnóstico con pruebas analíticas señalado anteriormente es importante antes de administrar fármacos específicos para los huesos para evitar el tratamiento inadecuado en presencia de una segunda causa de osteoporosis, sobre todo nefropatía.

Los bisfosfonatos por vía oral deben tomarse con el estómago vacío y sólo con un vaso de agua, con ningún otro líquido, por lo menos 30 min antes de ingerir cualquier alimento o bebida para que la absorción sea la adecuada. El hecho de no permanecer erguido durante un mínimo de 30 min a 60 min y hasta después del primer consumo de alimentos del día tras ingerir los bisfosfonatos puede ocasionar lesiones esofágicas, tales como esofagitis, úlceras y erosiones esofágicas con hemorragia⁶⁷⁴. Los problemas digestivos altos en los estudios clínicos (con sujetos instruidos y vigilados cuidadosamente) son semejantes al comparar el tratamiento con alendronato con placebo, lo que indica que el responsable es una utilización inadecuada^{675,676}. El risedronato, 5 mg diarios, es tan eficaz como el alendronato en la prevención de la pérdida ósea, ofrece una protección equiparable contra las fracturas y se tolera mejor^{675,676}. El risedronato, 5 mg diarios, es tan eficaz como el alendronato en la prevención de la disminución de masa ósea, proporciona una protección parecida ante las fracturas y puede tolerarse mejor⁶⁷⁷⁻⁶⁸¹. Otros bisfosfonatos igualmente eficaces son el ibandronato y el ácido zoledrónico. El ácido zoledrónico administrado como una dosis única de 5 mg por vía intravenosa evita la disminución ósea durante por lo menos 2 años^{682,683}.

El mecanismo de las reacciones digestivas consiste en una interferencia en el proceso de cicatrización normal que repara los traumatismos asociados a la alimentación. En caso de una exposición menos frecuente, se permite que esta cicatrización evolucione sin

obstáculos. La administración periódica con una eficacia ósea equivalente es posible debido a la elevada afinidad de los bisfosfonatos por el hueso. Por tanto, la administración semanal de alendronato y risedronato, cada uno de ellos en una dosis de 35 mg como prevención y 70 mg como tratamiento, reduce los efectos secundarios y ocasiona un incremento similar de la densidad ósea en comparación con un régimen diario⁶⁸⁴⁻⁶⁸⁸. En mujeres con osteoporosis, la administración de alendronato (10 mg/día) redujo el riesgo de todas las fracturas posteriores en un 30 % y de fracturas vertebrales en un 50 % al cabo de 3-4 años de tratamiento⁶⁸⁹⁻⁶⁹¹. En mujeres posmenopáusicas normales, el alendronato aumentó la densidad ósea en la columna vertebral y la cadera, y la dosis de 5 mg (la preferida como tratamiento preventivo) fue más eficaz que la de 2,5 mg^{692,693}. En los datos obtenidos a partir de un seguimiento medio de 4 432 mujeres durante una media de 4,2 años, se comprobó un descenso estadísticamente significativo del riesgo de fracturas únicamente en aquellas con puntuaciones T iniciales de -2,5 o menos, una reducción del 36 % de todas las fracturas y una disminución del 50 % de las fracturas vertebrales⁶⁹⁴.

El tratamiento con bisfosfonatos beneficia evidentemente a las mujeres que ya presentan una DMO baja o fracturas vertebrales previas. El risedronato reduce las fracturas vertebrales y de cadera en las mujeres con osteoporosis con un efecto semejante al de alendronato^{679,695}. Después de 5 años de tratamiento con risedronato, el riesgo de fracturas vertebrales nuevas disminuyó en un 59 %, una mejoría con respecto al descenso del 49 % comunicado después de 3 años⁶⁹⁶. El ibandronato redujo las fracturas vertebrales en aproximadamente un 60 % a lo largo de 3 años; el ácido zoledrónico redujo las fracturas vertebrales en un 70 % y las fracturas de cadera en un 41 % a lo largo de 3 años^{697,698}.

En el estudio EPIC (Early Postmenopausal Interventional Cohort) se llegó a la conclusión de que, durante un período de 4 años, el alendronato y la hormonoterapia deparan unos resultados análogos de densidad ósea en Estados Unidos. El mayor aumento observado en Europa con la hormonoterapia traduce probablemente el uso de progestágenos con 19-nortestosterona, que se sabe que tienen un efecto aditivo sobre la densidad ósea cuando se combinan con estrógenos. La combinación de bisfosfonatos y hormonoterapia origina un aumento adicional de la densidad ósea. Cuando las mujeres que ya tomaban hormonoterapia también recibieron alendronato (10 mg) durante 1 año, el aumento de la densidad ósea osciló entre un 0,9 % en el cuello femoral y un 2,6 % en la columna vertebral⁶⁹⁹. En las mujeres con osteopenia, el tratamiento combinado con 10 mg de alendronato y 0,625 mg de estrógenos conjugados produjo un aumento de la densidad ósea mayor en un 1 % a un 2 % durante un período de tratamiento de 2 años; se comunicaron resultados semejantes en un estudio con risedronato de 1 año de duración^{700,701}. ***De ningún modo es seguro que esta diferencia se traduzca en una diferencia en la incidencia de fracturas en etapas más avanzadas de la vida. De hecho, es improbable. Asimismo, existe una preocupación teórica acerca de que la supresión excesiva de la resorción pueda provocar finalmente unos huesos más frágiles.***

El cumplimiento con alendronato se ha sobrevalorado en los estudios clínicos. Se sabe que las personas que participan en estudios clínicos tienen una mayor motivación, reciben más apoyo y rinden mejor. En el Kaiser Permanente Medical Care Program de California, alrededor de un tercio de las pacientes manifestó síntomas relacionados con el ácido y una de cada ocho precisó tratamiento⁷⁰². Aproximadamente el 50 % de los pacientes del ensayo Kaiser no cumplieron las instrucciones, y un 50 % abandonó el tratamiento al cabo de 1 año^{702,703}. El análisis de las bases de datos relativas a reclamaciones farmacéuticas generales de Estados Unidos reveló que sólo un 43 % volvía a solicitar medicación una vez terminada la primera tanda, y al cabo de 2 años, sólo el 20 % seguía cumpliendo el tratamiento⁷⁰⁴. Se recomienda realizar determinaciones de densidad ósea para evaluar el cumplimiento y aportar motivación para seguir. En los programas con un buen apoyo de las pacientes, se ha comunicado un cumplimiento a largo plazo con la hormonoterapia: 65 % al cabo de 7,5 años en una población australiana y 61 % al cabo de 7 años en el Reino Unido^{705,706}.

Debido a los evidentes efectos beneficiosos asociados al tratamiento con alendronato, se interrumpieron los ensayos clínicos después de 4 años, aunque el seguimiento ha indicado la aparición de aumentos persistentes de la densidad mineral ósea durante 10 años⁷⁰⁷. Existen pruebas de que un bisfosfonato ya presente en el hueso puede circular de nuevo cuando se remodela el hueso que lo contiene⁷⁰⁸. Por tanto, quizá sea innecesario el tratamiento a largo plazo; no se ha definido la duración óptima del tratamiento. Al comparar la pérdida ósea tras la suspensión del tratamiento, aparece una pérdida ósea acelerada después de interrumpir los estrógenos y el raloxifeno, si bien se mantiene un efecto residual sobre la densidad ósea hasta durante 7 años en el caso del alendronato^{616,709-711}.

	<i>Para la prevención</i>	<i>Para el tratamiento</i>
Alendronato	5 mg diarios; 35 mg semanales	10 mg diarios, 70 mg semanales

Risedronato	5 mg diarios	5 mg diarios
	35 mg semanales	35 mg semanales
	75 mg diarios durante 2 días cada mes	75 mg diarios durante 2 días cada mes
	150 mg mensuales	150 mg mensuales
Ibandronato	2,5 mg diarios	2.5 mg diarios
		150 mg mensuales
		3 mg por vía intravenosa cada 3 meses
Ácido zoledrónico	5 mg por vía intravenosa cada 2 años	5 mg por vía intravenosa anualmente

¿Durante cuánto tiempo debe proseguirse el tratamiento con bisfosfonatos?

En una ampliación del Fracture Intervention Trial (FIT) sobre el alendronato, los participantes fueron asignados aleatoriamente tras 5 años de tratamiento a un grupo de tratamiento de 5 años o a otro grupo con placebo⁷¹². El grupo que abandonó el tratamiento con alendronato (5 mg/día o 10 mg/día) presentó una disminución reducida de la densidad mineral ósea a lo largo de 5 años. Sin embargo, las concentraciones se mantuvieron por encima de la concentración anterior al tratamiento durante los 10 años previos. No se observaron diferencias en las fracturas no vertebrales entre los grupos de tratamiento y el placebo, pero se constataba una incidencia doble de sufrir fracturas vertebrales identificables clínicamente en el grupo con placebo (5,3 % frente al 2,4 %). Se concluyó que la mayor parte de las mujeres no requieren un tratamiento prolongado y que este tratamiento debe limitarse a las mujeres con un riesgo elevado (mujeres con fracturas vertebrales ya existentes o con muy poca densidad ósea).

La incidencia de fractura de cadera entre las mujeres que abandonaron el tratamiento con bisfosfonatos se comparó con las mujeres que quedaron sin tratar⁷¹³. El grupo del estudio constaba de 9 063 personas que habían cumplido el tratamiento por lo menos durante 2 años. La incidencia de fractura de cadera fue aproximadamente el doble en las mujeres que abandonaron el tratamiento comparado con las que no lo hicieron. Tras abandonar el tratamiento durante 1 año o más, el riesgo de fractura de cadera aumentaba en 9 meses en las mujeres con escaso cumplimiento terapéutico. En las mujeres que cumplieron el tratamiento durante 2 o 3 años, no se observaron diferencias significativas en el riesgo de fractura tras abandonar el tratamiento y hasta 1 año más tarde. ¿Por qué se produce este efecto prolongado?

La unión estrecha y única de los bisfosfonatos a la matriz del hueso hace que este fármaco se mantenga dentro del cuerpo durante décadas. Se cree que esto explica por qué no se observa una rápida disminución de la masa ósea tras el abandono del tratamiento con bisfosfonatos, a diferencia de la rápida disminución que tiene lugar tras finalizar el tratamiento con estrógenos. Por esta misma razón, existe cierta preocupación por lo que respecta al tratamiento prolongado, porque cuando la reestructuración ósea libera bisfosfonato unido, éste queda libre para volverse a activar y, como resultado, el bisfosfonato endógeno se suma al bisfosfonato administrado, lo que aumenta la exposición al fármaco. Por ahora, no se conoce la dosis eficaz menor ni la menor duración efectiva de la exposición. El riesgo posible que se acepta desde hace tiempo es que la exposición prolongada a los bisfosfonatos o a una dosis excesiva suprimiría en exceso la resorción ósea, lo que suprimiría el recambio óseo y afectaría a la resistencia biomecánica del hueso y permitiría la acumulación de microfisuras. Una fractura única del fémur, una fractura transversa en un área marcada por hipertrofia de la corteza, se ha asociado a una toma prolongada de bisfosfonatos⁷¹⁴.

Bisfosfonatos y osteonecrosis mandibular

En un análisis de información procedente del banco de datos del Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) relacionado con reivindicaciones de Medicare, se identificaron 16 703 pacientes con cáncer que se trataron con bisfosfonatos por vía intravenosa (pamidronato y ácido zoledrónico) desde 1995 a 2003⁷¹⁵. Cuando se emparejaron 14 349 pacientes tratados con 28 698 controles, en el

grupo tratado se observó un riesgo tres veces mayor de tener que someterse a cirugía ósea facial o mandibular, y a un riesgo mucho mayor de osteomielitis mandibular. El riesgo absoluto estimado era igual a 5,48 acontecimientos cada 100 pacientes durante 6 años. Además, el riesgo aumentaba con el aumento de la dosis acumulada.

La relación entre los bisfosfonatos y la osteonecrosis mandibular se acepta incluso aunque los estudios contuvieran un número reducido de casos. Se reconoce que se trata de una complicación poco frecuente. El mecanismo no está claro, aparte del hecho de que están involucradas la infección y alteraciones del flujo sanguíneo. Se propone que la capacidad del hueso para regenerarse se ve afectada porque la inhibición en el recambio óseo causa osteomielitis y necrosis con secuestro de fragmento óseo. Los estudios indican que el riesgo de osteonecrosis mandibular es mayor en pacientes tratados con ácido zoledrónico, en comparación con pamidronato⁷¹⁶⁻⁷¹⁸. Ser consciente de este problema ha llevado a una mejora de la higiene bucal y a evitar la extracción de piezas dentales en la población formada por pacientes con cáncer y con riesgo elevado que reciben este tratamiento.

El riesgo de osteomielitis y osteonecrosis mandibular y facial se identificó hace años, pero sigue siendo controvertido. La mayoría de los casos han tenido lugar en pacientes con cáncer, normalmente tratados con dosis altas por vía intravenosa, pero esta complicación también se constató en pacientes que recibían un tratamiento oral con bisfosfonatos para la osteoporosis, sin antecedentes o indicios de malignidad^{718,719}. Los expertos en la materia indican que muchos médicos especializados en osteoporosis no se han encontrado nunca con un caso; la incidencia con los bisfosfonatos orales se sitúa en alrededor de 1 cada 10 000 a 1 cada 100 000. Además argumentan que una relación real de causa y efecto requeriría estudios controlados apropiados, y dos se hallan en curso. Sin embargo, la toma de decisiones clínicas no puede demorarse hasta que se disponga de los datos y no hay manera de asegurar que los estudios en curso producirán resultados definitivos sobre tal acontecimiento poco frecuente. Debe advertirse a los pacientes sobre la posibilidad de este problema poco frecuente y pedirles encarecidamente la realización de una buena higiene dental.

Bisfosfonatos y fibrilación auricular

En un metaanálisis presentado en la reunión del American College of Chest Physicians en octubre de 2008, se calculaba que se observaba fibrilación auricular en un porcentaje de entre el 2,5 % y el 3 % de los pacientes tratados con bisfosfonatos, y que entre el 1 % y el 2 % eran hospitalizados o fallecían. Según las conclusiones de un estudio de casos y controles, la fibrilación auricular podría atribuirse a los bisfosfonatos en el 3 % de los pacientes que los tomaban o los habían tomado⁷²⁰. Estos informes positivos se siguieron de una serie de estudios invariablemente negativos. Según se concluyó en un estudio de casos y controles a gran escala realizado en Dinamarca, no había relación alguna entre la fibrilación auricular y la administración de bisfosfonatos⁷²¹. Según un estudio de cohortes también danés, relativo a pacientes con fracturas, no se constataba aumento del riesgo de sufrir ictus o infarto de miocardio, y la conclusión era que un aumento de la fibrilación auricular podría atribuirse a la toma de bisfosfonatos en pacientes que ya tenían riesgo de sufrir episodios cardiovasculares⁷²². Según dos extensas bases de datos de cohortes de pacientes de Estados Unidos sometidos a una angiografía coronaria, no se constataba aumento de la fibrilación auricular ni de infarto de miocardio asociado al tratamiento con bisfosfonatos⁷²³. Un estudio de cohortes retrospectivo realizado en Taiwan comparaba la toma de bisfosfonatos con la de raloxifeno, e informaba de un índice parecido de fibrilación auricular en ambos grupos de tratamiento⁷²⁴. Un aumento ostensible de la fibrilación auricular puede atribuirse al hecho de que la mayoría de los que toman bisfosfonatos son ancianos, sufren más cardiopatías y tienen un mayor riesgo de sufrir fibrilación auricular.

Bisfosfonatos y cáncer de esófago

En una carta al Editor publicada el 1 de enero de 2009 en el *New England Journal of Medicine*, la FDA comunicaba 23 casos (8 mortales) de cáncer de esófago en pacientes tratados con alendronato⁷²⁵. Desde 2009, se ha documentado un total de 31 casos de cáncer de esófago en Europa y Japón asociados a alendronato, risedronato, ibandronato y etidronato. Aunque se trata de un número reducido de casos con fármacos que se han administrado durante más de una década a millones de personas, la preocupación se ha hecho más creíble a causa del efecto adverso bien identificado de lesión esofágica con la toma de bisfosfonatos orales. Sin embargo, el informe de la FDA era más bien informal, ya que carecía de grupo comparativo. A modo de respuesta, las comparaciones entre Estados Unidos y Europa de pacientes tratados con respecto a la incidencia esperada en Estados Unidos de cáncer de esófago o de pacientes no tratados procedentes de bases de datos nacionales del Reino Unido y Dinamarca no sirvieron para detectar un aumento del cáncer de esófago en pacientes tratados con bisfosfonatos^{726,727}.

Bisfosfonatos y dolor

La FDA ha informado a los médicos de que los pacientes que toman bisfosfonatos casi nunca sufren dolor óseo, articular o muscular intenso que remita al suspender el tratamiento.

RESUMEN — Tratamiento con bisfosfonatos:

1. Cuando el tratamiento con bisfosfonatos se combina con otro tratamiento antirresortivo (como los estrógenos), puede observarse un aumento relativamente precoz de la predisposición a sufrir fracturas no vertebrales, lo que debe evitarse porque no se ha demostrado ningún efecto positivo adicional sobre el riesgo de fractura con la combinación de tratamientos.
2. El tratamiento con bisfosfonatos debe reservarse para las mujeres posmenopáusicas de mayor edad. No es un fármaco de elección para la prevención de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas relativamente jóvenes.
3. En todas las pacientes tratadas con bisfosfonatos salvo en las que el riesgo es muy elevado, sería prudente considerar un límite de tiempo con respecto a la duración de la exposición. La densidad ósea debe determinarse a los 2 o 4 años del tratamiento, y si ésta no se halla dentro del intervalo de la osteoporosis debe suspenderse el tratamiento. Las pacientes tienen que someterse a un control de la densidad ósea con reanudación del tratamiento cuando tenga lugar una disminución rápida de la masa ósea o en aquellas pacientes en quienes la disminución de la masa ósea en 1 año sea del 5 % al 10 %.
4. El inicio de dolor intenso en cualquier localización es indicativo de la necesidad de suspender el tratamiento con bisfosfonatos.

Tratamiento con denosumab

El ligando de receptor activador para el factor nuclear κ B (RANKL, *Receptor Activator for Nuclear factor κ B Ligand*) es secretado por los osteoblastos y se une a su receptor, RANK, en la superficie de los osteoclastos, estimulándolos a madurar y resorber hueso. La osteoprotegerina es un receptor producido por los osteoblastos que se une a RANKL y evita la activación de RANK, obligando a los osteoclastos a sufrir apoptosis. Una sustancia que pudiera actuar como la osteoprotegerina evitaría por tanto la disminución de la masa ósea. El denosumab es un anticuerpo monoclonal humano que actúa como la osteoprotegerina, pero en lugar de competir con RANK por su activador RANKL, se une con gran afinidad a RANKL y de este modo evita la activación de RANK. No es el mismo mecanismo que el de los bisfosfonatos y los estrógenos, que se unen a la superficie del hueso e interfieren en la actividad de los osteoclastos. El denosumab impide tanto la maduración como la supervivencia de los osteoclastos, así como la resorción ósea por parte de éstos.

El efecto del denosumab en la densidad ósea se ha evaluado en estudios clínicos de fase 2⁷²⁸. Las participantes eran mujeres posmenopáusicas de hasta 80 años que sufrían osteoporosis según puntuaciones T bajas. Durante los primeros 2 años, las pacientes fueron asignadas aleatoriamente para recibir una de 7 dosis de denosumab, alendronato o placebo. Al cabo de 2 años, los pacientes de 5 de los grupos tratados siguieron un tratamiento durante 2 años más a base de 60 mg diarios administrados por vía subcutánea una vez cada 6 meses. Un subgrupo dentro del grupo sometido al tratamiento interrumpió el tratamiento, y al cabo de 1 año lo reanudó con 60 mg de denosumab cada 6 meses. Otro subgrupo interrumpió el tratamiento al cabo de 2 años y se sometió a seguimiento. Completaron el estudio 262 mujeres. El tratamiento prolongado aumentó la densidad ósea en la columna y la cadera, mientras que en el grupo placebo seguía produciéndose disminución de la densidad ósea. Se observó una reducción constante en los marcadores del recambio óseo. En el grupo que abandonó el tratamiento al cabo de 2 años se constató disminución de la densidad ósea; al cabo de 1 año, la reanudación del tratamiento con denosumab reestableció el hueso al nivel adquirido en los primeros 2 años, niveles parecidos a los de los grupos que prosiguieron el tratamiento durante 4 años. No se observaron diferencias significativas en lo que respecta a los efectos adversos entre el grupo tratado y el que recibió placebo. Se ha informado de resultados parecidos en un ensayo en fase 3 llevado a cabo con 332 mujeres de 21 centros de Canadá y Estados Unidos⁷²⁹. En un estudio multicéntrico a gran escala, de 3 años de duración, realizado en todo el mundo con 7 868 mujeres con osteoporosis, el estudio Fracture Reduction Evaluation of Denosumab in Osteoporosis Every 6 Months (FREEDOM), el tratamiento con 60 mg de denosumab por vía subcutánea cada 6 meses redujo las fracturas vertebrales en un 68 %, las de cadera en un 40 % y otras fracturas no vertebrales en un 20 %⁷³⁰. Un estudio independiente en fase 3 concluyó que el tratamiento con denosumab aumentaba considerablemente más la densidad mineral ósea en la cadera y la columna que el alendronato⁷³¹. No se observaron diferencias en lo que respecta a efectos adversos importantes en estos estudios, incluida la osteonecrosis o las indicaciones de inmunodepresión; no obstante, en el estudio a escala mundial aumentaron considerablemente los eccemas y la celulitis⁷³⁰. Será necesaria una evaluación a largo plazo para valorar completamente los efectos secundarios que podrían tener lugar con dicho tratamiento.

¿Cómo se comparan estos resultados con los de los bisfosfonatos? El aumento de la densidad ósea en la columna y la cadera es mayor con el denosumab, y la densidad ósea en todo el cuerpo, como se muestra en el radio, aumenta con el denosumab pero no con los bisfosfonatos. La necesidad de una administración subcutánea podría ser un obstáculo, pero por otro lado, el hecho de tener que ir a la consulta podría aumentar el cumplimiento (aunque es probable que pueda disponerse de un dispositivo autoadministrable). Tras suspender el denosumab, el inicio de la disminución de la masa ósea es inmediato. Esta rápida reversibilidad contrasta con los bisfosfonatos, que se unen estrechamente al hueso, permanecen en él durante décadas y mantienen un efecto prolongado; ésta puede ser una ventaja importante del denosumab.

Existe un problema. El sistema RANKL actúa en otros tejidos, de un modo significativo en el sistema inmunitario. El número de participantes de los estudios completados ha sido insuficiente para conseguir la potencia estadística para asegurarnos de que no

aparecerán infecciones ni tumores en las pacientes tratadas. Sin embargo, hay ventajas evidentes. El denosumab actúa rápido, es reversible y tiene que administrarse sólo cada 6 meses. El denosumab fue aprobado para el tratamiento de la osteoporosis en pacientes con riesgo elevado; sin embargo, es probable que también sea eficaz en la *prevención* de la osteoporosis.

Calcitonina

La calcitonina regula el calcio plasmático al inhibir la resorción ósea, y puede utilizarse en las pacientes en que está contraindicada la hormonoterapia. Los estudios con aplicación intranasal de calcitonina de salmón (200 UI diarias) indican que puede aumentar la densidad ósea. Se dispone de calcitonina humana, pero la calcitonina recombinante de salmón es más potente. El tratamiento con calcitonina debe combinarse con vitamina D y complementos de calcio. En un estudio aleatorizado de 5 años, el tratamiento con calcitonina redujo las fracturas vertebrales con un efecto inferior al de estrógenos (sobre un 33 %), alendronato y raloxifeno y no hubo reducción de las fracturas de cadera⁷³². La ausencia de una relación dosis-respuesta y una tasa de retiradas elevada planteó cuestiones relativas a la potencia y la eficacia de la calcitonina en la prevención de fracturas.

Fluoruro

La adición de fluoruro, un estimulador potente de la formación de hueso, puede ofrecer una protección importante contra la osteoporosis. La respuesta clínica depende de la formulación y la dosis. El fluoruro sódico de liberación lenta (25 mg dos veces al día administrado durante 12 de cada 14 meses) combinado con complementos de calcio redujo la tasa de fracturas vertebrales sin prácticamente efectos secundarios⁷³³. El tratamiento se recomienda durante no más de 4 años, para evitar la acumulación tóxica de fluoruro en el hueso⁷³⁴. Este tratamiento se reserva para las pacientes con osteoporosis posmenopáusica establecida; sin embargo, no se ha autorizado un preparado comercial.

Estroncio

El ranelato de estroncio oral está disponible en muchos países. Se disuelve en agua una dosis de 2 g de ranelato de estroncio y se toma al acostarse. Los estudios clínicos indican que se consigue una reducción en las fracturas vertebrales y no vertebrales comparable a las sustancias con acción antirresortiva^{735,736}. El mecanismo de acción es desconocido. El principal efecto secundario son las náuseas y la diarrea, que habitualmente remiten en unos meses.

Tibolona

La tibolona presenta una estructura relacionada con los progestágenos de 19-nortestosterona que se utilizan clínicamente en los anticonceptivos orales. Su bioquímica, mecanismos de acción y efectos clínicos se comentan en detalle en el capítulo 18. La tibolona previene la pérdida ósea en las mujeres posmenopáusicas con tanta eficacia como el tratamiento con estrógenos o estrógenos-progestágenos⁷³⁷⁻⁷⁴³. En un amplio estudio de dosis-respuesta estadounidense, con dosis variables entre 0,3 mg y 2,5 mg diarios, sólo las dosis de 1,25 mg y 2,5 mg provocaron aumentos progresivos de la densidad ósea en el cuello femoral. De hecho, el efecto sobre el hueso fue, en esencia, el mismo con las dos dosis más altas, 1,25 mg y 2,5 mg. Aunque la dosis de 1,25 mg es aceptable para prevenir la pérdida ósea, la de 2,5 mg resulta más eficaz para aliviar los sofocos⁷⁴⁴.

Las consecuencias beneficiosas sobre el hueso pueden atribuirse a los metabolitos estrogénicos de la tibolona que actúan mediante el receptor de estrógenos porque se bloquea por un antiestrógeno, pero no por un antiandrógeno o antiprogestágeno⁷⁴⁵. La tibolona previene la pérdida ósea asociada al tratamiento con agonistas de la GnRH (y el efecto secundario de los sofocos)^{746,747}. Los datos de densidad mineral ósea son semejantes a los obtenidos con la hormonoterapia y el alendronato.

El estudio LIFT (Long-term Intervention on Fractures with Tibolone) era un estudio multicéntrico aleatorizado y controlado con placebo, que se realizó en 22 países, con tibolona, 1,25 mg, administrada diariamente a lo largo de 3 años⁷⁴⁸. Las 4 538 mujeres que participaron en el estudio tenían entre 60 y 85 años, todas con riesgo elevado de fracturas a causa de la osteoporosis, y todas tratadas con complementos de calcio y vitamina D. El estudio se detuvo en febrero de 2006 después de un período medio de tratamiento de 34 meses a causa de un aumento en el riesgo de ictus. Al cabo de 5 años de seguimiento se evaluaron los riesgos de todos los acontecimientos. La reducción de fracturas fue aproximadamente cuatro veces superior en las mujeres que ya habían sufrido una fractura vertebral antes de iniciar el estudio, comparado con las mujeres que en un inicio no habían sufrido fractura alguna. Merece la pena señalar que el número de caídas en el grupo tratado fue un 25 % inferior. El aumento en la incidencia de ictus fue mayor en las mujeres mayores (de más de 70 años).

A partir de estudios anteriores sobre densidad ósea, los resultados del estudio LIFT en la reducción de fracturas no fueron una sorpresa. La magnitud del efecto es aproximadamente comparable a la observada en aquellas que recibían estrógenos, bisfosfonatos y raloxifeno (siendo una excepción importante la ausencia de efecto del raloxifeno en las fracturas de cadera). Se observó una reducción del cáncer

de mama comparable a la observada con tamoxifeno y raloxifeno, pero éste no era un criterio de valoración principal del estudio.

El riesgo observado de ictus es similar al observado con el estrógeno. En el estudio de la WHI, no se observó aumento de la incidencia de ictus en mujeres de menos de 60 años sin factores de riesgo de ictus. Parece prudente evitar la administración de tibolona en mujeres ancianas y en mujeres con riesgo de ictus (sobre todo en aquellas con hipertensión, tabaquismo, diabetes o fibrilación auricular). El estudio OPAL (Osteoporosis Prevention and Arterial effects of tiboLone) era un estudio aleatorizado, doblemente ciego y de 3 años de duración, que se llevó a cabo en 6 centros de Estados Unidos y en 5 centros europeos, donde se trató a 866 mujeres posmenopáusicas con 2,5 mg diarios de tibolona, con 0,625/2,5 mg diarios de estrógenos conjugados/acetato de medroxiprogesterona o con placebo⁷⁴⁹. Lamentablemente, el estudio OPAL no consiguió su objetivo de proporcionar datos sólidos sobre los efectos cardiovasculares, debido a la edad ya avanzada de las mujeres y a los resultados notablemente distintos entre las mujeres estadounidenses y las europeas. Sigue habiendo buenas razones para creer que la tibolona tendrá un efecto neutro en términos de cardiopatía coronaria.

En resumen, el tratamiento con tibolona de mujeres posmenopáusicas es tan eficaz como el tratamiento con estrógenos en lo que respecta a los sofocos, a la prevención de la disminución de la masa ósea y a la lubricación vaginal, pero estimula la libido en mayor grado que los estrógenos. Hay menos mastodinia y mastalgia con la tibolona. Se ha constatado que la inocuidad endometrial es comparable a la conseguida con pautas continuadas de estrógenos y gestágenos combinados, y con un índice menor de hemorragia intermenstrual. El mayor riesgo de cáncer de mama y cáncer endometrial observado anteriormente en estudios de observación representa muy probablemente la «prescripción preferente» de tibolona en Europa, que se comenta con referencias en el capítulo 18. Las mujeres a las que se había prescrito tibolona en Europa habían sufrido con mayor frecuencia una enfermedad mamaria crónica, tenían antecedentes familiares de cáncer de mama, habían sufrido hemorragia uterina disfuncional con anterioridad, hipertensión y se habían sometido a intervenciones quirúrgicas uterinas. Y lo que es más importante, eran más las mujeres a las que se había recetado tibolona con antecedentes de tratamiento con estrógeno sin oposición. Así, los médicos tenían mayor tendencia a recetar tibolona a mujeres que consideraban en mayor riesgo de sufrir estas dos neoplasias, y esto produciría índices más altos en los grupos tratados comparado con los grupos de control. La dosis estándar de tibolona fue durante muchos años de 2,5 mg diarios, pero los nuevos estudios recomiendan una dosis inferior, 1,25 mg, sin que ello signifique una menor eficacia. La tibolona sigue siendo una elección apropiada para el tratamiento hormonal, adecuado para muchas mujeres posmenopáusicas.

Teriparatida

La hormona paratiroidea aumenta la formación de hueso. Teriparatida es el fragmento de aminoácidos 1-34 humano recombinante de la hormona paratiroidea. Otro preparado canadiense consta de la secuencia 1-84. Se trata del único tratamiento, además del fluoruro, que estimula directamente los osteoblastos para formar hueso nuevo. Administrada a mujeres posmenopáusicas con osteoporosis en una dosis subcutánea de 20 µg una vez al día, la teriparatida provoca un mayor aumento de la densidad ósea y posiblemente una mayor reducción de las fracturas que los estrógenos o el alendronato^{750,751}. **Debido al coste y a la dificultad de autoadministración, el tratamiento con el fragmento paratiroideo se dirige mejor a las personas con osteoporosis grave y un riesgo elevado de fracturas.** Tras un período relativamente breve de tratamiento, no más de 2 años, el incremento óseo puede mantenerse con uno de los fármacos antirresortivos^{752,753}.

Otros tratamientos preventivos de la pérdida ósea

Los fitoestrógenos son eficaces en lo que se refiere a prevenir la pérdida ósea en ratas, pero no en monos⁷⁵⁴⁻⁷⁵⁶. En las mujeres, algunos estudios demostraron como mucho un ligero efecto sobre el hueso vertebral, pero la mayoría no constataron ningún efecto favorable en la columna o la cadera⁷⁵⁷⁻⁷⁶⁰. Los suplementos de semillas de lino no tuvieron efecto sobre los biomarcadores del metabolismo óseo⁷⁶¹. La diferencia en la incidencia de fracturas de cadera entre mujeres japonesas y estadounidenses puede obedecer a diferencias estructurales o genéticas, no en el aporte alimentario de soja⁷⁶².

La ipriflavona es una isoflavona sintética; se metila a deshidroidaiceína, que se metaboliza a daidiceína. Los estudios con ipriflavona han puesto de manifiesto una prevención de la pérdida ósea durante 1 año⁷⁶³⁻⁷⁶⁶. En general, el efecto sobre el hueso no es tan importante como el observado con dosis convencionales de estrógenos, o alendronato, quizá no de la importancia suficiente para obtener un efecto beneficioso. En un estudio aleatorizado de 4 años realizado en Europa, se evaluó el efecto de la ipriflavona sobre la densidad ósea, los marcadores urinarios y las fracturas vertebrales en 474 mujeres, y no pudieron detectarse diferencias en el grupo tratado en comparación con el grupo con placebo⁷⁶⁷.

Equol es un metabolito bacteriano, y el único metabolito con actividad hormonal, del fitoestrógeno de la soja daidiceína. Al menos *in vitro*, equol estimula la transcripción génica de receptores de estrógenos y con una mayor potencia que cualquier otra isoflavona⁷⁶⁸. La formación de equol es totalmente dependiente de la microflora intestinal. La observación más importante con respecto a equol es que la

mayoría de los adultos no lo sintetiza, incluso cuando son estimulados con dosis altas de soja⁷⁶⁹. Esto contrasta con los no primates humanos y otros animales; todos los que se han estudiado producen concentraciones elevadas de equol. Por tanto, existen dos poblaciones humanas: productores y no productores de equol. La cuestión esencial es si los productores de equol obtienen mayores efectos clínicos de los fitoestrógenos que los no productores. Según se ha indicado, los efectos clínicos de las isoflavonas sobre el hueso no han sido impresionantes hasta ahora. En un estudio aleatorizado de 2 años en mujeres posmenopáusicas, la leche de soja rica en isoflavona incrementó la masa ósea vertebral en el 45 % de las personas productoras de equol, sin prácticamente efectos en las no productoras⁷⁶⁹. Se obtuvieron resultados parecidos en un estudio japonés que probaba el efecto del tratamiento con isoflavona en productores de equol y en no productores⁷⁷⁰. Por consiguiente, es posible que la población destinada a obtener efectos beneficiosos del consumo de soja se limite a los productores de equol. Es necesario repetir los estudios midiendo las respuestas en sujetos identificados como productores o no productores de equol. En caso de que la población destinada a obtener un efecto beneficioso del consumo de soja se limite a los productores de equol, deberá desarrollarse un método cómodo y barato para identificar su producción. Es posible convertir a los no productores en productores. Un enfoque más sencillo es administrar el propio equol. La daidzeína produce dos formas en los productores de equol, el R-equol, isómero inactivo, y el S-equol, isómero activo que se une al receptor β del estrógeno. Se ha sintetizado S-equol, y su administración es eficaz en el tratamiento de los síntomas menopáusicos⁷⁷¹. Otra alternativa es el complemento de S-equol elaborado por bacterias productoras de equol e incubadas con isoflavonas de soja^{772,773}. Su absorción es rápida con una gran biodisponibilidad; deben administrarse dosis bajas dos veces al día puesto que la semivida es relativamente corta.

Estatinas

El tratamiento con estatinas representa, sin duda, uno de los pilares fundamentales de los programas diseñados para prevenir las enfermedades cardiovasculares. Impulsados por experimentos en animales que indicaron que las estatinas aumentan la formación de hueso, en algunos estudios de casos y controles se comunicó que el tratamiento con estatinas se asociaba a un menor riesgo de fracturas^{774,775}. Sin embargo, el análisis de un estudio clínico aleatorizado sobre el tratamiento con estatinas y la enfermedad cardiovascular no pudo detectar un efecto sobre el riesgo de fracturas, y un estudio de cohortes reveló que un aparente efecto beneficioso de las estatinas sobre el riesgo de fracturas se vio influido por diversos factores de confusión^{776,777}. En el grupo de cohorte prospectivo de la WHI, la densidad ósea y las tasas de fracturas fueron semejantes al comparar a las usuarias y no usuarias de estatinas⁷⁷⁸. Las estatinas no deben sustituir a fármacos con eficacia comprobada en la prevención o el tratamiento de la osteoporosis.

Tiazidas

Las mujeres de edad avanzada a menudo reciben tratamiento con tiazidas para combatir la hipertensión arterial. Las tiazidas reducen la pérdida urinaria de calcio, originan un balance positivo de calcio y el tratamiento se asocia a una mayor densidad ósea. Resulta útil saber que los estrógenos y las tiazidas son aditivos; con su utilización combinada, se logra una densidad ósea significativamente mayor⁷⁷⁹.

Tiazolidindionas

La administración de tiazolidindionas en el tratamiento de la diabetes está asociada a un aumento de la disminución de la masa ósea y a fracturas^{780,781}. Determinar la densidad ósea y realizar una evaluación minuciosa del riesgo de fractura son elementos importantes de la atención sanitaria en el caso de estas mujeres diabéticas, insistiendo en los complementos de calcio y vitamina D, y en el tratamiento apropiado con una de las sustancias antirresortivas cuando esté indicado.

Modificaciones del modo de vida

El modo de vida puede ejercer un efecto beneficioso sobre la densidad ósea. La actividad física (apoyo en carga), de tan sólo 30 min diarios durante 3 días a la semana, aumentará el contenido mineral del hueso en las mujeres de edad avanzada⁷⁸². Para que sea eficaz, el ejercicio debe ejercer una carga sobre el hueso, en especial la columna vertebral⁷⁸³. El hecho de andar generalmente no será suficiente⁷⁸⁴. Incluso al andar con paso enérgico se logra un aumento significativo de la densidad ósea sólo en el calcáneo, el lugar sometido a fuerzas al caminar⁷⁸⁵. Sin embargo, andar a un paso enérgico puede ralentizar la velocidad de pérdida ósea en la cadera⁷⁸⁶. En otras palabras, levantar pesos es mejor para la columna vertebral que andar normalmente, aunque correr probablemente contribuye a la masa ósea de la cadera. Entre las actividades que resultan beneficiosas figuran correr, entrenamiento con pesas, aeróbic, subir escaleras y otros deportes aparte de la natación. El efecto del ejercicio de apoyo en carga sobre la densidad ósea es aditivo cuando se combina con la hormonoterapia⁷⁸⁷. Aunque el hecho de andar normalmente tiene un efecto escaso sobre la densidad ósea, aún resulta razonable suponer que andar ejerce un efecto beneficioso global sobre el riesgo de fracturas. Andar mejora el estado cardiovascular de los pacientes y reduce la masa corporal. Estas modificaciones, junto con el propio ejercicio, mejoran el equilibrio y disminuyen el riesgo de caídas. Por estos motivos, andar, incluso después de realizar ajustes respecto a la densidad ósea y el peso corporal, se asocia a un

menor riesgo de fracturas de cadera^{540,788}.

El efecto del ejercicio sobre el hueso es significativamente menor que el ejercido por la hormonoterapia⁶³². Las mujeres precisan la combinación completa de farmacoterapia, complementos de calcio y vitamina D y ejercicio, a fin de reducir al mínimo el riesgo de fracturas. En cada uno de ellos, las consecuencias beneficiosas sólo duran mientras se mantiene el tratamiento.

El tabaquismo y el consumo excesivo de alcohol conllevan un mayor riesgo de osteoporosis. El grado de pérdida ósea asociado al tabaquismo es coherente con un aumento del riesgo de fracturas de cadera del 40-45 %⁷⁸⁹. Las mujeres que fuman también entran antes en la menopausia y pierden hueso a una mayor velocidad en los primeros años del período posmenopáusico⁷⁹⁰. ***El ajuste de la dosis de estrógenos en función de las concentraciones sanguíneas circulantes de estradiol en las fumadoras tiene sentido clínico, ya que permite el empleo de dosis hormonales más altas para mantener la densidad ósea.*** La vigilancia de la respuesta del hueso mediante determinaciones de la densidad ósea también ayudaría a obtener los efectos máximos del tratamiento.

Se ha documentado que un consumo elevado de café comporta un mayor riesgo de osteoporosis⁷⁹¹. No obstante, este aumento del riesgo depende del aporte alimentario de calcio. En las mujeres que toman como mínimo un vaso de leche (300 mg de calcio) al día durante la mayor parte de su vida, el incremento del consumo de café cafeinado no se asoció a una densidad ósea inferior⁷⁹². En repetidas ocasiones, vemos la importancia de enseñar a los niños y adolescentes las ventajas de un aporte suficiente de calcio; «beber leche desnatada durante toda la vida es bueno para ti». Un aporte suficiente de calcio compensa la acción de los «ladrones de calcio», como la cafeína y los refrescos. En un estudio británico se llegó a la conclusión de que un aumento de tan sólo 300 ml de leche al día en los adolescentes incrementa la densidad ósea sin aumento de peso ni de la grasa corporal⁶³⁶.

Ha de recordarse que no todas las fracturas son consecuencia exclusiva de la osteoporosis. Los efectos secundarios de los fármacos, el deterioro de la capacidad visual, la disfunción neurológica y las afecciones musculares entrañan un riesgo para los pacientes, porque más del 90 % de las fracturas aparece tras una caída⁴⁸⁶. Las intervenciones que reducen las posibilidades de caer y potencian la capacidad de resistir el efecto de una caída son importantes⁷⁹³. Entre ellas figuran la educación de los pacientes con respecto a los riesgos en el domicilio, la vigilancia del consumo de fármacos, la nutrición adecuada y un buen programa de ejercicio. Además, existen pruebas de que los estrógenos con o sin progestágenos añadidos mejoran la fuerza muscular y el equilibrio²⁵⁴⁻²⁵⁹. Por otro lado, algunos estudios no han podido constatar un aumento de la fuerza muscular ni mejoras del equilibrio^{787,794-797}. Asimismo, el aumento de la masa y la fuerza muscular en respuesta al ejercicio de apoyo en carga fue equiparable cuando se comparó a pacientes con tratamiento hormonal y sin él⁷⁹⁸. No obstante, en un estudio de cohortes se comunicó un 71 % y un 43 % menos de caídas en las que tomaban hormonas durante la posmenopausia inicial y tardía, respectivamente⁷⁹⁹.

Medicamentos que disminuyen la masa ósea

Los médicos siempre deben recordar que la exposición a un exceso de hormonas tiroideas y glucocorticoides se relaciona con osteoporosis y un aumento en el índice de fracturas. La disminución de la masa ósea asociada al tratamiento con glucocorticoides puede prevenirse de un modo importante con tratamiento hormonal o con bisfosfonatos⁸⁰⁰⁻⁸⁰³. ***Los efectos tiroideos excesivos pueden evitarse con un control anual de la dosis terapéutica con los niveles de TSH.*** También debe ofrecerse este tratamiento preventivo específico a las pacientes que siguen un tratamiento prolongado con anticonvulsivos o heparina.

La publicidad considerable ha aumentado satisfactoriamente la conciencia clínica con respecto al mayor riesgo de fracturas asociado al uso de corticoesteroides. Del mismo modo, deberíamos aceptar el mayor riesgo de fracturas con la toma diaria de ISRS. El Canadian Multicentre Osteoporosis Study Research Group notificó el efecto de la toma diaria de ISRS en un estudio de cohortes realizado en siete centros regionales con 5 008 adultos de más de 50 años⁵²⁶. Después de ajustar los datos en función de la edad, la densidad ósea en la cadera, fracturas al inicio del estudio y toma de estrógenos en las mujeres, la toma diaria de ISRS se relacionó con un riesgo dos veces mayor de fracturas por fragilidad. La toma diaria de ISRS también se relacionó con un riesgo aproximadamente doble de sufrir caídas, y la densidad ósea de estos pacientes era inferior. A pesar de controlar las caídas y la menor densidad ósea, seguía constatándose un mayor riesgo de fracturas en quienes tomaban ISRS, que empezó al cabo de 1-1,5 años de tomarlos.

¿Tiene sentido este efecto adverso de los ISRS? ¿Son los ISRS o el estilo de vida asociado a la depresión clínica? La serotonina no atraviesa la barrera hematoencefálica; en el cerebro, la actividad de la serotonina es el resultado de la síntesis, reabsorción y unión a un receptor del 5-hidroxitriptófano, que es inhibido por los ISRS. La mayor parte de la serotonina circulante procede de la síntesis que tiene lugar en el duodeno por parte de células neuroendocrinas especializadas. La serotonina que se libera localmente estimula el peristaltismo intestinal, mientras que la serotonina que entra en el torrente sanguíneo es atrapada por las plaquetas o bien alcanza un tejido como el hueso, lo que vincula la formación de hueso con el intestino. Los ratones con una mutación en la proteína transportadora de serotonina

tienen menos masa ósea y resistencia⁵²⁷. Se han identificado receptores de serotonina y transportadores de serotonina en los osteoblastos y en los osteocitos. Los efectos sobre el hueso de la paratirina y de la estimulación mecánica vienen modulados por el sistema de la serotonina. Por lo tanto, la toma diaria de ISRS puede alterar la formación de hueso, desviando el equilibrio a favor de la resorción y la disminución de la masa ósea, y se han constatado menores densidades óseas tanto en hombres como en mujeres que toman ISRS (aunque no en quienes toman antidepresivos tricíclicos)^{528,529}.

No siempre es fácil saber qué sucede antes, la depresión o las fracturas causantes de una posterior depresión. Se ha constatado que en las personas con depresión y en quienes toman ISRS, la incidencia de caídas es mayor⁵²¹, y en consecuencia, no es poco razonable considerar que la depresión aparece primero en algunas personas. No obstante, la hipotensión ortostática y el síncope son más frecuentes en quienes toman ISRS, y ello también podría contribuir a una mayor incidencia de caídas.

Las personas con depresión son sedentarias y comen poco, factores que favorecen la disminución de la masa ósea. Hay quien especula con que la mayor concentración de cortisol asociada a depresión podría causar disminución de la masa ósea, similar a la observada con la administración farmacológica de corticoesteroides. Por otro lado, los estudios realizados en Estados Unidos, a pesar de hallar relación entre la depresión y las fracturas, no pudieron detectar ningún aumento de la depresión asociado a determinaciones inferiores de la densidad ósea^{520,521}. Sin embargo, otros estudios han constatado aumentos de la depresión asociados a menores densidades óseas⁵²²⁻⁵²⁴.

Evidentemente, no es un cuadro preestablecido, pero debemos ser más conscientes del posible mayor riesgo de fracturas con la toma diaria de ISRS. Las intervenciones que reducen la posibilidad de caer y aumentan la capacidad de resistir el impacto de una caída son importantes. Esto incluye enseñar a los pacientes en lo que respecta a los peligros en casa, el control de la toma de medicamentos, una alimentación adecuada y un buen programa de ejercicios. El control riguroso de la densidad ósea está justificado; los complementos de calcio y vitamina D son necesarios y, hasta que otros estudios aclaren este problema, parece razonable considerar un tratamiento con una de las sustancias antirresortivas.

Los fármacos con bomba inhibidora de protones utilizados para tratar el reflujo gastroesofágico alteran la absorción del calcio intestinal, lo que causa hiperparatiroidismo y disminución de la masa ósea. La administración prolongada de omeprazol se ha vinculado a un aumento de las fracturas de cadera en estudios de casos y controles^{804,805}. Estos fármacos deben sumarse a la lista de medicamentos que disminuyen la masa ósea y requieren un control riguroso de la densidad ósea, y al tratamiento con sustancias antirresortivas cuando esté indicado. La lista incluye, claro está, cualquier tratamiento que produzca un estado hipoestrogénico, por ejemplo, un inhibidor de la aromatasas.

RESUMEN — Medicamentos que disminuyen la masa ósea:

1. Exposición a un exceso de tiroxina.
2. Tratamiento con glucocorticoides.
3. Tratamiento con ISRS para la depresión.
4. Fármacos de la bomba inhibidora de protones.
5. Inhibidores de la aromatasas.

Tratamiento de una paciente sin respuesta a la hormonoterapia

Hay un porcentaje de mujeres posmenopáusicas tratadas con hormonoterapia (entre el 5 % y el 15 %, en función del cumplimiento) que siguen perdiendo hueso y presentan fracturas^{576,578,612}. En el estudio clínico PEPI de 3 años de duración, en el que las tasas de cumplimiento fueron probablemente máximas, el 4 % de las mujeres tratadas perdió hueso en la columna vertebral y el 6 % en la cadera⁵⁷⁶. ¿Es esto real o representa un problema técnico relacionado con la densidad ósea (regresión a la media)?^{806,807}

Existen dos motivos para poner en duda la prevalencia de falta de respuesta al tratamiento. El primero es el argumento de que los resultados de determinaciones aisladas de la densidad ósea muestran el fenómeno de regresión a la media (los resultados extremos se deben en parte a errores aleatorios). El análisis de los datos acerca de la densidad ósea vertebral y en la cadera procedentes de los estudios clínicos aleatorizados en los que se evaluaron los efectos del alendronato y el raloxifeno en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis reveló que es probable que las mujeres que pierden densidad mineral ósea después de 1 año de tratamiento ganen hueso durante el segundo año⁸⁰⁶. Cuanto más extrema sea la determinación después de 1 año de tratamiento, mayores probabilidades existen de que la determinación del año siguiente indique una inversión. Por consiguiente, se ha recomendado no interrumpir los tratamientos

óseos cuando las determinaciones al cabo de 1 año indiquen una pérdida de densidad ósea, ya que los nuevos resultados suelen estar más próximos a la media.

El segundo motivo bueno para poner en duda un porcentaje relativamente alto de falta de respuesta se encuentra en un nuevo análisis de los datos del estudio PEPI⁸⁰⁷. Al centrarse en las mujeres con determinaciones repetidas de la densidad ósea en cada evaluación, la pérdida ósea verdadera con la hormonoterapia fue rara. En la columna vertebral lumbar, únicamente el 1,5 % de las tratadas con hormonas perdió hueso durante el primer año de tratamiento, y sólo el 0,6 % en el segundo y el tercer año del estudio. En la cadera, estos porcentajes fueron del 2,3 % durante el primer año y del 0,4 % en el segundo y el tercer año, respectivamente.

Estos análisis llegaron a la conclusión de que la ausencia de respuesta (o respuesta subóptima) es un fenómeno real, si bien la prevalencia es inferior a la sospechada con anterioridad. Sin embargo, hay dos críticas que ponen en duda esta conclusión. En primer lugar, los datos proceden de estudios clínicos en los que el cumplimiento fue mucho mejor que el uso de tratamientos farmacológicos en poblaciones generales. En segundo lugar y más importante, las personas que participan en los estudios clínicos representan un grupo muy homogéneo, el producto de los criterios de inclusión y exclusión en los protocolos. Este grupo homogéneo no representa a la población general, en la que las variaciones son más frecuentes. Un buen ejemplo es la variación más amplia del peso corporal en la población general. Por consiguiente, en nuestras consultas cabría esperar encontrar más pacientes del subgrupo que metaboliza y elimina las hormonas a una mayor velocidad. Asimismo, un mayor número de mujeres de una población general responderá menos a las dosis convencionales de hormonas, según se constata mediante las determinaciones de densidad ósea. ***Por este motivo, aconsejamos el uso de las determinaciones de densidad ósea para medir la respuesta al tratamiento y una utilización cada vez mayor de los análisis sanguíneos de estrógenos para evaluar la eficacia de la hormonoterapia. No obstante, hay que recordar que, debido al error de precisión con las determinaciones de densidad ósea, es necesario que una variación sea del 3 % al 5 % como mínimo para que tenga importancia clínica.***

Evaluación de las concentraciones sanguíneas de estrógenos

Merece la pena medir la densidad ósea en las mujeres tratadas cuando se encuentran al final de la séptima década de vida, a fin de detectar a aquellas con una respuesta escasa. En promedio, alrededor del 10-15 % de las mujeres pierde hueso a pesar de haberseles prescrito hormonoterapia. En un estudio clínico finlandés de 5 años, se comunicó una prevalencia de respuesta escasa basada en la densidad ósea del 11 % en el caso del hueso vertebral y del 26 % en la cadera⁸⁰⁸. Como era de suponer, el tabaquismo y un peso corporal bajo fueron observaciones frecuentes entre las pacientes con respuesta escasa, aunque las características más llamativas consistieron en unas concentraciones menores de estradiol y mayores de FSH. Sólo resulta lógico que exista un grupo de mujeres que metabolizan y eliminan los estrógenos administrados a una mayor velocidad y que, por tanto, precisan una dosis más alta para mantener un efecto protector sobre el hueso. De hecho, se ha constatado una variación considerable de las concentraciones de estradiol en las pacientes tratadas con hormonoterapia oral y transdérmica^{809,810}. Las presentaciones comercializadas por las empresas farmacéuticas aportan concentraciones medias, lo que indica un mantenimiento estable y uniforme de las concentraciones sanguíneas; sin embargo, no se revelan los intervalos, que son amplios. Un objetivo de la individualización de la hormonoterapia consiste en determinar la dosis adecuada para la finalidad prevista; en el caso del hueso, la concentración mínima de estradiol debe ser de 40-60 pg/ml y un intervalo práctico para una muestra de sangre obtenida durante las horas de consulta de una paciente que toma la medicación por la noche es de 50-100 pg/ml. Para minimizar la variación, recomendamos a los médicos recurrir siempre a un mismo laboratorio, después de establecer en primer lugar los valores obtenidos utilizando dosis normales de estradiol. La fiabilidad de las determinaciones de estrógeno en sangre es cuestionable cuando el tratamiento utilizado es con estrógenos equinos conjugados, aunque algunos estudios clínicos pueden proporcionar resultados reproducibles a causa de la reactividad cruzada con el anticuerpo específico en el estudio.

Dado que los médicos y la industria farmacéutica aconsejan unas dosis inferiores de estrógenos con la idea atractiva de que «menos es más seguro», cabe esperar una mayor tasa de respuesta escasa medida mediante la densidad ósea. Aconsejamos que, una vez que se detecta una paciente con respuesta escasa mediante una determinación de la densidad ósea, está indicado el ajuste de la dosis de estrógenos utilizando la concentración sanguínea de estradiol. También recalamos que la detección y la investigación adecuadas confirmarán que una concentración sanguínea relativamente baja de estradiol es la causa de la mayoría de los casos de respuesta ósea escasa a la hormonoterapia. La medición del pH vaginal a partir de la pared lateral de la vagina es muy sencilla y barata. Según nuestra experiencia y la de otros autores, ha sido impresionante cómo se relaciona un pH ácido (inferior a 4,5) con la administración de una dosis adecuada de estrógenos^{230,811}. Esta experiencia nos motiva a señalar que este método quizá sea el mejor para evaluar la idoneidad del tratamiento estrogénico. La evaluación de la citología vaginal no resulta útil. La mucosa vaginal es demasiado sensible a los estrógenos para permitir un ajuste dosis-respuesta.

Las determinaciones de la densidad ósea también pueden detectar a las personas con una respuesta escasa al tratamiento con bisfosfonatos, raloxifeno u otros tratamientos. Deben tenerse en cuenta dos consideraciones. En primer lugar, ha de determinarse que se está realizando un consumo adecuado de la medicación con un buen cumplimiento. En segundo lugar, resulta adecuado descartar otras

causas de pérdida ósea y garantizar la administración adecuada de suplementos de calcio y vitamina D. Son necesarias concentraciones óptimas de vitamina D para maximizar la respuesta a cualquier sustancia antirresortiva⁸¹². Esto destaca la necesidad de ajustar la dosis del complemento de vitamina D determinando la concentración en la circulación de 25-hidroxivitamina D. Un valor inferior a 30 ng/ml está por debajo de la normalidad; si es inferior a 20 ng/ml, es una indicación definitiva de insuficiencia de vitamina D.

En una mujer con pérdida ósea demostrada a pesar de la hormonoterapia, se recomiendan los pasos siguientes:

- Comprobar el cumplimiento y la dosis determinando la concentración sanguínea de estrógeno; ajustar la dosis valorando con determinaciones de estradiol. Considerar la utilización de determinaciones del pH vaginal.
- Descartar otras causas de pérdida ósea:

Hipogonadismo: p. ej., trastornos de los hábitos alimentarios.

Fármacos: heparina, anticonvulsivos, glucocorticoides, ISRS, inhibidores de la bomba de protones, consumo elevado de alcohol.

Enfermedades crónicas: renales y hepáticas.

Enfermedades endocrinas: Exceso de glucocorticoides.

Hipertiroidismo.

Carencia de estrógenos.

Hiperparatiroidismo.

Nutricionales: carencias de calcio, fósforo y vitamina D.

- Efectuar un seguimiento con marcadores del recambio óseo o mediciones de la densidad ósea.

Volver al principio

Conclusión

La menopausia es un fenómeno fisiológico que pone en contacto a médicos y pacientes, y ofrece la oportunidad de involucrar a estas últimas en el mantenimiento de la salud. La falta de una respuesta adecuada (por parte del médico o la paciente) provoca fácilmente la desaparición de la paciente de la consulta, aunque igual de importante, si no más, es la probabilidad de que tal desaparición signifique que se ha perdido la posibilidad de que otra mujer participe en un programa de asistencia sanitaria preventiva. En contra de la opinión popular, la menopausia no es una señal de un deterioro inminente, sino más bien un fenómeno maravilloso que puede indicar el inicio de algo positivo, un buen programa de salud.

Todas las referencias están disponibles en: <http://www.lwwes.com/fritzandsperoff>

Volver al principio



Herramientas de imágenes

El tratamiento hormonal posmenopáusico tuvo su origen en el intento de aliviar los síntomas específicos asociados a la disminución de la producción de estrógenos en la menopausia. Caben pocas dudas de que las mujeres que sufren sofocos o atrofia de los tejidos del aparato reproductor pueden aliviar estos problemas con el uso de estrógenos. Sin embargo, en la década de 1990, el objetivo del tratamiento hormonal posmenopáusico ha cambiado del tratamiento a corto plazo a los efectos beneficiosos preventivos en la salud asociados al tratamiento a largo plazo. Es prácticamente seguro que las discapacidades a largo plazo de la osteoporosis pueden prevenirse en gran medida con estrógenos y progestágenos. El efecto a largo plazo en la cognición sigue sin confirmarse, pero hay motivos para creer que el tratamiento hormonal será beneficioso a este respecto. Sin embargo, el uso a largo plazo se ha visto cuestionado por datos de estudios clínicos que indican que el tratamiento hormonal no protege contra la enfermedad cardiovascular y que aumenta el riesgo de cáncer de mama. Como consecuencia de la polémica generada por estas cuestiones, la toma de decisiones por los médicos y las pacientes es muy difícil. En este capítulo ofrecemos nuestra propia interpretación como orientación para el uso clínico del tratamiento hormonal posmenopáusico.

Los datos que apoyan muchos de los efectos beneficiosos de este tratamiento también se revisan en el capítulo 17, en el que los efectos del tratamiento hormonal se consideran en conjunción con el efecto de la privación posmenopáusica de estrógenos. En este capítulo, se revisarán los aspectos clínicos del tratamiento hormonal posmenopáusico, la repercusión de los resultados de los ensayos clínicos y

nuestros métodos de tratamiento de las pacientes.

Historia¹⁻⁴

Hace 200 años se desconocía la existencia de las hormonas. En la última mitad del siglo XIX, distintos químicos y fisiólogos empezaron a producir extractos hormonalmente activos a partir de glándulas, bilis y orina de animales. Médicos arriesgados utilizaron estos extractos para tratar a pacientes, por ejemplo, administrando hormona tiroideas para tratar pacientes con hipotiroidismo grave, y así fue como nació la endocrinología como especialidad. El término «endocrino» se adoptó para designar las «glándulas de secreción interna», las múltiples fuentes de hormonas.

Charles Edouard Brown-Séquard, hijo de una mujer francesa y de un capitán de barco estadounidense, nació en la isla de Mauricio. Con un inglés y un francés fluidos, practicó la medicina y dio clases en Londres y Nueva York antes de establecerse en París. Brown-Séquard comunicó en 1889 que había rejuvenecido gracias a la autoadministración de extractos procedentes de testículo canino, probablemente un efecto placebo si se tiene en cuenta la poca cantidad de testosterona que podía haber extraído utilizando su método acuoso, y sugirió que los extractos ováricos tendrían el mismo efecto rejuvenecedor en las mujeres. Los intentos terapéuticos con mujeres hacia finales del siglo XIX fueron fundamentalmente insatisfactorios, pero en 1897, se documentó que el extracto ovárico era eficaz para tratar los sofocos de la menopausia⁵.

El primer intento estadounidense de tratar los síntomas menopáusicos se atribuye a E.L. Sevringhaus y J. Evans de Madison, Wisconsin, quienes, en 1929, administraron un derivado del líquido amniótico de la vaca²⁻⁶. En la década de 1930, se aislaron las hormonas ováricas, y se administraban a las mujeres menopáusicas los productos de «estrina» y los estrógenos sintéticos estilbestrol y etinilestradiol. Edgar Allen y Edward Doisy fueron los primeros en aislar la hormona ovárica, el estrógeno. Allen nació en Colorado, se formó en la Brown University y sirvió en Francia durante la Primera Guerra Mundial. En 1933, Allen se convirtió en el director del Departamento de Anatomía de la Universidad de Yale. Falleció de un infarto de miocardio mientras patrullaba en Long Island para el U.S. Coast Guard en febrero de 1943. Doisy nació en Illinois y se formó en la Universidad de Illinois y Harvard. Durante la Primera Guerra Mundial, fue destinado al Instituto Rockefeller en la ciudad de Nueva York y luego al Walter Reed Hospital en Washington. Doisy fue el primer jefe de bioquímica en la St. Louis University School of Medicine. En 1943, recibió el Premio Nobel de Medicina, junto con Henrik Dam, por el aislamiento y la síntesis de la vitamina K. Falleció en 1986 a los 92 años.

En 1919, Edgar Allen y Edward Doisy, tras licenciarse del ejército después de la Primera Guerra Mundial, ingresaron en la Washington University School of Medicine en San Luis. Se hicieron amigos jugando en el equipo de béisbol de la facultad y planearon sus primeros experimentos mientras iban juntos en coche al trabajo. En 1922, Allen se trasladó a la Universidad de Missouri para ser Catedrático de Anatomía y Doisy se trasladó a la Universidad de San Luis, pero mantuvieron su colaboración. Doisy preparó extractos ováricos y se los envió a Allen para experimentos. En 1923 y 1924, Allen y Doisy comunicaron el aislamiento de ovarios de cerda y la administración (a animales) de «una hormona ovárica».

En 1926, Sir Alan S. Parkes y C.W. Bellerby acuñaron el término básico «estrina» para designar la hormona u hormonas que inducen el estro en animales, el momento en que las hembras de los mamíferos son fecundas y receptivas ante los machos. Doisy y sus alumnos Veler y Thayer de St. Louis aislaron unos pocos miligramos de estrógeno en forma cristalina en 1929 a partir de grandes cantidades de orina de mujeres embarazadas. La terminología se amplió hasta incluir los principales estrógenos en humanos, la estrona, el estradiol y el estriol, en 1932 en el primer encuentro de la International Conference on the Standardization of Sex Hormones que tuvo lugar en Londres, aunque no se aislaron cantidades significativas de estradiol puro hasta 1936. En este mismo encuentro, los químicos pioneros se lamentaban del problema de la escasez que limitaba las existencias de estrógeno a cantidades de miligramos cuando un químico francés relativamente desconocido, A. Girard, ofreció veinte gramos de estrógeno cristalino obtenido mediante el uso de un nuevo reactivo para tratar la orina de yegua⁷.

En la década de 1920, George W. Corner, de la Universidad de Rochester, invitó a Willard Myron Allen, un químico orgánico que por aquel entonces estudiaba medicina, a unirse a él en el estudio del cuerpo lúteo. En dos años consiguieron un extracto puro, pero no fue hasta 1934 que se aisló progesterona cristalina casi simultáneamente en varios países. Se necesitaban los cuerpos lúteos de 50 000 cerdas para obtener unos miligramos. En la Second International Conference on Standardization of Sex Hormones en Londres, Corner y Allen propusieron el nombre progestina. Otros propusieron luteosterona, y, durante la celebración de un cóctel, los diversos bioquímicos acordaron el nombre de progesterona.

En la década de 1940 se administraban hormonas a los pacientes, pero las cantidades eran muy limitadas, y su escasa existencia las hacía increíblemente caras. La progesterona, por ejemplo, costaba 200 dólares el gramo. «Para asegurar la androsterona apenas suficiente para cubrir la cabeza de un alfiler, Adolph Butenandt tuvo que empezar con casi 15 000 litros de orina; para obtener menos de una centésima parte de 30 g de cristales de testosterona pura, Ernst Laqueur tuvo que procesar casi una tonenada de testículos de toro. Requirió toda una tonelada de colesterol, procedente de médulas espinales o encéfalos de vacuno o de grasa de lana de oveja, para

producir sólo 9 kg de materia prima a partir de la cual poder obtener progesterona. Edward Doisy tuvo que procesar los ovarios de más de ocho mil cerdas para obtener sólo 12 milésimas de un gramo de estradiol»⁸.

En la década de 1930, la Ayerst Company extrajo estrógenos de la orina de mujeres embarazadas. A causa de los problemas de suministro, escasa actividad, y mal sabor y olor, Gordon A. Grant, jefe de bioquímica de Ayerst, recomendó en 1939 el uso de orina de yeguas. El proceso produjo sales sódicas de los ésteres de sulfato de los diversos estrógenos, lo que se tradujo en un conjugado hidrosoluble. Premarin (estrógenos conjugados) fue aprobado en Canadá en 1941 y en Estados Unidos en 1942 para el tratamiento de los síntomas relacionados con la menopausia⁹. Los comprimidos se designaron (y se siguen designando) como variaciones de 1,25 mg, basadas en las cantidades equivalentes de Premarin y estrona (1,25 mg) que pueden producir el mismo efecto en el bioanálisis de Allen-Doisy (cantidad necesaria para aumentar el peso del útero de la rata). No fue hasta 1972 que se efectuó el primer análisis cuantitativo de Premarin, basado en cromatografía de gases. Estudios modernos han indicado que hay un número suficiente de esteroides en Premarin, incluso andrógenos y progestágenos, pero sólo los 10 estrógenos están presentes en una cantidad suficiente para tener efectos clínicos. Se dispone de estrógenos conjugados sintéticos; una mezcla, Cenestin, contiene 9 estrógenos y la otra, Enjuvia, 10 estrógenos.

Sulfato de estrona sódico	49,3 %
Sulfato de equilina sódico	22,4 %
Sulfato de 17α-dihidroequilina sódico	13,8 %
Sulfato de 17α-estradiol sódico	4,5 %
Sulfato de δ8,9-desidroestrona sódico	3,5 %
Sulfato de equilenina sódico	2,2 %
Sulfato de 17β-dihidroequilina sódico	1,7 %
Sulfato de 17α-dihidroequilenina sódico	1,2 %
Sulfato de 17β-estradiol sódico	0,9 %
Sulfato de 17β-dihidroequilenina sódico	0,5 %

Volver al principio

Formulaciones estrogénicas y vías de administración

Administración oral

Las potencias relativas de los estrógenos comercializados tienen gran importancia cuando se prescriben, y el médico debe conocer las potencias siguientes:

Estrógeno

Niveles de FSH Proteínas hepáticas Hueso

Estrógenos conjugados	1,0 mg	0,625 mg	0,625 mg
Estradiol micronizado mg	1,0 mg	1,0 mg	1,0 mg
Estropipato (sulfato de estrógeno piperazínico) mg	1,0 mg	1,25 mg	1,25 mg
Etinilestradiol	5,0 µg	2-10 µg	5,0 µg
Valerato de estradiol	-	-	1,0 mg
Estrógenos esterificados mg	-	-	0,625 mg
Estradiol transdérmico	-	-	50 µg

El grupo 17 α -etnil del etinilestradiol (al resistir el metabolismo) potencia los efectos hepáticos porque, con independencia de la vía de administración, se afecta la función hepática¹³. Ocurre lo mismo con los estrógenos equinos conjugados. Al contrario del estradiol, el hígado parece extraer preferentemente etinilestradiol y estrógenos equinos conjugados, sea cual sea la vía de administración. Así pues, la vía de administración parece influir en las respuestas metabólicas sólo en el caso de estrógenos específicos, en particular el estradiol.

Un factor importante en las diferencias de potencia entre los diversos estrógenos (estradiol, estrona, estriol) es el tiempo que el estrógeno se une a su receptor. La mayor tasa de disociación con el estrógeno débil (estriol) puede ser compensada por la aplicación continua para posibilitar una prolongada unión y actividad. El estriol tiene sólo una afinidad del 20-30 % por el receptor estrogénico en comparación con el estradiol; por tanto, se elimina con rapidez de una célula. Sin embargo, si la concentración eficaz se mantiene equivalente a la de estradiol, puede producir una respuesta biológica similar¹⁶. Al menos dos estudios no han podido demostrar la prevención en la disminución de la masa ósea con la administración de 2 mg de estriol diarios^{17,18}.

En el embarazo, cuando la concentración de estriol es muy grande, puede ser una hormona importante, no sólo un metabolito. Así pues, concentraciones mayores de estriol no son necesariamente protectoras frente a efectos estrogénicos potentes. Como el estriol protege a la rata contra los tumores inducidos por diversos cancerígenos químicos¹⁹, se ha supuesto que una mayor concentración de estriol protegería contra los efectos más potentes de la estrona y el estradiol. No obstante, el antagonismo del estradiol se produce sólo dentro de un intervalo muy reducido del cociente estradiol/estriol, un intervalo que rara vez se observa en fisiología o farmacología²⁰. Por debajo de dicho intervalo, el estradiol actúa sin trabas y por encima de él, el propio estriol ejerce actividad estrogénica. El preparado comercial que contiene estriol, estradiol y estrona posee cantidades suficientes de estrona y estradiol para producir efectos clínicos habituales.

Los estrógenos esterificados se preparan sintéticamente a partir de precursores vegetales y están compuestos sobre todo de sulfato de estrona sódico con un 6-15 % de sulfato de equilina sódico. El valerato de estradiol se hidroliza con rapidez a estradiol, por lo que la farmacología y los efectos son semejantes en dosis similares²¹.

Administración con parches transdérmicos

Los parches que se empleaban al principio para la administración transdérmica de estrógenos contenían un reservorio de alcohol; los estrógenos se liberaban a través de una membrana semipermeable pegada a la piel con un adhesivo. En la generación actual de parches, las hormonas se disuelven y distribuyen por toda la matriz adhesiva. En un estudio de mujeres que habían interrumpido anteriormente los parches por irritación cutánea (dermatitis de contacto), las reacciones cutáneas fueron menos frecuentes con los nuevos parches de matriz²². Además, los parches de matriz se toleran mejor en ambientes tropicales²³. Los parches se designan según la cantidad de estradiol liberada al día: desde 14 µg a 100 µg.

La concentración de estrógenos en el sistema portal hepático tras la administración oral es 4-5 veces mayor que en la periferia²⁴. A causa del metabolismo de primer paso en el hígado, el estradiol oral produce un cociente circulante estrona/estradiol de aproximadamente 3; con la administración transdérmica, el cociente es 1. El efecto de primer paso puede ser importante para los efectos lipoproteínicos.

Por ejemplo, en estudios a corto plazo (6 semanas), se pudo comprobar un aumento del catabolismo del colesterol de lipoproteínas de baja densidad (colesterol LDL) y una mayor producción de apoproteína A-I con estrógenos orales, pero ningún efecto con estrógenos transdérmicos^{25,26}. En un estudio de 2 años de duración realizado en Los Ángeles con una dosis transdérmica (100 µg) no se detectaron variaciones significativas de las cifras de colesterol HDL²⁷. Con todo, datos ingleses indican que la administración transdérmica de 50 µg de estradiol dos veces a la semana es tan eficaz como 0,625 mg de estrógenos conjugados por vía oral, cuando se combinan con un progestágeno en pautas secuenciales, en la densidad ósea y los lípidos durante 3 años²⁸. Dosis habituales de estrógenos administradas por vía transdérmica (50 µg) parecen proteger contra las fracturas igual que dosis orales convencionales²⁹. Al igual que los estrógenos orales, dosis transdérmicas bajas pueden producir efectos en la densidad ósea y los síntomas menopáusicos³⁰, pero un número considerable de mujeres requiere dosis mayores.

La pregunta esencial es si el efecto de primer paso del estrógeno oral es *clínicamente* importante. Los distintos efectos de la administración oral y transdérmica sobre los parámetros metabólicos se han comparado repetidamente a lo largo de los años, pero los estudios epidemiológicos de criterios de valoración clínicos no abundan, debido al número relativamente reducido de mujeres que utilizan estrógenos transdérmicos en la mayoría de los países.

Factores de la coagulación. El metabolismo hepático de primer paso afecta a la síntesis de proteínas de la coagulación, a los marcadores de la coagulación y a la fibrinólisis, que pueden influir sobre el riesgo de trombosis y episodios de cardiopatía coronaria. El estrógeno oral aumenta el factor VII y los fragmentos 1 y 2 de la protrombina, mientras que el estrógeno transdérmico disminuye el factor VII³¹⁻³⁴. El estrógeno oral también aumenta la concentración en la circulación de las metaloproteinasas de la matriz, MMP-2 y MMP-9, enzimas que se asocian a una tendencia a la coagulación³⁵. Sin embargo, lo que es importante es si los distintos efectos de la administración oral y transdérmica sobre los factores de la coagulación se traducen en diferencias clínicas y en riesgo cardiovascular.

Resistencia a la proteína C activada y riesgo de tromboembolia venosa. La resistencia a la proteína C activada es un marcador importante de trombosis venosa en personas con mutaciones trombogénicas hereditarias e incluso en ausencia de estas mutaciones. El estrógeno oral aumenta la resistencia a la proteína C activada, mientras que el estrógeno transdérmico carece de efectos significativos sobre este marcador^{36,37}. Según esta diferencia, debiera poder predecirse que la administración transdérmica de estrógeno tendría menos probabilidad que la administración oral de asociarse a tromboembolia venosa (TEV).

Un estudio francés de casos y controles (los estudios epidemiológicos sobre la relación entre la vía transdérmica de administración y un acontecimiento relativamente poco frecuente son posibles en Francia debido a la popularidad del método transdérmico) documentó que no había mayor riesgo de TEV en las mujeres que recibían estrógeno transdérmico, en comparación con un aumento cuatro veces mayor en las que recibían estrógeno oral³⁸⁻⁴⁰. En las mujeres que recibían estrógeno y eran portadoras de una mutación del factor V de Leiden o una mutación en la protrombina, el riesgo de TEV era 25 veces mayor que en las mujeres que no recibían estrógenos y sin ninguna de las mutaciones. Las mujeres con una mutación protrombótica que recibían estrógeno transdérmico presentaban un riesgo de TEV similar al de las mujeres con una mutación protrombótica que no recibían estrógenos. El estudio de cohortes prospectivo E3N realizado en Francia también documentó un mayor riesgo de TEV en las mujeres que recibían un tratamiento oral, con un cociente de riesgos instantáneos de 1,7 (IC = 1,1-2,8), un cociente que es similar a la duplicación habitual repetidamente documentada en la bibliografía médica, y ausencia de aumento con el estrógeno transdérmico⁴¹. Más adelante, en este capítulo, se expone la trombosis venosa con mayor detalle.

Lípidos y enzimas hepáticas. Tanto el estrógeno oral como transdérmico reducen el colesterol total, el colesterol de las lipoproteínas de baja densidad y la lipoproteína(a). Comparado con el estrógeno transdérmico, el estrógeno oral produce elevaciones considerablemente mayores del colesterol de las lipoproteínas de elevada densidad y aumenta los triglicéridos, mientras que el estrógeno transdérmico disminuye la concentración de los triglicéridos^{31,32,42-44}. En realidad, la concentración de triglicéridos notablemente elevada en respuesta al tratamiento oral retorna a la normalidad cuando se pasa a un tratamiento de administración transdérmica⁴⁵.

Marcadores inflamatorios. Las mujeres que reciben estrógenos orales presentan mayor concentración de proteína C reactiva, mientras que las que reciben estrógeno transdérmico no^{31,33,42,46-49}. De hecho, la hormonoterapia oral, al mismo tiempo que aumenta la proteína C reactiva, tal como se comentó en el capítulo 17, reduce los niveles circulantes de otros marcadores inflamatorios (E-selectina, molécula de adhesión intercelular 1, molécula de adhesión celular vascular 1, proteína quimiotáctica de monocitos 1 y factor de necrosis tumoral α) con efectos poco consistentes sobre la interleucina 6 (IL-6)^{46,47}. El estrógeno transdérmico no influye en la concentración de estos marcadores inflamatorios. No es cierto que la disminución en la concentración de la proteína C reactiva por la presencia de estatinas y el aumento con el estrógeno oral contribuyan decisivamente a los resultados clínicos o que reflejen otros efectos. Así, el aumento o la disminución de la concentración de proteína C reactiva no aumentará ni disminuirá necesariamente el riesgo de enfermedad clínica.

En un estudio longitudinal llevado a cabo con 346 mujeres posmenopáusicas en tratamiento hormonal oral, se documentó que la elevación

de la proteína C reactiva era un factor de predicción importante de futuros episodios cardíacos, pero sólo en aquellas mujeres con una mayor concentración de IL-6⁴⁸. El aumento de la proteína C reactiva en solitario no se asociaba a un exceso de episodios. ***La diferencia en la concentración de proteína C reactiva entre las mujeres que seguían tratamiento oral frente al tratamiento transdérmico, sobre todo en mujeres posmenopáusicas más jóvenes, tiene escasa importancia clínica.*** De hecho, en el estudio clínico Estrogen Replacement on Progression of Coronary Atherosclerosis, el aumento inducido por los estrógenos de la proteína C reactiva no tuvo efecto alguno sobre la evolución de la enfermedad, tal como se determinó con angiografías seriadas⁴⁹. Un estudio de la Women's Health Initiative confirmó la relación entre la concentración inicial de proteína C reactiva y un riesgo elevado de sufrir cardiopatía coronaria, *pero el aumento de la proteína C reactiva inducido por la hormonoterapia oral no aumentó el riesgo posteriormente*⁵⁰.

Riesgo de infarto de miocardio. La administración oral y la transdérmica del tratamiento hormonal se asocian a una disminución del riesgo de infarto de miocardio en estudios de observación⁵¹.

Síndrome metabólico. En un estudio aleatorizado de 3 meses de duración en el que participaron 50 mujeres obesas con síndrome metabólico, el tratamiento con estradiol oral empeoró los marcadores del síndrome metabólico, entre ellos la resistencia insulínica, lo que sugiere un empeoramiento del riesgo cardiovascular, mientras que el estradiol transdérmico tuvo efectos mínimos⁵².

Efectos en fumadoras. Algunos indicios sugieren que las mujeres posmenopáusicas que fuman pueden presentar una mejor respuesta cardiovascular ante el estrógeno transdérmico que ante el oral, incluyendo mayores reducciones de la resistencia periférica total, el tono simpático vascular y la concentración de noradrenalina, así como mayor sensibilidad vascular⁵³. Las mujeres fumadoras que reciben estradiol transdérmico presentan menor viscosidad plasmática y concentración de tromboxano B₂⁵⁴. Estos resultados aumentan las posibilidades, si bien los datos son limitados, de que las fumadoras puedan representar un grupo de mujeres para quienes el estrógeno transdérmico sería una ventaja.

Metabolismo de los carbohidratos. Hay pocas diferencias entre los métodos de administración oral y transdérmico sobre el metabolismo de los carbohidratos. Ambos métodos tienen efectos favorables sobre el contenido central de grasa abdominal, la concentración de glucosa y la resistencia insulínica, asociados a un menor riesgo de aparición de diabetes mellitus de inicio en la edad adulta⁵⁵⁻⁵⁹.

Riesgo de cáncer de mama. Los estrógenos equinos conjugados orales/el acetato de medroxiprogesterona secuencial disminuyeron la mediana de las concentraciones de factor de crecimiento insulinoide I (IGF-I) en un 26 % y aumentaron la concentración media de la globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG) en un 96 % en relación con la concentración inicial, mientras que no se produjo cambio alguno con el estradiol transdérmico⁶⁰. La concentración elevada de IGF-I y reducida de SHBG se asocian a un aumento del riesgo de sufrir cáncer de mama; no obstante, es difícil sacar conclusiones clínicas basadas en estos marcadores secundarios. Un estudio de casos y controles realizado en Alemania con 3 593 casos no halló ningún riesgo significativamente mayor de cáncer de mama con el tratamiento hormonal oral o transdérmico⁶¹. Hasta la fecha, los datos epidemiológicos que comparan el tratamiento oral y el transdérmico no son suficientes para poder obtener conclusiones sólidas en relación con el riesgo de cáncer de mama.

Riesgo de cáncer colorrectal. En un estudio de casos y controles, tanto el tratamiento hormonal oral como el transdérmico redujeron el riesgo de aparición de cáncer colorrectal⁶². Cuando en el tratamiento transdérmico sólo intervino el estrógeno, el efecto positivo fue incluso mayor.

Concentraciones de estradiol en mujeres tratadas con estrógenos orales o transdérmicos. Los estudios que comparan los niveles circulantes de estradiol en mujeres que reciben estrógeno oral o transdérmico revelan que las concentraciones terapéuticas de estradiol predicen una buena respuesta, pero también contienen grandes desviaciones estándar, lo que indica una variación considerable entre las pacientes⁶³. Cada mujer metaboliza el estrógeno de forma distinta, dependiendo de la vía de administración, de la función hepática, de la absorción de la piel, de la composición corporal, del tamaño corporal, de las posibles interacciones entre medicamentos y de la presencia de proteínas fijadoras; todos ellos son factores que contribuyen a variaciones individuales en la concentración sérica de estradiol⁶⁴. En el futuro, la determinación de la concentración sérica de estradiol puede desempeñar una función importante en la evaluación del tratamiento apropiado. Esta determinación será de especial utilidad a las mujeres que reciben tratamiento con estrógeno transdérmico, que produce concentraciones de estradiol más uniformes que el tratamiento de administración oral.

La única forma de comparar con precisión las diferencias clínicas entre la administración oral y transdérmica de estrógenos es establecer que los dos métodos producen concentraciones sanguíneas parecidas y que las diferencias clínicas reflejan el efecto de primer paso a través del hígado. Esto es difícil de conseguir, porque el efecto de primer paso en la administración oral aumenta la SHBG hasta tal punto que la concentración sérica total de estradiol se ve enormemente afectada. En un estudio realizado con 18 mujeres, se demostró que el estrógeno oral aumentaba la SHBG en un 67-171 %, mientras que el estrógeno transdérmico no alteraba la concentración de SHBG⁶⁵.

Los cambios inducidos por el estrógeno en la SHBG pueden ser clínicamente significativos, porque el estrógeno no unido a esta proteína determina los efectos del estrógeno de un tratamiento determinado. El único estudio que determinó la concentración de estradiol libre, compensando el aumento de la SHBG, indicó a las 12 semanas que la concentración sérica de estradiol libre en el grupo que recibía tratamiento oral era similar a la del grupo que recibía tratamiento transdérmico³². Sin embargo, puesto que estos resultados procedían únicamente de 18 mujeres, el efecto de las dosis orales y transdérmicas sobre la concentración de estradiol libre no se ha establecido de manera fiable. Una posible ventaja del tratamiento transdérmico, porque no tiene efecto sobre la concentración de SHBG, es la ausencia de una reducción en la concentración de testosterona libre, sin unir, tal como se observa en el tratamiento oral⁶³. Así, el método transdérmico puede indicarse en mujeres con alteración de la función sexual.

RESUMEN

A partir de los indicios hasta la fecha, el tratamiento con estrógeno transdérmico es una opción que debe ofrecerse a todas las mujeres que deseen someterse a tratamiento hormonal. Hay suficientes indicios que sugieren que el tratamiento transdérmico es el método de elección para las siguientes pacientes:

- 1. Mujeres con riesgo de tromboembolia venosa.***
- 2. Mujeres con hipertrigliceridemia espontánea o inducida por estrógenos.***
- 3. Mujeres obesas con síndrome metabólico.***

El tratamiento con estrógenos transdérmicos debe tenerse en cuenta seriamente en mujeres fumadoras, con hipertensión y posiblemente en mujeres con alteraciones de la sexualidad.

Administración oral frente a transdérmica. Es difícil obtener conclusiones sobre las diferencias clínicas entre la administración oral y la transdérmica en el tratamiento hormonal a partir de marcadores secundarios. Se necesitan estudios epidemiológicos sobre acontecimientos clínicos. Sin embargo, esto es un problema, dado el número relativamente reducido de mujeres que reciben estrógenos transdérmicos. Además, los estudios deben ajustarse a la variabilidad individual de las dosis para asegurar que la concentración de estrógenos en la circulación de las pacientes sometidas a estudio es similar.

Administración vaginal de estrógenos: método de dosis muy baja

Algunas pacientes no experimentan un alivio total de los síntomas de atrofia vaginal con la administración oral o transdérmica de estrógenos. La administración vaginal local tienen sentido en estas pacientes. El tratamiento vaginal es especialmente útil cuando se desea una respuesta rápida. Además, muchas mujeres desean los efectos genitourinarios de los estrógenos, pero no deben (o no quieren) recibir tratamiento sistémico. En general, no hay indicios de que un método o preparado sea superior a los demás en la consecución de la respuesta clínica. ***La determinación del pH vaginal de la pared lateral de la vagina es una forma sencilla y barata de valorar la idoneidad del tratamiento vaginal. Según nuestra experiencia y la de otros autores, ha sido impresionante comprobar cómo un pH ácido (< 4,5) obtenido del tercio externo lateral de la vagina se relaciona de modo excelente con buenos efectos de los estrógenos***⁶⁶⁻⁶⁸.

Muchos médicos creen que los estrógenos administrados en la vagina no se absorben y que se evitan los efectos generales. Esto no es así. Los estrógenos en crema se absorben con gran facilidad a una vagina con una mucosa atrófica e inmadura⁶⁹. En efecto, la absorción inicial es rápida, y se alcanzan con facilidad concentraciones circulantes de estrógenos relativamente elevadas. Conforme la mucosa vaginal se queratiniza, la absorción disminuye⁷⁰. Esta disminución dura aproximadamente 3-4 meses, después de lo cual tiene lugar una absorción menor pero todavía importante⁷¹. Se puede lograr un tratamiento eficaz de la atrofia vaginal con una absorción mínima administrando 0,3 mg de estrógenos conjugados 2-3 veces a la semana^{72,73}. ***Pensamos que el tratamiento con una crema vaginal durante más de 6-12 meses requiere vigilancia endometrial.***

La cantidad de estradiol liberado en un comprimido de dosis baja o en un anillo no es suficiente para tratar los síntomas menopáusicos, pero mejora con eficacia la atrofia urogenital local y reduce las infecciones urinarias recurrentes. Esto se ha aceptado como un método para aliviar los síntomas vaginales atróficos en las mujeres con contraindicaciones para el tratamiento con estrógenos; sin embargo, se producen efectos sistémicos.

Estring es un anillo de silicona de 55 mm de diámetro que contiene 2 mg de estradiol, con una velocidad de liberación de 7,5 µg diarios⁷⁴. Estudios europeos han demostrado que puede conseguirse la maduración vaginal con este anillo colocado durante 3 meses, con escasa absorción sistémica^{75,76}. Los síntomas subjetivos relacionados con la atrofia vaginal se alivian con rapidez. No se observaron cambios

del espesor endometrial después de 1 año de tratamiento⁷⁷.

Vagifem es un comprimido que contiene 25 µg de estradiol, y la dosis inicial de un comprimido al día mitiga los síntomas atróficos en 2 semanas⁷⁸. Después de las 2 primeras semanas, la dosis de mantenimiento es de dos veces a la semana, y se ha comunicado en un estudio que el espesor endometrial no varía con respecto a la situación basal; sin embargo, este estudio sólo duró 6 meses⁷⁹. En un estudio de 2 meses de duración no se observaron indicios de estimulación endometrial; en otro se describía 1 caso de hemorragia vaginal con proliferación endometrial^{80,81}. Un comprimido de menor dosis (10 µg) también mejora la atrofia vaginal pero no es tan eficaz como la dosis mayor⁸².

La absorción sistémica de los estrógenos con el anillo o el comprimido de estradiol en dosis baja es mínima, sobre todo después de que la vagina logra la maduración inducida por los estrógenos (aproximadamente 3 meses). ¿Estaría este bajo nivel de absorción libre de riesgo de hiperplasia endometrial? El problema es que todos los estudios han sido demasiado cortos (todos de 1 año o menos, excepto un estudio de 2 años) para determinar la inocuidad endometrial a largo plazo. Aunque se produce absorción general, las concentraciones circulantes de estradiol con estos métodos de dosis baja siguen estando dentro del intervalo posmenopáusico normal^{74,79,83-86}. Como el pequeño incremento de las concentraciones circulantes de estradiol origina respuestas en tejidos efectores distantes (p. ej., aumento de la densidad ósea o mejoría del perfil lipídico^{87,88}), los médicos no pueden asegurar a las pacientes que estos métodos están totalmente exentos de actividad sistémica. ***Aunque la variación de las concentraciones sanguíneas es muy ligera, y por este motivo no es eficaz para el alivio de los síntomas vasomotores, pensamos que el tratamiento a largo plazo requiere vigilancia ecográfica del espesor endometrial con biopsia cuando esté indicada. Esta vigilancia ecográfica es preferible a complicar el tratamiento añadiendo un progestágeno. Recomendamos también ajustar la dosis y la pauta de tratamiento de cada paciente para conseguir una respuesta eficaz con una posología mínima. Si se considera este tratamiento en supervivientes a un cáncer de mama, el médico y la paciente deben aceptar un riesgo desconocido pequeño pero real.***

Administración vaginal de estrógenos: método de la dosis habitual

Un anillo vaginal que libera acetato de estradiol proporciona 50 µg o 100 µg de estradiol al día durante 3 meses^{89,90}. El acetato de estradiol es una prohormona que se hidroliza con rapidez a estradiol, lo que se refleja en concentraciones sanguíneas de estradiol semejantes a las obtenidas con los métodos oral y transdérmico. Las concentraciones sistémicas alcanzadas suprimen con eficacia los sofocos, y cabe esperar un efecto beneficioso en el hueso. Si hay útero, la protección endometrial requiere la adición de un progestágeno.

Implantes de estradiol

Se dispone de microesferas de estradiol en dosis de 25 mg, 50 mg y 75 mg para administración subcutánea dos veces al año. La microesfera de 25 mg proporciona concentraciones sanguíneas de 40-60 pg/ml, semejantes a las obtenidas con dosis orales habituales^{91,92}. Sin embargo, el efecto es acumulativo, y después de varios años las concentraciones son dos a tres veces mayores. Persisten concentraciones sanguíneas significativas de estradiol durante 2 años como máximo después del último implante. Pensamos que las microesferas de estradiol no son mejores que los tratamientos habituales. Recomendamos además vigilar las concentraciones sanguíneas de estradiol en las mujeres tratadas con microesferas, y deben evitarse valores superiores a 200 pg/ml (y preferiblemente 100 pg/ml) mediante intervalos más prolongados entre las inserciones.

Estrógenos percutáneos

El estradiol transdérmico también puede administrarse en forma de gel, emulsión o aerosol. El gel, disponible bajo varios nombres comerciales, se aplica mediante una bomba fija o a partir de un paquete de láminas de aluminio una vez al día en el brazo, en cualquier parte desde la muñeca hasta el hombro, o en el muslo, sin frotar ni masajear, y en lados alternos^{93,94}. La emulsión viene empaquetada en bolsas de aluminio; normalmente se aplican dos bolsas diarias, una en cada muslo, y se frota a conciencia. Existe un aerosol para uso transdérmico, cuya dosis habitual es una aplicación diaria en el antebrazo (si se requiere más de una dosis diaria, debe realizarse una segunda aplicación en una zona distinta a la primera)⁹⁵. Debe evitarse la aplicación simultánea de bronceador con filtro solar en el lugar donde se ha administrado el aerosol. Si la dosis se controla a partir de la concentración en sangre de estradiol, debe obtenerse la muestra de sangre de una zona en la que no se haya aplicado ningún parche transdérmico de estradiol durante unos días. Aunque no se han llevado a cabo estudios comparativos, es razonable esperar una farmacocinética parecida en todos los métodos transdérmicos. Al igual que con las microesferas, recomendamos vigilar las concentraciones sanguíneas de estradiol y mantenerlas por debajo de 100-200 pg/ml.

Control de la dosis de estrógenos con las concentraciones sanguíneas de estradiol

La vigilancia de la concentración sanguínea de estradiol en las mujeres posmenopáusicas que reciben tratamiento hormonal no es tan

sencilla como podría parecer. Hay dos dificultades fundamentales. En primer lugar, los análisis clínicos disponibles difieren considerablemente en cuanto a técnica y calidad (variaciones de laboratorios y anticuerpos). En segundo lugar, los distintos productos comerciales representan una colección diversa de compuestos estrogénicos, que varían desde estradiol a estrógenos equinos específicos. Aunque el organismo interconvierte los diversos estrógenos en estrona y estradiol, ¿es este proceso relativamente uniforme intra e interindividualmente? Por ejemplo, un análisis muy específico para el estradiol detectará concentraciones muy bajas de esta hormona en mujeres que reciban 0,625 mg de estrógenos equinos conjugados; sin embargo, la mayoría de los análisis clínicos detectará una concentración de 40-100 pg/ml en estas mujeres.

Consideramos que la determinación de las concentraciones sanguíneas de estradiol es muy útil en pacientes seleccionadas, como las que solicitan dosis cada vez mayores de estrógenos para el tratamiento de los síntomas, que en presencia de concentraciones sanguíneas muy elevadas de estradiol se pueden diagnosticar con seguridad como psicósomáticos. Aconsejamos además ajustar las dosis de estrógenos en las mujeres que no muestran una respuesta ósea positiva con el tratamiento, como se comenta en el capítulo 17. Lo que debe hacer cada médico es aprender qué concentración sanguínea de estradiol, determinada por el laboratorio local, se asocia a las dosis habituales de tratamiento hormonal (0,625 de estrógenos conjugados, 1 mg de estradiol, 50 µg de estradiol transdérmico) y usar siempre el mismo laboratorio. En nuestro laboratorio, este intervalo es de 40-100 pg/ml de estradiol cuando los estrógenos se reciben en la noche previa a la visita al consultorio (con la administración transdérmica deben obtenerse muestras de sangre el día previo a la colocación de un nuevo parche); el intervalo refleja la variación individual, incluida la variabilidad entre los valores máximo y mínimo. **Hay que recordar que, como la FSH está regulada por un factor distinto de los estrógenos (es decir, la inhibina), sus concentraciones no pueden utilizarse para controlar la dosis de estrógenos.** El tratamiento hormonal posmenopáusico produce sólo una disminución del 10-20 % de la FSH y la LH, y existe una gran variabilidad individual en las respuestas⁹⁶.

Los productos que contienen etinilestradiol no afectan a las concentraciones circulantes de estradiol. El etinilestradiol circula sin modificarse, y los anticuerpos en los inmunoanálisis para el estradiol no lo reconocen. Por este motivo, las mujeres que toman anticonceptivos orales tienen mediciones muy bajas de estradiol. Este problema en el uso posmenopáusico del etinilestradiol no es un inconveniente importante porque el etinilestradiol se metaboliza con lentitud y las concentraciones sanguíneas son relativamente estables con menos variación interindividual que con las otras formulaciones de estrógenos.

Pautas secuenciales y continuas de estrógenos-progestágenos

Al principio, el tratamiento hormonal posmenopáusico consistía únicamente en pautas secuenciales que eran un reflejo lógico de los patrones cíclicos de los estrógenos y la progesterona en un ciclo menstrual premenopáusico. Los estudios clínicos establecieron las dosis y las duraciones para la administración de progestágenos que protegerían con eficacia al endometrio de una proliferación incontrolada⁹⁷. Se produce una hemorragia por privación de progestágenos en el 80-90 % de las mujeres que reciben una pauta secuencial⁹⁸⁻¹⁰⁰, motivo por el cual el método combinado continuo evolucionó para mejorar el cumplimiento de las pacientes que resultaban afectadas por hemorragias y otros síntomas inducidos por los cambios hormonales cíclicos. La adición de una dosis diaria de un progestágeno a la administración diaria de estrógenos permitía reducir la dosis del progestágenos, proporcionaba protección eficaz contra la hiperplasia endometrial y causaba amenorrea en el primer año de tratamiento en el 80-90 % de las pacientes^{99,101-103}.

En el tratamiento secuencial, se administra estrógeno cada día y gestágenos para 2 semanas cada mes, utilizando las dosis *comparables* de los progestágenos siguientes^{100,101,104,105}:

5 mg de acetato de medroxiprogesterona, o

0,7 mg de noretindrona, o

1 mg de acetato de noretindrona, o

200 mg de progesterona micronizada.

En la pauta combinada continua, los progestágenos se combinan con estrógenos en las siguientes dosis *comparables*^{102,103,106}:

1,5 o 2,5 mg de acetato de medroxiprogesterona, o

0,35 mg de noretindrona, o

0,50 o 1,0 mg de acetato de noretindrona (dosis disponible de 0,1 mg), o

100 mg de progesterona micronizada, o

2 mg de drospirenona o

2 mg de dienogest.

Estas pautas hormonales se combinan con complementos diarios de calcio (500 mg con una comida) y vitamina D (1 000-2 000 UI/día).

Ha habido una disminución progresiva de la dosis utilizada para el tratamiento hormonal posmenopáusico. Durante muchos años, la dosis habitual de estrógenos era de 0,625 mg de estrógenos conjugados, 1-2 mg de estradiol micronizado, 1-2 mg de valerato de estradiol o dosis equivalentes de otros estrógenos, como 5 µg de etinilestradiol. En general, las dosis menores han resultado tan eficaces como estas dosis «habituales» y han brindado más opciones a los médicos y las pacientes. Los estrógenos conjugados en una dosis de 0,3 mg o 0,45 mg aumentan con eficacia la densidad ósea cuando se combinan con 1,5 mg de acetato de medroxiprogesterona, y una dosis de 0,5 mg de estradiol micronizado tiene efectos semejantes¹⁰⁷⁻¹¹⁰. Las combinaciones de 0,45 mg/1,5 mg y 0,3 mg/1,5 mg de estrógenos conjugados/acetato de medroxiprogesterona mejora la atrofia vaginal, reduce los sofocos y mejora los valores cuantificados de alteración sexual en un patrón que es cuantitativa y cualitativamente parecido a la combinación de 0,625 mg/2,5 mg con menos mastalgia^{111,112}. Estas combinaciones en dosis menores producen menos hemorragia intermenstrual y una tasa mayor de amenorrea acumulativa que las antiguas dosis habituales y mantienen los cambios favorables en el perfil lipídico^{113,114}. Con estas dosis inferiores de estrógenos conjugados, la combinación con gestágenos tiene un efecto aditivo; por consiguiente, cuando se emplean estas dosis menores de estrógenos sin gestágenos, el efecto en los sofocos no es tan intenso. En un estudio de dosis-respuesta, la dosis más eficaz de estradiol micronizado oral fue de 1 mg diario¹¹⁵. La combinación en dosis menores de etinilestradiol y acetato de noretindrona (2,5 µg/0,5 mg) es casi tan eficaz para tratar los sofocos como la combinación en dosis altas (5 µg/1 mg)¹¹⁶.

Téngase en cuenta nuestra preocupación de que con dosis menores habrá más mujeres que respondan insuficientemente, tal vez por una mayor velocidad de metabolismo y depuración (comentado en el cap. 17).

Se cree que dos metabolitos de la progesterona, la alopregnanolona y la pregnanolona, son responsables de su singular efecto sedante. Los tratamientos con progesterona micronizada se deben tomar a la hora de acostarse, y estas combinaciones de estrógenos y progesterona constituyen una buena opción para las mujeres con dificultad para dormir. Un estudio realizado en un laboratorio de sueño demostró una mejoría significativa de la cantidad y la calidad del sueño en las mujeres que empleaban una pauta secuencial de estrógenos y progesterona micronizada, en comparación con la ausencia de efecto en el grupo tratado con acetato de medroxiprogesterona¹¹⁷.

Efectos secundarios progestacionales

Muchas mujeres no toleran los progestágenos. Los efectos secundarios típicos consisten en mastalgia, meteorismo y depresión. Estas reacciones son factores importantes que dificultan el cumplimiento terapéutico. Sin embargo, en estudios controlados con placebo diseñados adecuadamente no se confirmaron efectos físicos o psicológicos adversos con el tratamiento a corto plazo con acetato de medroxiprogesterona, salvo molestias en las mamas¹¹⁸⁻¹²¹. Esto indica que los efectos secundarios de los progestágenos distintos de la mastalgia están relacionados con la duración del tratamiento o que sólo estudios con un gran número de mujeres detectarían el pequeño porcentaje con problemas (y ambas explicaciones son probablemente ciertas).

Las molestias mamarias asociadas al tratamiento hormonal posmenopáusico pueden atribuirse en gran medida a los gestágenos. En el ensayo aleatorizado PEPI, se observó mastalgia *sólo* en el 28,7 % de las mujeres tratadas con combinaciones de estrógenos y progestágenos que contenían acetato de medroxiprogesterona o progesterona¹²⁰. No se han realizado estudios de comparación para investigar si este síntoma se reduce al mínimo con progestágenos concretos. En nuestra experiencia, el cambio a un régimen con noretindrona o acetato de noretindrona ha sido beneficioso (pero esto podría reflejar una respuesta placebo o disminución de la intensidad con el tiempo).

¿Se puede administrar el gestágeno con menos frecuencia? Estamos seguros de nuestra posición, apoyada por datos clínicos, de que un programa combinado diario evita eficazmente la hiperplasia endometrial. Un tratamiento secuencial que incorpore la exposición a gestágenos durante un período inferior a 14 días tiene a la larga un mayor riesgo de hiperplasia endometrial^{122,123}. En un estudio finés, los tratamientos secuenciales en programas habituales utilizados durante al menos 5 años se asociaron a un mayor riesgo de cáncer endometrial¹²⁴. Así, los tratamientos secuenciales con gestágenos mensuales durante menos de 14 días o *incluso el tratamiento prolongado de programas recomendados* no se corresponden con la protección ofrecida por el método diario y continuo del tratamiento combinado con estrógenos y gestágenos.

La administración de acetato de medroxiprogesterona cada 3 meses se asoció, en un estudio, a menstruaciones más largas y más

abundantes, hemorragia no prevista y un incidencia del 1,5 % de hiperplasia al cabo de 1 año, mientras que en otro estudio la hemorragia global fue menor, pero la incidencia de hiperplasia se acercó al 4 %^{125,126}. En un estudio holandés de solo 12 semanas de duración se observó una hiperplasia endometrial simple al final de la fase con estrógenos sin oposición¹²⁷. En otro estudio más no se registró hiperplasia endometrial en 143 mujeres que recibieron tratamiento durante 2 años; no obstante, el progestágeno que se utilizó cada 3 meses se administró en dosis altas, 20 mg de acetato de medroxiprogesterona al día durante 14 días¹²⁸. En Finlandia, la adición de gestágenos a intervalos de 3 meses se asoció a un aumento sorprendente del riesgo de sufrir cáncer de endometrio cuando se recurría a este tratamiento durante muchos años¹²⁴. Un dato más impresionante es que el Scandinavian Long Cycle Study, un estudio clínico programado para durar 5 años, se dio por terminado después de 3 años a causa de una incidencia del 12,5 % de trastornos endometriales y un caso de cáncer de endometrio¹²⁹. Por lo tanto, si una paciente opta por esta pauta en ciclos prolongados, se requiere vigilancia endometrial. ***Desde nuestro punto de vista, es muy recomendable que las mujeres en tratamiento con estrógenos y que sólo se ven expuestas de manera intermitente a los gestágenos se sometan a una biopsia endometrial anual. Cualquier programa que difiera del tratamiento habitual no cuenta con pruebas de estudios clínicos sobre la duración suficiente y el número de pacientes y, por lo tanto, requiere un control periódico del endometrio. Incluso la duración prolongada de tratamientos secuenciales habituales está sujeta a un pequeño aumento del riesgo de sufrir cáncer endometrial y, por consiguiente, debe considerarse la realización de un control endometrial en las mujeres que siguen este método.***

Dosis orales equiparables estimadas

Progesterona	Comprimido de aceite de cacahuete oral 200 mg	
Derivados de 21 carbonos:	Acetato de medroxiprogesterona	5 mg
	Acetato de megestrol	5 mg
	Acetato de ciproterona	1 mg
	Didrogesterona	10 mg
	Acetato de clormadinona	5-10 mg
	Medrogestona	10 mg
	19-norpregnanos:	Trimegestona
Promegestona		0,5 mg
Nomegestrol		5 mg
Acetato de nomegestrol		3,75-5 mg
Demegestona		
	Nestorona (nonoral)	0,05-0,1 mg

Familia de la 19-nortestosterona:

Etilados:	Noretindrona	0,7-1 mg
	Acetato de noretindrona	1 mg
	Levonorgestrel	0,075 mg
	Desogestrel	0,15 mg
	Norgestimato	0,09 mg
	Gestodeno	0,20 mg
	Noretinodrel	
	Linestrenol	
	Diacetato de etinodiol	
No etilados:	Dienogest	2 mg
Derivados de espironolactona y no etilados:	Drospirenona	2 mg

Algunas pacientes son muy sensibles al acetato de medroxiprogesterona. Según nuestra experiencia, los síntomas de estas pacientes se suelen aliviar cambiando a noretindrona. En una pauta secuencial, la dosis de noretindrona es de 0,7 mg (disponible en el anticonceptivo oral minipíldora, solo con progestágeno; cada píldora contiene 0,35 mg de noretindrona). En la pauta combinada continua, la dosis de noretindrona es de 0,35 mg diarios. Se han comercializado productos que combinan estradiol y acetato de noretindrona.

La progesterona puede administrarse en un gel vaginal que libera dosis muy bajas que pueden proteger con eficacia el endometrio con bajas concentraciones sistémicas a causa de un efecto de primer paso en el útero¹³⁰. La administración de 90 mg cada 2 días produce cambios secretores en el endometrio¹³¹. Una aplicación del preparado comercial al 4 % dos veces a la semana protege el endometrio y se asocia a amenorrea en la mayoría de las pacientes. En una pauta secuencial, el preparado al 4 % debe aplicarse durante al menos 14 días de cada mes. No se dispone de estudios a largo plazo que confirmen la seguridad endometrial y los efectos metabólicos.

Las combinaciones transdérmicas de estrógenos-progestágenos incorporan acetato de noretindrona en una dosis diaria de 0,140 mg o 0,250 mg, o levonorgestrel en dosis diarias de 0,007 mg, 0,015 mg, 0,030 mg y 0,040 mg diarios, y, en una pauta secuencial, acetato de noretindrona, 0,250 mg, o levonorgestrel, 0,010 mg¹³²⁻¹³⁴.

Dispositivo intrauterino con progestágeno

El dispositivo intrauterino (DIU) anticonceptivo que libera levonorgestrel se ha reconfigurado en un modelo más pequeño (todavía no disponible) que libera 10 µg de levonorgestrel en 24 h; sin embargo, el DIU anticonceptivo más grande con levonorgestrel (Mirena) también se puede utilizar en mujeres posmenopáusicas¹³⁵⁻¹³⁹. La presencia intrauterina del progestágeno protege con eficacia al

endometrio de la hiperplasia y el cáncer¹⁴⁰. El lugar de acción local confiere protección endometrial y elude los efectos secundarios generales de los gestágenos; por ejemplo, no se atenúan los efectos favorables de los estrógenos en los lípidos¹⁴¹. Como sucede con las pautas combinadas continuas orales, hay hemorragia intermenstrual irregular en los 6 primeros meses, y después de 1 año, el 60-70 % de las mujeres tiene amenorrea. El dispositivo de levonorgestrel tiene la ventaja de que se puede usar durante 10 años. El DIU sin armazón también se ha diseñado para uso posmenopáusico, y libera 14 µg de levonorgestrel en 24 h^{142,143}. Estos métodos constituyen opciones terapéuticas que reducen al mínimo (si no eliminan totalmente) los efectos generales de los progestágenos. En el capítulo 25, se ofrece una exposición completa de las ventajas y los problemas.

Progestágenos para mujeres histerectomizadas

Hay algunas situaciones especiales que justifican el uso de una pauta combinada de estrógenos-progestágenos en mujeres histerectomizadas.

1. Como se han descrito adenocarcinomas en pacientes con endometriosis pélvica tratadas con estrógenos sin oposición¹⁴⁴⁻¹⁴⁹, se recomienda encarecidamente una pauta combinada de estrógenos-progestágenos en las pacientes con antecedentes de endometriosis. Además, hemos visto un caso de hidronefrosis secundaria a obstrucción ureteral causada por endometriosis (con atipia) en una mujer tratada con estrógenos sin oposición durante años después de histerectomía y salpingoovariectomía bilateral por endometriosis.
2. Las pacientes sometidas a procedimientos que pueden dejar endometrio residual (p. ej., histerectomía supracervical) deben recibir una combinación de estrógenos-progestágenos. El endometrio reactivo puede quedar secuestrado en pacientes sometidas a ablación endometrial^{150,151}, por lo que se recomienda tratamiento combinado con estrógenos-progestágenos en estas mujeres.
3. Se ha comunicado que las pacientes con adenocarcinoma de endometrio pueden recibir estrógenos sin temor a una recidiva (se comenta más adelante, en este capítulo), pero se recomienda la combinación de estrógenos-progestágenos en vista de la posible acción protectora del progestágeno. El tratamiento se puede iniciar inmediatamente en el postoperatorio.
4. La combinación de estrógenos-progestágenos tiene sentido en las pacientes tratadas previamente de tumores endometrioides del ovario¹⁵².

Volver al principio

Tratamiento con andrógenos

La cantidad total de testosterona producida después de la menopausia disminuye porque se reduce la cantidad de la fuente primaria, la conversión periférica de la androstenodiona. La concentración circulante posmenopáusica inicial de androstenodiona disminuye aproximadamente un 62 % con respecto al valor en la juventud¹⁵³. No obstante, el descenso menopáusico de las concentraciones circulantes de testosterona no es considerable, desde la ausencia de variación en muchas mujeres al 15 % como máximo en otras¹⁵³⁻¹⁵⁶. En un excelente estudio longitudinal australiano realizado desde 5 años antes de la menopausia a 7 años después de la misma, las concentraciones circulantes de testosterona no se modificaron¹⁵⁷. De hecho, a causa de la disminución de la globulina fijadora de las hormonas sexuales, este estudio australiano registró un incremento de los andrógenos libres. Sin embargo, la cantidad total de testosterona producida al día está algo disminuida como consecuencia de la reducción de la fuente primaria, la conversión periférica de androstenodiona. A causa de esta disminución, algunos autores han manifestado que el tratamiento con andrógenos está indicado en el período posmenopáusico.

Los posibles efectos beneficiosos del tratamiento con andrógenos son la mejoría del bienestar psicológico y el incremento del comportamiento motivado sexualmente. ***El trastorno de deseo sexual hipoactivo se define como una disminución de la actividad sexual suficiente como para causar malestar.*** Se han observado efectos favorables del tratamiento con andrógenos, con la administración de dosis relativamente elevadas¹⁵⁸. En un estudio controlado con placebo bien diseñado, dosis menores de andrógenos (pero todavía muy farmacológicas, 5 mg de metiltestosterona) apenas contribuyeron al comportamiento sexual real, si bien se pudo documentar un aumento de las fantasías sexuales y de la masturbación¹⁵⁹. El tratamiento transdérmico con testosterona de las mujeres mejoró la función sexual en comparación con un grupo placebo sólo con la dosis que aumentó las concentraciones circulantes de testosterona a alrededor de 100 ng/dl (el límite superior de la normalidad para las mujeres en edad de procrear es de 80 ng/dl en la mayoría de los laboratorios)¹⁶⁰.

Cualquier efecto beneficioso debe sopesarse con relación a los efectos adversos, en particular la virilización (acné, alopecia e hirsutismo)

y el efecto negativo en el perfil de colesterol y lipoproteínas. En un estudio a corto plazo en el que se comparó un producto con estrógenos y una dosis oral relativamente bajas de testosterona (1,25 mg de metiltestosterona) con estrógenos solos fue evidente un efecto negativo en el perfil lipídico en un plazo de 3 meses¹⁶¹. A lo largo de un período de 2 años, la administración de estrógenos (1,25 mg) combinados con 2,5 mg de metiltestosterona produjo un efecto adverso global significativo en el perfil de colesterol-lipoproteínas¹⁶². Además, el 30 % de las pacientes presentó acné y el 36 %, hirsutismo facial. Una dosis menor de esta combinación (0,625 mg de estrógenos esterificados y 1,25 mg de metiltestosterona) también redujo significativamente el colesterol HDL¹⁶³. El efecto adverso en el perfil lipídico es menor (e incluso podría evitarse) con la administración parenteral de testosterona¹⁶⁴. Evidentemente, se desconocen los efectos clínicos de estas anomalías metabólicas.

Hay que recordar también que los estrógenos no protegen el endometrio, por lo que sigue siendo necesario añadir un progestágeno. No se sabe con seguridad (y no se ha estudiado) qué grado de aromatización de la testosterona administrada aumenta el efecto de los estrógenos y si esto podría aumentar el riesgo de cáncer de mama o de endometrio. La adición de andrógenos no reduce la magnitud de la hemorragia intermenstrual que experimentan las mujeres con una pauta de combinación continua¹⁶⁵. Se ha descrito que la adición de testosterona a una pauta de tratamiento con estrógenos no tiene un efecto beneficioso adicional en el hueso ni en el alivio de los sofocos^{162,166}. Por otro lado, otros autores han demostrado un mayor aumento de la densidad ósea con una combinación de estrógenos-andrógenos que con estrógenos solos, si bien las concentraciones sanguíneas alcanzadas fueron superiores a las asociadas al tratamiento hormonal posmenopáusico convencional¹⁶⁴. En otro estudio, sólo una dosis muy farmacológica de metiltestosterona aumentó la densidad ósea conseguida con estrógenos solos¹⁶⁷. El mayor efecto en el hueso relacionado con el tratamiento con andrógenos podría ser indirecto, reflejando mayores concentraciones de estrógenos libres como consecuencia de una reducción de la globulina fijadora de las hormonas sexuales o de modificaciones de la masa muscular inducidas por los andrógenos.

No cabe duda de que cantidades farmacológicas de andrógenos pueden aumentar la libido, pero estas mismas dosis producen efectos no deseados¹⁶⁸. Además, pacientes tratadas con dosis altas de andrógenos a menudo son algo adictas a este tratamiento. Se pueden proporcionar pequeñas cantidades de complementos de andrógenos en situaciones en las que la paciente y el médico están convencidos de que la disminución de la libido no se puede atribuir a circunstancias psicosociales. En estos casos, hay que vigilar estrechamente el perfil lipídico. Cualquier respuesta clínica positiva bien puede ser un efecto placebo. **Nuestro método preferido es utilizar un producto de testosterona que se pueda ajustar midiendo la concentración sanguínea de testosterona total y manteniendo dicha concentración en el intervalo de 20-80 ng/dl.** Los productos disponibles en diversas partes del mundo consisten en undecanoato de testosterona (utilizado por vía oral), testosterona micronizada sublingual, inyecciones intramusculares, implantes subcutáneos y preparados transdérmicos¹⁶⁹. Por ejemplo, el gel transdérmico de testosterona comercializado para utilizarlo en varones (5 g/día) puede emplearse en una dosis inicial de aproximadamente 1 g/día. El undecanoato de testosterona produce concentraciones muy elevadas de esta hormona con gran variabilidad, por lo que no se recomienda¹⁷⁰. En muchos países se dispone de un parche transdérmico de testosterona para mujeres (se aplica dos veces a la semana), pero, desde nuestro punto de vista, seguirá siendo importante controlar la concentración sanguínea de testosterona.

Los estudios clínicos iniciales que concluyeron que los 300 µg de dosis transdérmica de testosterona eran eficaces para la disminución de la libido constaban de mujeres con menopausia quirúrgica (1 172 mujeres) o natural (549 mujeres) que también recibían tratamiento con estrógenos^{171,172}. En un estudio clínico aleatorizado y controlado con placebo de 1 año de duración, realizado con 814 mujeres con un trastorno hipoactivo del deseo sexual y sin tratamiento con estrógenos, procedentes de 65 centros de Estados Unidos, Canadá, Australia, Reino Unido y Suecia, se evaluó la influencia de la testosterona transdérmica que liberaba de 150 µg/día a 300 µg/día¹⁷³. La dosis más elevada de testosterona aumentó la sexualidad (incluido el deseo, la excitación, el orgasmo y el placer) en 1,4 episodios mensuales comparado con el placebo. Este aumento apareció ya en el segundo mes de tratamiento. La dosis menor no fue distinta del placebo. En el grupo que recibió la dosis más alta, el 30 % refirió efectos androgénicos no deseados (básicamente un aumento del vello facial). Además, una mujer del grupo que recibió la dosis menor y tres mujeres del grupo que recibieron la dosis más elevada presentaron un aumento de tamaño del clitoris (el aumento remitió en la mujer que recibió la dosis menor, pero no en las mujeres que recibieron dosis altas). La frecuencia de acné, alopecia y voz más profunda fueron iguales en todos los grupos. Es posible que con la mayor exposición a la dosis elevada fueran cada vez más las mujeres que sufrieran efectos androgénicos adversos. Se observaron 4 casos de cáncer de mama en los grupos sometidos a tratamiento y ninguno en el grupo tratado con placebo; sin embargo, uno se diagnosticó al cabo de sólo 4 meses de tratamiento, y en un caso se observó secreción sanguinolenta en el pezón antes del inicio del estudio.

En el Nurses' Health Study, el riesgo de cáncer de mama invasivo asociado a la administración combinada de estrógenos y testosterona fue de casi el doble¹⁷⁴. Este informe del Nurses' Health Study presenta las mismas complicaciones que otros informes sobre cáncer de mama de esta cohorte: las que reciben hormonas (en este caso, estrógeno y testosterona) difieren sustancialmente de las personas que no las reciben nunca. Esto requiere múltiples ajustes estadísticos, un proceso que además está influenciado por el número de casos implicados. El análisis se ve limitado por el número relativamente reducido de participantes; sólo se observaron 29 casos de cáncer de

mama entre las pacientes que recibían estrógenos y testosterona. No obstante, los resultados deben servir para aumentar la prudencia con respecto al uso de andrógenos después de la menopausia.

Si la testosterona afecta al tejido mamario, ¿lo hace directamente o sufre aromatización local para dar estrógeno? La mayoría de los estudios indican que la testosterona inhibe la proliferación *in vitro* de estirpes celulares de cáncer de mama, así como, *in vivo*, de marcadores de proliferación epitelial mamaria en animales y mujeres^{175,176}, lo que sugiere que la aromatización es muy importante. Los preparados de testosterona como las aplicaciones transdérmicas o los implantes conllevan el riesgo de aromatización del tejido objetivo, que quizás aumenta la concentración *local* de estrógeno hasta niveles elevados en el tejido mamario. Quizá un argumento contra esta posibilidad fuera el fracaso a la hora de demostrar cualquier aumento en la densidad mamaria asociado al tratamiento transdérmico con testosterona, incluso con la dosis más elevada¹⁷⁷. Sin embargo, la edad media de las mujeres del estudio era de 54,6 años, y en el tratamiento con estrógenos y gestágenos es muy habitual observar un aumento de la densidad mamaria en mujeres de más de 55 años. En las mujeres de menos de 55 años, es difícil hallar diferencias entre las personas que toman hormonas y las que no¹⁷⁸.

En el estudio clínico sobre testosterona transdérmica con mujeres que *no* recibían estrógenos, se constató una incidencia del 10,6 % de hemorragia vaginal en las mujeres que se habían sometido a histerectomía y que recibían la dosis más alta, en comparación con el 2,6 % del grupo placebo y el 2,7 % del grupo que recibía una dosis menor¹⁷³. ¿Se debía esto a la aromatización de la testosterona en el endometrio? En este estudio clínico no se observaron casos de hiperplasia o cáncer endometriales, aunque una mayor duración de la exposición podría tener de nuevo consecuencias no deseadas. Esta cuestión no puede resolverse sin disponer de datos a largo plazo. Además, se desconocen los efectos a largo plazo sobre el sistema cardiovascular.

La respuesta a la testosterona transdérmica en los estudios clínicos no se relacionó con las concentraciones basales de testosterona, y una mayor concentración durante el tratamiento no sirvió para predecir efectos secundarios androgénicos, lo cual no es sorprendente porque la determinación de testosterona libre y biodisponible está sujeta a una considerable imprecisión y variabilidad. Por esta razón, la concentración de testosterona no sirve para diagnosticar el trastorno hipoactivo del deseo sexual¹⁷⁹. Según los estudios clínicos sobre aplicación transdérmica, todas las concentraciones de testosterona se mantuvieron dentro del intervalo premenopáusico. Sin embargo, la concentración media de testosterona libre era relativamente elevada, de 6,8 pg/ml, aunque dentro del intervalo de referencia. Según los datos que aparecen en el apéndice complementario, sólo disponible *online*, la concentración media se hallaba en el extremo superior o de la edad de referencia o por encima. Además, debido a la variabilidad individual, se constataba un amplio intervalo en la concentración de testosterona, con un número considerable de valores elevados por encima de lo normal. ¿Para muchas mujeres éstas no son concentraciones fisiológicas! ¿No es cierto que el 30 % de las mujeres que recibieron la dosis elevada notificaron un aumento de los indicios de efectos androgénicos de un efecto farmacológico? No se sabe si es posible evitar consecuencias no deseadas mediante el control riguroso de la concentración sanguínea.

Hay pocas dudas acerca de que la administración de cantidades farmacológicas de testosterona pueda producir efectos favorables sobre la sexualidad, pero sigue siendo dudoso que mantener la concentración de testosterona dentro del intervalo fisiológico normal pueda tener algún efecto favorable en la salud. Algunas de las mujeres que reciben cantidades farmacológicas de testosterona presentan unos niveles circulantes muy elevados. El problema fundamental es que se desconocen las consecuencias a largo plazo de la cantidad farmacológica de testosterona; sin embargo, hay en marcha estudios clínicos sobre la inocuidad a largo plazo.

Si un médico y una paciente eligen recurrir al uso de complementos androgénicos, se aconseja seleccionar un tratamiento que pueda controlarse con determinaciones séricas de la testosterona total. Las elecciones son: parche transdérmico de testosterona, gel de testosterona de aplicación tópica (comercializado para uso masculino) y preparado compuesto e individualizado de testosterona. La pregunta que se nos plantea es la siguiente: ¿constituye un aumento moderado de 1 o 2 episodios mensuales un aumento suficiente frente a la pregunta sin respuesta sobre la inocuidad a largo plazo? Algunas mujeres dirían que sí, pero el médico tiene la obligación de evitar las dosis excesivas y de informar a la paciente con respecto a las preguntas no respondidas.

Volver al principio

Agonistas/antagonistas selectivos de los estrógenos (moduladores selectivos de los receptores estrogénicos)

El mayor conocimiento del mecanismo del receptor estrogénico (cap. 2) nos permite comprender cómo los agonistas/antagonistas mixtos de los estrógenos pueden ejercer acciones selectivas en tejidos efectores específicos. Se están desarrollando nuevos fármacos con el fin de aislar las acciones deseadas de los efectos secundarios no deseados. En efecto, con el tiempo se contará con nuevos productos con perfiles de agonistas/antagonistas progresivamente mejores, que sirvan para obtener fármacos cada vez más fáciles de usar.

Raloxifeno

El raloxifeno no ejerce efectos proliferativos sobre el endometrio, pero produce una respuesta favorable en el hueso y los lípidos¹⁸⁰⁻¹⁸³. El estudio MORE (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation) sobre la administración de raloxifeno a mujeres osteoporóticas comunicó resultados de 8 años de seguimiento^{184,185}. En las mujeres con puntuaciones T bajas, se observó aproximadamente una reducción del 50 % de las fracturas vertebrales con el tratamiento con raloxifeno, y de alrededor del 35 % con respecto a fracturas vertebrales anteriores. Sin embargo, **no se han observado indicios de reducción de las fracturas de cadera o muñeca**. El principal efecto secundario fue un incremento de tres veces de las tromboembolias venosas. El raloxifeno (y el tamoxifeno) comparten con los estrógenos un mayor riesgo de tromboembolia venosa¹⁸⁶. La magnitud del riesgo es semejante con los tres fármacos, y casi todos los casos se producen en los años primero o segundo de exposición. Algunas pacientes experimentan sofocos con raloxifeno. El tratamiento con este fármaco en el estudio MORE no tuvo un efecto positivo ni negativo en la cognición¹⁸⁷.

En las mujeres que recibían raloxifeno en el ensayo MORE, se constató una reducción aproximada del 80 % en la incidencia de cáncer de mama positivo para receptores de estrógenos. El estudio CORE, el estudio Continuing Outcomes Relevant to Evista, fue diseñado para determinar la influencia de otros 4 años de raloxifeno (60 mg/día), empezando durante el cuarto año del ensayo MORE¹⁸⁸. De las 7 705 participantes inicialmente asignadas aleatoriamente en el ensayo MORE, 3 150 mujeres eligieron continuar con el tratamiento con raloxifeno (2 236 completaron el ensayo CORE) y 1 703 prosiguieron con el placebo (1 106 completaron el estudio). Durante el estudio CORE de 4 años, el tratamiento con raloxifeno se asoció a una reducción del 66 % (CRI = 0,34; IC = 0,18-0,66) de la incidencia de cáncer de mama invasivo con receptores estrogénicos en el grupo tratado. No se observó diferencia alguna con respecto a los tumores sin receptores estrogénicos. A lo largo de todo el período de 8 años, la reducción en la incidencia de cáncer con receptores estrogénicos alcanzó el 76 %. En el período de 8 años, no se observó diferencia alguna en el número de defunciones en los dos grupos.

En el estudio clínico Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) participaron 19 747 mujeres con riesgo elevado de sufrir cáncer de mama que fueron asignadas aleatoriamente para recibir un tratamiento con raloxifeno, 60 mg diarios, o con tamoxifeno, 20 mg diarios, en más de 500 centros de Estados Unidos, Canadá y Puerto Rico¹⁸⁹. Tras un período de tratamiento medio de casi 4 años, el número de tumores malignos de mama invasivos era idéntico en los dos grupos de mujeres. Se calculó que estos resultados equivalían aproximadamente a una reducción del 50 % (a partir de los resultados anteriores del estudio de prevención con tamoxifeno)^{190,191}, pero sin el grupo de placebo era imposible realizar una evaluación precisa. Así, parece que el raloxifeno consigue la misma reducción que el tamoxifeno en el cáncer de mama invasivo con un aumento menor de la trombosis venosa y quizá sin aumento de las cataratas y el cáncer de cuello uterino. Las fracturas, así como los ictus y los infartos de miocardio, aparecían con la misma incidencia en los dos grupos. Se afirmó que la «calidad de vida» era la misma para ambos fármacos.

Se ha demostrado que el tamoxifeno reduce la incidencia tanto de carcinoma lobulillar *in situ* como de carcinoma ductal *in situ*^{190,191}. En el informe de seguimiento de 7 años de duración del estudio de prevención con tamoxifeno, el riesgo de cáncer de mama era de 0,57 (IC = 0,46-0,79), una reducción del 43 %, no del 50 % como se mencionaba en los resultados anteriores, y el riesgo de enfermedad *in situ* era de 0,63 (IC = 0,45-0,89), una reducción del 37 %¹⁹⁰. El raloxifeno no sólo no produjo una reducción de las neoplasias malignas *in situ*, sino que el número de mujeres tratadas con raloxifeno del estudio STAR era mayor. Si es cierto que el raloxifeno evita el cáncer de mama, debe producirse una reducción de la enfermedad *in situ*. Quizá con un seguimiento más prolongado dejaría de apreciarse alguna diferencia entre los dos grupos de tratamiento.

En un estudio aleatorizado de 2 años de duración realizado en monos, el raloxifeno no protegió contra la aterosclerosis coronaria a pesar de modificaciones en los lípidos circulantes similares a las conseguidas en las mujeres¹⁹². El estudio Raloxifene Use for the Heart (RUTH) incluyó a más de 10 000 mujeres de 26 países, tanto con un riesgo elevado de sufrir infarto de miocardio como de sufrir una cardiopatía coronaria^{193,194}. Las participantes fueron asignadas aleatoriamente al grupo tratado con placebo o con raloxifeno, 60 mg diarios, y sometidas a seguimiento durante un período de 7 años. No se observó efecto alguno del tratamiento con raloxifeno sobre la presencia de cardiopatía coronaria; no obstante, tuvo lugar un ligero aumento de la mortalidad por ictus. Los resultados del ensayo RUTH no son sorprendentes. La influencia favorable conocida del raloxifeno en el perfil de colesterol y lípidos no era lo suficientemente consistente como para evitar episodios coronarios.

Puesto que la Women's Health Initiative y el Nurses' Health Study comunicaron una reducción de los episodios coronarios asociados al tratamiento con estrógenos administrado a mujeres posmenopáusicas jóvenes, el ensayo RUTH llevó a cabo un análisis de la influencia del raloxifeno en función de la edad de las mujeres al inicio del estudio así como subgrupos como la toma de medicamentos, entre ellos las estatinas¹⁹⁴. En general, el raloxifeno no aumentó ni disminuyó los episodios coronarios en ninguno de los grupos tratados. La única categoría en la que se demostró una diferencia significativa, una reducción del 40 % en los episodios coronarios, fue la de las mujeres de menos de 60 años. A pesar de la reducción estadísticamente significativa en los episodios coronarios en mujeres de menos de 60 años, no había relación alguna en ningún subgrupo según los años transcurridos desde la menopausia, ni tan siquiera en el grupo con menos de 10

años desde la menopausia. Las mujeres con menos de 60 años constituían un grupo en el que había transcurrido un promedio de 9,9 años desde la menopausia, comparado con los 19,4 años del conjunto de la población general en estudio. La observación de un efecto positivo del raloxifeno en el grupo de mujeres más jóvenes del ensayo RUTH no cuadra con la imposibilidad de hallar alguna relación con los años transcurridos desde la menopausia. De las 10 101 mujeres, sólo había 360 a 460 mujeres (14-18 %) en cada uno de los grupos de pacientes con menos de 60 años, y sólo 134 mujeres de menos de 60 años sufrieron un episodio coronario. Sólo en un subgrupo se demostró una conclusión estadísticamente distinta de las observaciones generales, de los 51 subgrupos analizados. La decisión de administrar raloxifeno no debe estar influenciada por sus efectos sobre el sistema cardiovascular. Se trata de una decisión relacionada con los huesos y las mamas.

Desde nuestro punto de vista, el raloxifeno es una opción para la prevención de las fracturas de columna relacionadas con la osteoporosis, sobre todo en las pacientes reticentes al tratamiento hormonal o en aquellas que quieren combinar la protección ósea con una reducción del riesgo de cáncer de mama. No obstante, la recomendación es realizar una evaluación periódica de la densidad ósea en la cadera, y en caso de disminución de la masa ósea, tanto el médico como la paciente deben considerar otra opción terapéutica.

Arzoxifeno

El arzoxifeno es un agonista-antagonista estrogénico similar al raloxifeno, estudiado en un principio para el tratamiento del cáncer de mama. Los estudios preclínicos indicaron que el arzoxifeno es un agonista estrogénico en el hueso y sobre los lípidos, pero un antagonista estrogénico en el tejido endometrial y mamario. Por lo tanto, el arzoxifeno puede ser tan efectivo como el tamoxifeno, pero carecer del riesgo de estimulación endometrial y quizá del de trombosis venosa.

Un ensayo clínico en fase III que comparaba el arzoxifeno y el tamoxifeno en el tratamiento del cáncer de mama local avanzado o de tumores metastásicos fue decepcionante¹⁹⁵. El estudio clínico finalizó cuando quedó claro que los resultados con arzoxifeno eran inferiores al tamoxifeno. Otros dos componentes de esta familia de fármacos, el droloxifeno y el yodoxifeno, tampoco produjeron resultados superiores al tamoxifeno en el tratamiento del cáncer de mama. Por esta razón, se desvió la atención hacia otras utilidades de estas sustancias.

Un estudio clínico aleatorizado, de 2 años de duración, comparó la respuesta a la densidad ósea en 331 mujeres posmenopáusicas tratadas con arzoxifeno, 20 mg/día, o con placebo¹⁹⁶. La densidad ósea fue ligeramente mayor en la columna y la cadera en el grupo tratado comparado con el placebo. No había indicios de estimulación endometrial en el grupo tratado, ni en las muestras de biopsia ni en la determinación del grosor endometrial mediante ecografía transvaginal. Tres pacientes del grupo que recibió placebo y ninguna del grupo tratado sufrieron cáncer de mama. Sin embargo, los resultados iniciales de un ensayo en fase III con una duración prevista de 5 años llevado a cabo con 9 354 mujeres posmenopáusicas indicaban un aumento de los episodios de tromboembolia venosa, alteraciones endometriales y sofocos, y ausencia de disminución de las fracturas no vertebrales en el grupo sometido a tratamiento¹⁹⁷. El efecto global se consideró insuficiente como para hablar de margen competitivo, y se finalizó el programa de prevención y tratamiento de la osteoporosis.

Ospemifeno

El ospemifeno, otro agonista-antagonista estrogénico, es igual de eficaz que el raloxifeno, en una dosis de 90 mg/día, en la inhibición del recambio óseo y a la hora de evitar la estimulación endometrial y mamaria¹⁹⁸. No obstante, en principio se elaboró en una dosis de 60 mg/día administrados por vía oral para el tratamiento de la atrofia vulvar y vaginal, localizaciones donde el ospemifeno ejerce una influencia estrogénica significativa¹⁹⁹. No hay efecto alguno en los síntomas vasomotores. En estudios preclínicos, el ospemifeno inhibió la aparición de cáncer de mama en el modelo murino inducido por fármacos.

Fármacos en desarrollo

Varios agonistas/antagonistas selectivos estrogénicos que en un primer momento se probaron para el tratamiento del cáncer de mama tienen posibilidades en la prevención y el tratamiento de la osteoporosis. Una posibilidad es el droloxifeno. Otros componentes de esta familia que pueden ser de utilidad son el lasofoxifeno y el ormeloxifeno. Los estudios preclínicos han indicado la posibilidad de una mayor eficacia y potencia de los efectos óseos, pero su uso clínico dependerá de los resultados de los estudios clínicos.

Los resultados de un estudio aleatorizado, internacional y de 5 años de duración, realizado con lasofoxifeno administrado a mujeres posmenopáusicas con osteoporosis indicó una reducción tanto de las fracturas vertebrales como de las no vertebrales con una dosis de 0,5 mg diarios²⁰⁰. No obstante, la reducción de las fracturas no vertebrales no fue elevada y ésta tuvo lugar en el antebrazo y la muñeca; no se observó reducción significativa alguna de las fracturas de cadera. Se constató una disminución considerable del riesgo de cáncer de mama con receptores estrogénicos, una reducción moderada en la incidencia de cardiopatía coronaria e ictus y ausencia de efectos

adversos sobre el endometrio. El tratamiento se asoció a un aumento doble en la incidencia de trombosis venosa, sofocos y calambres en las piernas. No se observó una clara superioridad sobre otras opciones terapéuticas.

Es conveniente tener en cuenta dos cosas importantes a medida que aparecen nuevos datos en este proceso lento y caro:

1. Los estudios clínicos comparativos en fase III son básicos. Los estudios preclínicos indican potencial, pero sólo las comparaciones cara a cara dicen si un fármaco nuevo es algo mejor de lo que ya se tenía. La comparación entre estos fármacos agonistas-antagonistas y el tamoxifeno es un buen ejemplo. No puede constatarse la superioridad esperada de los nuevos fármacos. Además, los nuevos fármacos tienen que actuar mejor que los inhibidores de la aromatasas. También es necesario comparar los datos para determinar si uno de los nuevos fármacos es superior a la hora de evitar los sofocos y la trombosis venosa.

2. Se requieren datos de fracturas tanto para la cadera como para la columna. Estos fármacos difieren en cuanto a potencia determinada mediante la densidad ósea y marcadores bioquímicos del metabolismo óseo. Por lo tanto, una mayor potencia da ciertas esperanzas de que uno de estos nuevos fármacos llegará a superar el inconveniente importante del tratamiento con raloxifeno: una ausencia de efecto en la prevención de fracturas de cadera.

Bazedoxifeno

El bazedoxifeno pertenece a la familia de fármacos agonistas-antagonistas de los estrógenos. Tiene efectos favorables sobre el hueso y los lípidos, pero no afecta al endometrio ni al tejido mamario^{201,202}. El bazedoxifeno en una dosis de 20 mg diarios disminuyó el riesgo de todas las fracturas clínicas en un estudio clínico aleatorizado, con una potencia comparable a otras sustancias antirresortivas en mujeres posmenopáusicas con riesgo elevado de sufrir fracturas^{203,204}. En un subgrupo de mujeres con mayor riesgo de fracturas, el bazedoxifeno redujo el riesgo de sufrir fracturas no vertebrales (reducción del 50 % con 20 mg), comparado *tanto* con el raloxifeno *como* con el placebo. El único efecto adverso que difería con el tratamiento fue un aumento de la trombosis venosa con el tratamiento comparado con el placebo; no se constataba efecto positivo ni adverso alguno sobre la incidencia de cardiopatía coronaria o de ictus. El tratamiento de 2 años de duración no tuvo efecto alguno sobre la densidad mamaria de la mamografía²⁰⁵. Los resultados de este estudio indican que el efecto del bazedoxifeno sobre el hueso debe ser comparable al de los estrógenos y los bifosfonatos.

No debe ignorarse la reducción de fracturas no vertebrales con bazedoxifeno comparado con el raloxifeno. Durante algún tiempo, se ha sabido que incluso con un seguimiento de 8 años, el raloxifeno carece de efecto sobre el riesgo de sufrir fracturas de cadera. Esto se debe probablemente a que el raloxifeno es menos potente, y así la cadera con una mezcla de hueso cortical y trabecular es más resistente a los efectos del raloxifeno, en comparación con la columna vertebral que está compuesta por hueso trabecular sensible. La asociación de bazedoxifeno y estrógeno recibe el nombre de TSEC (complejo estrogénico de tejido específico). La idea es conseguir los efectos favorables del estrógeno (el bazedoxifeno por sí solo tiene poca influencia sobre los sofocos), proteger el endometrio y posiblemente la glándula mamaria, y potenciar algunas acciones del estrógeno, como una reducción de las fracturas²⁰⁶. El bazedoxifeno combinado con estrógenos conjugados suprime de manera eficaz los sofocos, mejora la atrofia vaginal y los lípidos, evita la disminución de la masa ósea y no causa mastalgia²⁰⁷⁻²⁰⁹. La combinación de 20 mg de bazedoxifeno con estrógenos conjugados previene la hiperplasia endometrial y causa una incidencia elevada de amenorrea^{210,211}. Este modo de enfocar la hormonoterapia puede eliminar la necesidad de sustancias progestágenas.

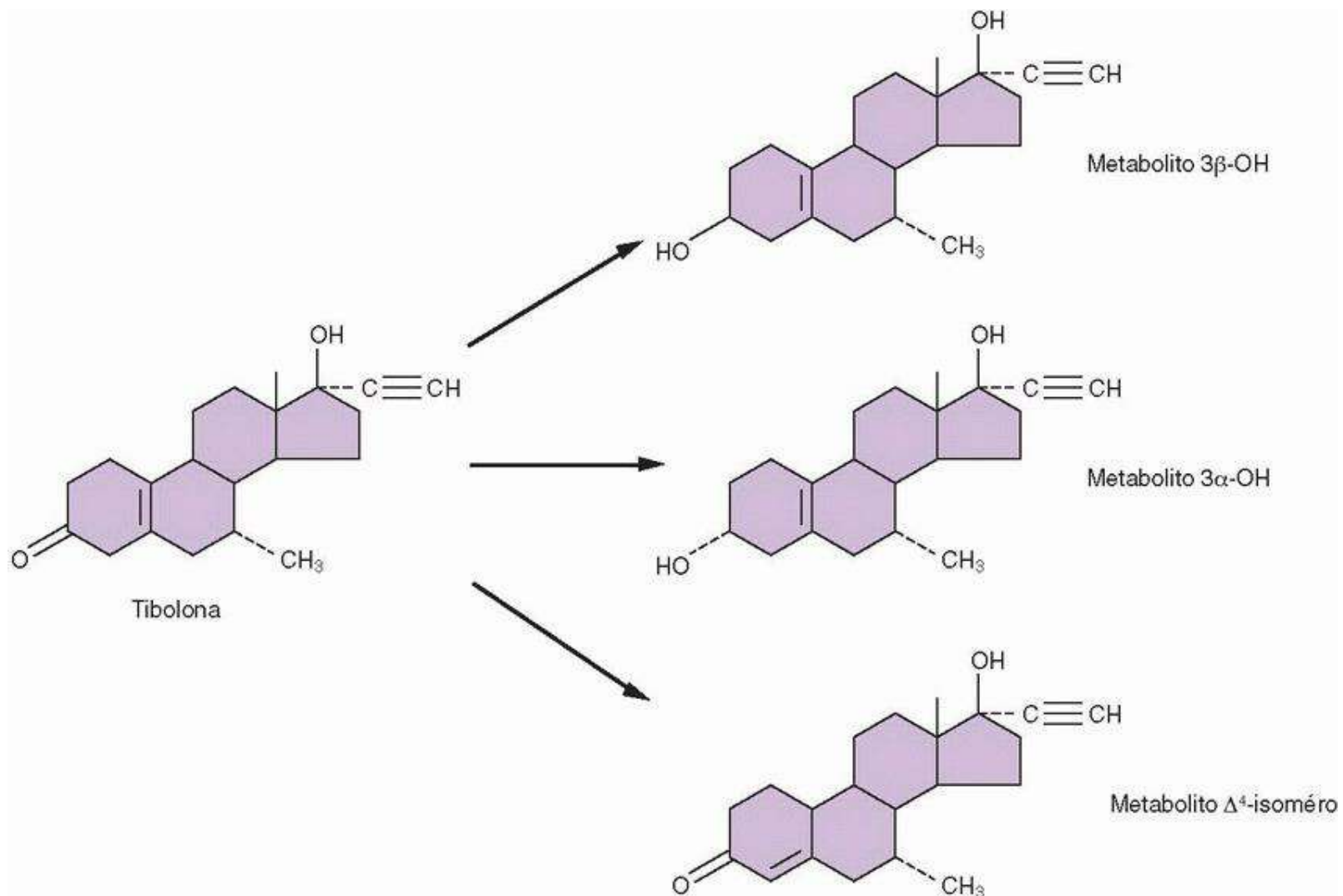
Volver al principio

Tibolona

La tibolona se ha comercializado para el tratamiento hormonal posmenopáusico en muchos países de todo el mundo, pero no en Estados Unidos. Se introdujo por primera vez en los Países Bajos, el país que albergó a su productor Organon (ahora Schering-Plough), que inició investigaciones sobre este producto en la década de 1960. Aunque la tibolona se desarrolló específicamente como fármaco para el tratamiento de la osteoporosis, su rendimiento clínico motivó con rapidez su aprobación para el tratamiento de los síntomas menopáusicos y la prevención de la osteoporosis. Varios químicos y médicos han intentado relacionar este fármaco con un acrónimo popular. En nuestra opinión, esto es innecesario y aumentaría la confusión generada por numerosos nombres comerciales. Tibolona, el nombre genérico, es una buena denominación que está arraigada en la historia y merece retenerse. Dado su metabolismo singular, la tibolona puede ejercer diferentes actividades hormonales en distintos lugares. Esta característica específica es precisamente lo que dificulta la comprensión del fármaco.

Características químicas de la tibolona

La tibolona está relacionada estructuralmente con los progestágenos de 19-nortestosterona que se emplean clínicamente en anticonceptivos orales; no obstante, su actividad depende de su metabolismo. Tibolona (7- α ,17- α -17-hidroxi-7-metil-19-norpregn-5{10}-en-20-in-3-ona) se metaboliza en los primates humanos y no humanos en tres metabolitos biológicamente activos: el metabolito 3 α -hidroxi (3 α -OH) y el metabolito 3 β -hidroxi (3 β -OH) poseen propiedades agonistas de los estrógenos, mientras que el δ -4 cetoisómero ejerce efectos progestacionales y androgénicos^{212,213}. Aunque la propia tibolona se une al receptor estrogénico, la actividad *in vivo* de los metabolitos 3-hidroxi es 100 veces mayor, con mayor afinidad por el receptor estrogénico α que por el receptor estrogénico β ²¹³. La pérdida del grupo hidroxilo en la posición 3 del anillo A elimina la actividad estrogénica en el isómero δ -4. Este isómero ejerce sus efectos androgénicos primordialmente en el hígado y el cerebro.



Herramientas de imágenes

La conversión de tibolona en metabolitos tiene lugar sobre todo en el hígado y el intestino. El metabolismo del compuesto original es rápido y prácticamente casi total, lo que genera principalmente los metabolitos 3 α -OH y 3 β -OH en la circulación; la concentración del metabolito 3 α -OH es tres veces mayor que la del metabolito 3 β -OH^{214,215}. La tibolona y el isómero δ -4 pueden detectarse sólo en concentraciones máximas 2 h después de la ingestión, e incluso entonces las concentraciones son muy bajas, en el límite de la detección. La semivida de los metabolitos que predominan en la circulación (3 α -OH y 3 β -OH) es aproximadamente de 7 h a 8 h, y se alcanza un estado de equilibrio el día 5¹⁵⁷. Los alimentos no afectan al metabolismo, y la tibolona se puede tomar a cualquier hora del día²¹⁶. La insuficiencia renal no afecta a la farmacocinética de la tibolona. Hay un efecto muy débil de los metabolitos en las enzimas del citocromo P450, y no cabe esperar interacciones con fármacos administrados simultáneamente²¹⁵. Tras el metabolismo inicial de la tibolona, los productos se sulfatan con rapidez, y más del 75 % de los metabolitos circula como sulfatos para ser activado por sulfatasas tisulares²¹⁵.

La tibolona está disponible en dos dosis, 1,25 mg y 2,5 mg, administradas habitualmente a diario. Existe una variabilidad intra e interindividual considerable (aproximadamente del 30-40 %), pero las dosis de 1,25 mg y 2,5 mg tienen la misma bioequivalencia, según lo indicado por las concentraciones máximas y las áreas bajo la curva de los metabolitos 3 α -OH y 3 β -OH²¹⁶. Sin embargo, hay diferencias

en las respuestas clínicas, que influyen en la elección de la dosis.

El metabolismo de tibolona no está limitado al hígado y el intestino. El metabolismo en tejidos locales específicos explica efectos importantes. Por ejemplo, el isómero δ -4 se produce primordialmente en el endometrio, se une al receptor de progesterona y protege el endometrio de los efectos agonistas de los dos metabolitos estrogénicos²¹⁷⁻²²⁰.

Efecto de la tibolona en los síntomas menopáusicos

Los síntomas menopáusicos constituyen la principal motivación para que las mujeres utilicen tratamiento hormonal posmenopáusico. La tibolona debe funcionar bien en esta categoría para ser una opción atractiva para los médicos y las pacientes. Estudios clínicos han establecido sin ninguna duda que este fármaco tiene un efecto beneficioso estrogénico en los sofocos y la sequedad vaginal. Estudios apropiados ha documentado que la tibolona en una dosis diaria de 2,5 mg es tan eficaz como las pautas hormonales posmenopáusicas habituales para aliviar los sofocos²²¹⁻²²⁷. La dosis de 1,25 mg tarda más tiempo en ser eficaz, y también se asocia a una mayor incidencia de rubefacción persistente²²⁸. Además, la tibolona combate con eficacia el efecto secundario de los sofocos relacionados con el tratamiento con agonistas de la gonadolibarina (GnRH)²²⁹. Por fortuna, el tratamiento con tibolona tiene un efecto estrogénico en la vagina. La tibolona (2,5 mg/día) alivia la sequedad vaginal y la dispareunia, y en la mayoría de los estudios ha resultado tan eficaz como el tratamiento estrogénico^{223-227,230-233}.

Se puede encontrar una ventaja indudable de la tibolona en estudios que han investigado la sexualidad. En estudios aleatorizados y prospectivos de comparación de la tibolona con el tratamiento con estrógenos o estrógenos-progestágenos, la tibolona consiguió una respuesta sexual mejor^{224,227,234-237}. También se ha descrito un aumento de la libido en estudios que han comparado tibolona con placebo^{233,238}, y la respuesta ha sido mayor que con el tratamiento con estrógenos, comparable a la asociada al tratamiento con andrógenos²³⁹. El efecto global ha incluido un incremento del interés y el rendimiento sexuales, en concreto fantasías, excitación y orgasmo.

Hay dos mecanismos posibles para el efecto de la tibolona en la sexualidad: un efecto androgénico directo del isómero δ -4 y un incremento de la concentración circulante de testosterona libre. La tibolona modifica considerablemente las concentraciones circulantes de globulina fijadora de las hormonas sexuales (disminución de alrededor de un 50%)^{233,240}. No cabe duda que esto se debe al isómero δ -4 y a un efecto androgénico en el hígado. Por consiguiente, el tratamiento con este fármaco produce una disminución de la concentración de testosterona total (unida y no unida), pero un incremento considerable de la cantidad de testosterona libre no unida. Este perfil hormonal contrasta llamativamente con el del tratamiento con estrógenos, el cual aumenta las concentraciones de globulina fijadora de las hormonas sexuales y disminuye las de testosterona total y testosterona libre. Sin embargo, con tibolona, no se han descrito los efectos secundarios de los andrógenos, como acné e hirsutismo.

Cuando se compararon con un grupo equiparable mujeres que habían recibido tibolona durante 10 años, las mujeres tratadas se encontraban menos torpes, estaban menos ansiosas en respuesta a un estrés leve y mostraron mejor memoria para los datos, si bien no había diferencias en la memoria para los acontecimientos, y peor rendimiento en la atención mantenida y la planificación²⁴¹. En general, la tibolona ejerce un efecto positivo en el estado de ánimo de carácter moderado^{240,242}. Sin embargo, éste es un campo en el que no resulta fácil conseguir efectos constantes, un problema a menudo originado por las diferencias en los instrumentos de medición y las definiciones. El estudio de la cognición es difícil por la necesidad de equiparar grupos tratados y de control en cuanto a inteligencia, edad, profesión, estudios y estado mental (p. ej, depresión). A causa de estas dificultades, la bibliografía sobre los efectos del tratamiento hormonal en la cognición ofrece una imagen contradictoria. Esto se complica aún más por la sensibilidad e idoneidad de los instrumentos de evaluación empleados. Se trata de un campo que requiere normalización y nuevas estrategias de investigación, no sólo para la tibolona, sino para todos los tratamientos farmacológicos que afectan al sistema nervioso central.

Efecto de la tibolona en el aparato cardiovascular

En concordancia con informes de los efectos de la tibolona sobre el colesterol HDL de mujeres posmenopáusicas, monas tratadas con este fármaco tuvieron cifras mucho menores de colesterol HDL que monas de control^{243,244}. Aunque el tratamiento con tibolona produjo menores concentraciones circulantes de colesterol HDL, el grado de aterosclerosis coronaria no fue significativamente diferente del grupo de control. Se observaron resultados parecidos en las arterias carótidas²⁴⁴. Esta observación dio pie a la cuestión de si las reducciones del colesterol HDL observadas en los animales tratados con tibolona se asociaban a disminuciones fisiológicamente significativas de la función de dicho colesterol. El colesterol HDL desempeña una función fundamental en el transporte inverso de colesterol, el mecanismo por el cual el colesterol celular (es decir, el colesterol de la pared arterial) puede volver al hígado a través del plasma para excretarse²⁴⁵. Además, la capacidad de salida del colesterol predice la intensidad y el grado de enfermedad coronaria en seres humanos²⁴⁶. Monas posmenopáusicas tratadas con tibolona no experimentaron reducción de la salida de colesterol²⁴⁷. Esta

disociación entre las reducciones de las concentraciones circulantes de colesterol HDL y la falta de variación de la función de dicho colesterol subraya la probabilidad de que esto puede explicar en gran parte el hecho de que la aterosclerosis coronaria no estuviese aumentada en el modelo de mono.

Estudios clínicos a corto plazo han documentado en todo momento que el tratamiento con tibolona (2,5 mg/día) reduce en un 20 % las concentraciones de colesterol HDL en las mujeres; sin embargo, disminuyen también el colesterol total (un 10 %) y los triglicéridos (un 20 %), mientras que el colesterol LDL aumenta ligeramente o no varía^{235,248-254}. En las mujeres, por lo tanto, la tibolona no aumenta el colesterol LDL, y la reducción del colesterol HDL es menor que en las monas. Además, la tibolona reduce la oxidación del colesterol LDL y no favorece el colesterol LDL de partículas pequeñas y densas (que es más aterógeno); ambos cambios serían beneficiosos²⁵⁴. Los posibles efectos perjudiciales asociados a las reducciones del colesterol HDL se compensan adicionalmente con las reducciones, relacionadas con la tibolona, de la endotelina y la lipoproteína(a), efectos antiisquémicos detectados en las mujeres con angina de pecho, y con la mejoría de la insulina^{253,255-258}. En estudios a más largo plazo, las concentraciones de colesterol HDL no retornaron a los valores basales después de 2 años de tratamiento, pero sí lo hicieron al cabo de 3 años^{253,259-261}. Y otros estudios han revelado que la disminución del colesterol HDL es estadísticamente insignificante^{262,263}.

El reconocimiento de que la disminución del colesterol HDL es potencialmente perjudicial se basa en las funciones importantes de dicho colesterol en la mediación del movimiento del colesterol desde las células cargadas de lípidos y la inhibición de la oxidación del colesterol LDL. No obstante, los resultados experimentales en el modelo de mono indican que las reducciones de las concentraciones de colesterol HDL no se acompañan directamente de disminuciones de las funciones importantes de este colesterol. Al menos una razón de esta falta de relación directa es la compleja naturaleza de las lipoproteínas del colesterol HDL, un conjunto heterogéneo de partículas que difieren en sus actividades²⁶⁴. La modificación global de las concentraciones de colesterol HDL no refleja variaciones específicas en las partículas que dan como resultado una actividad biológica variable. A semejanza de los resultados en el modelo de mono, un estudio aleatorizado de mujeres demostró que las disminuciones significativas de las concentraciones de colesterol HDL (promedio del 27 %) causadas por la tibolona (2,5 mg/día) obedecían a una reducción de una subclase de partículas de colesterol HDL, en tanto que no se alteraron las mediciones de las funciones antiaterógenas del colesterol HDL (transporte inverso de colesterol e inhibición de la oxidación del colesterol LDL)²⁵⁸. El estudio estuvo limitado por la breve duración del tratamiento (12 semanas); sin embargo, los resultados coinciden con los obtenidos en el experimento con monos de dos años de duración. Estos resultados en seres humanos fueron confirmados y reforzados por un estudio de 68 mujeres posmenopáusicas aleatorizadas para recibir diariamente durante 3 meses 2,5 mg de tibolona o placebo²⁶⁵. Las variaciones del colesterol HDL se asociaron a un incremento de la actividad de las lipasas hepáticas, un efecto androgénico, de nuevo sin alterar la capacidad del plasma de mantener el flujo de salida de colesterol.

Los resultados en el modelo de mono concuerdan con un efecto neutro global en el aparato cardiovascular²⁴⁴. En un seguimiento a largo plazo (promedio de 7,5 años) de mujeres tratadas con tibolona, no se observó ningún incremento de la íntima-media de la arteria carótida ni del número de placas ateroscleróticas, resultados congruentes con el modelo de mono²⁶⁶. Este efecto neutro está respaldado por el hecho de no haber apreciado ningún efecto de la tibolona en la dilatación de la arteria humeral inducida experimentalmente o en la resistencia vascular medida en las arterias carótida y cerebral media^{262,267}. Por otro lado, un método de estudio de la dilatación venosa en la mano reveló una mejoría de las respuestas dependientes del endotelio después del tratamiento con tibolona²⁶⁸. Se ha comunicado que el infarto de miocardio y la insuficiencia cardíaca se asocian a hiperactividad del componente simpático del sistema nervioso autónomo cardíaco, y que el tratamiento con tibolona disminuye las concentraciones plasmáticas de ácidos grasos libres, un efecto que mejora el índice tono simpático/tono parasimpático del corazón²⁶⁹. Otro efecto favorable relacionado con la tibolona y sus metabolitos es un efecto directo en las células endoteliales que induce una disminución beneficiosa de las moléculas de adherencia endoteliales-leucocitarias, otro hallazgo en los seres humanos semejante al observado en el mono²⁷⁰.

El estudio OPAL (Osteoporosis Prevention and Arterial effects of tibolone) fue un estudio clínico aleatorizado doblemente ciego, de 3 años de duración, que se llevó a cabo en 6 centros estadounidenses y en 5 centros europeos, en el que se trató a 866 mujeres posmenopáusicas con 2,5 mg de tibolona diarios, con 0,625/2,5 mg diarios de estrógenos conjugados/acetato de medroxiprogesterona o con placebo²⁷¹. El criterio de valoración arterial del estudio fue el grosor de las capas íntima y media de la carótida, determinado mediante ecografía cada 6 meses. Tanto en el grupo tratado con tibolona como en el grupo tratado con estrógenos/gestágenos, se demostró un aumento en el grosor de las capas íntima y media durante el tiempo que duró el estudio, a una velocidad considerablemente mayor que en el grupo tratado con placebo, lo que llevó a la conclusión de que tanto el tratamiento con tibolona como el que empleó estrógenos/gestágenos aumentaban la aterosclerosis, en comparación con el grupo que recibió placebo.

En el estudio OPAL, las mujeres europeas diferían de las estadounidenses en múltiples aspectos: más lípidos, mayor presión arterial, más tabaquismo. Las mujeres sometidas a histerectomía fueron excluidas del estudio en Estados Unidos, pero no en Europa (28 % de la población del estudio). Los resultados medios globales indicaron en realidad una diferencia al comparar ambos grupos de tratamiento con

el grupo que recibió placebo. Sin embargo, en las mujeres europeas la aterosclerosis, determinada por el grosor de las capas íntima y media, mejoró en el grupo tratado con placebo, ¡lo que facilitó el cálculo de una diferencia significativa comparado con los grupos tratados! En las mujeres estadounidenses, no se observaron diferencias al comparar los tres grupos de tratamiento; en todos se constató un aumento del grosor. Así, la conclusión general estuvo influenciada excesivamente por los resultados de las mujeres europeas. Los investigadores no podían explicar estas diferencias. Lamentablemente, el estudio OPAL no consiguió su objetivo de proporcionar datos sólidos sobre los efectos cardiovasculares debido a la edad avanzada de las mujeres y a los resultados notablemente distintos entre las mujeres europeas y las estadounidenses. Sigue habiendo buenas razones para creer que la tibolona tiene un efecto neutro sobre el sistema cardiovascular. Además, la tibolona no afecta de manera adversa a la presión arterial en mujeres con hipertensión establecida²⁵¹.

Un estudio de casos y controles evaluó el riesgo de tromboembolia venosa en una población muy grande de mujeres posmenopáusicas (23 505 casos y 231 562 controles) que procedía de la General Practice Research Database²⁷². No se observó aumento alguno del riesgo con la administración de tibolona o estrógeno transdérmico comparado con un aumento significativo asociado a la administración de estrógeno oral.

Efecto de la tibolona en la diabetes

La administración de tibolona (2,5 mg/día) en mujeres mayores con diabetes mellitus de tipo 2 no produjo cambios significativos en el perfil lipídico²⁷³. El tratamiento con tibolona se asocia a un aumento de la sensibilidad a la insulina en las mujeres con resistencia a la insulina, aunque hay quien no ha documentado efecto alguno en las mujeres sanas^{250,258,274,275}. Por lo tanto, la tibolona es una opción atractiva en las mujeres posmenopáusicas con diabetes mellitus.

Efecto de la tibolona en el útero

La tibolona no estimula la proliferación endometrial. El motivo es que el metabolito predominante, si no exclusivo, de tibolona producido en el endometrio es el isómero δ -4, que se une al receptor de progesterona y protege al endometrio de los efectos agonistas de los dos metabolitos estrogénicos²¹⁷⁻²²⁰. Este efecto protector se ha confirmado en estudios con seres humanos a largo plazo (de hasta 8 años de duración)^{219,220,223,231,232,276-278}. Se han publicado casos aislados de proliferación endometrial, por ejemplo, 4 de 150 mujeres tratadas con 2,5 mg diarios durante 2 años²⁷⁹. En un período de seguimiento de 5 años, 47 de 434 mujeres sufrieron hemorragia, y de éstas 11 presentaron pólipos o fibromas endometriales, pero había dos con hiperplasia simple y dos con carcinoma endometrial *in situ*²⁸⁰. Esto subraya el principio clásico habitual de investigar la hemorragia vaginal persistente en cualquier mujer posmenopáusica. En el principal estudio clínico de Estados Unidos, se observaron tres casos de cáncer endometrial, pero en cada caso el carcinoma preexistente se detectaba tarde, cuando se analizaban con detalle las muestras de biopsia iniciales²⁵³. Sin embargo, se realizó un segundo estudio de mayor tamaño, de 2 años de duración, el estudio THEBES, y no se observó hiperplasia ni cáncer endometriales en los grupos tratados con tibolona²⁸¹.

Los índices de hemorragia significativa observados con el tratamiento con tibolona son comparables al tratamiento combinado continuo con estrógenos y gestágenos^{224,249,276}; pero estudios clínicos comparativos bien diseñados indican que estos índices son inferiores con tibolona^{225,227,233,282,283}. Además, la amenorrea se consigue con más rapidez; el 90 % de las mujeres tratadas con tibolona están amenorreicas a los 6 meses^{225,280,284}. La hemorragia es menor en las mujeres de edad avanzada y puede ser mayor con la dosis de 2,5 mg que con la de 1,25 mg, pero la diferencia es demasiado pequeña para detectarla en algunos estudios^{228,253,285}. Es importante señalar que se ha observado una falta de correlación entre la hemorragia y el espesor endometrial medido por ecografía^{285,286}. ***Esto subraya de nuevo la necesidad de hacer una biopsia en las mujeres tratadas con tibolona con hemorragia persistente.***

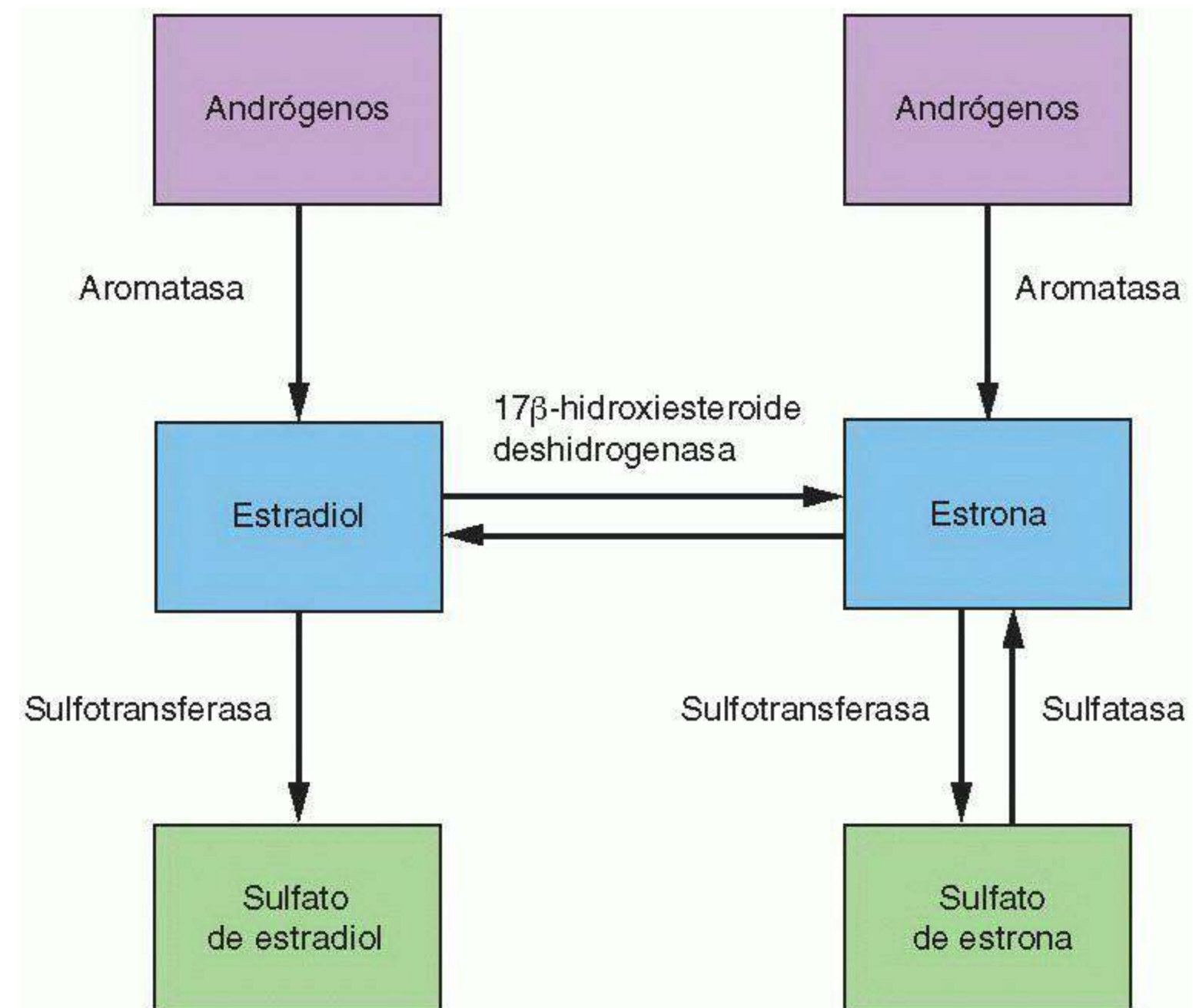
La evaluación meticulosa de las mujeres con leiomiomas que han sido tratadas con tibolona no ha detectado signos de crecimiento de los miomas en períodos de seguimiento de hasta 3 años²⁸⁷⁻²⁸⁹. Además, el tratamiento con tibolona evita eficazmente los sofocos y la osteopenia, y no altera la respuesta de los miomas al tratamiento con análogos de la GnRH²⁹⁰.

Efecto de la tibolona en la mama

La mama es una complicada fábrica de estrógenos. El tejido mamario, tanto el normal como el anormal, contiene todas las enzimas necesarias para la formación de estrógenos (sulfatasa, aromatasas y 17 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa) y la conversión de los estrógenos en sus sulfatos (sulfotransferasa). Las concentraciones de sulfato de estrona están elevadas en la mama (son superiores a las que el plasma), incluso de manera más pronunciada en el tejido neoplásico. Esta situación se alcanza en las mujeres posmenopáusicas con concentraciones sistémicas muy bajas de estrógenos, lo que indica la actuación de un mecanismo local.

La vía principal para la síntesis de estrógenos en células de tumor de mama humano es la conversión del sulfato de estrona en estrona mediante la estrona sulfatasa, una vía más importante que la de la aromatasa²⁹¹. La aromatasa es un complejo enzimático que produce la conversión irreversible de los andrógenos en estrógenos. La actividad de la aromatasa se localiza predominantemente en el tejido del estroma de la mama. Al comparar el tejido normal con el tejido tumoral, las concentraciones de sulfato de estrona y estradiol fueron mayores en el tejido tumoral²⁹². La actividad de la sulfatasa es superior (130-200 veces) a la de la aromatasa en todos los tejidos mamarios examinados, y la actividad de la sulfatasa y la aromatasa fue mayor en el tejido tumoral que en el tejido sano. Por tanto, las concentraciones de estrógenos en la mama son mayores en las mujeres con cáncer de mama, y la formación de estradiol a partir de estrógenos sulfatados es la vía principal. Un hecho muy importante es que este incremento de la actividad de los estrógenos es independiente del estado de los receptores estrogénicos del tejido.

La tibolona y sus metabolitos inhiben la estrona sulfatasa y la 17 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa en células del estroma sanas y en células de cáncer de mama hormonodependiente (MCF-7 y T-47D)²⁹³⁻²⁹⁶. Esto inhibe la conversión del sulfato de estrona en estrona. Además, la tibolona y sus 3-hidroximetabolitos aumentan la conversión de estrona en sulfato de estrona al incrementar la actividad de la sulfotransferasa²⁹⁷. La tibolona y los tres metabolitos inhiben la conversión de la estrona en estradiol por la 17 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa²⁹⁴. Aunque estos efectos se parecen a la actividad de los progestágenos, la tibolona es más potente. Este fármaco aumenta la actividad de la aromatasa en las células del estroma, pero únicamente en concentraciones elevadas que superan las concentraciones *in vivo*²⁹⁵. Estos cambios enzimáticos inducidos por la tibolona reducirían la concentración de estrógenos activos en el tejido mamario.



En los modelos de cáncer de mama de rata y ratona (cáncer inducido por 7,12-dimetilbenzantraceno, DMBA), la tibolona ejerce los mismos efectos protectores que tamoxifeno²⁹⁸. Sin embargo, la tibolona no es antiestrogénica ni inhibe la aromatasa. Por consiguiente, el mecanismo se explica por los efectos enzimáticos resumidos previamente, es decir, inhibición de la sulfatasa y de la 17 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa y estimulación de la sulfotransferasa para aumentar la producción de sulfatos inactivos²⁹⁵. Además, la tibolona aumenta la diferenciación celular y estimula la apoptosis, al menos con las células de mama normales *in vitro*²⁹⁹. El incremento de la apoptosis es una acción del compuesto original y su isómero δ -4. Así pues, la tibolona actúa como los progestágenos y los andrógenos débiles en estudios de líneas celulares de mama que han examinado la proliferación, la diferenciación y la apoptosis.

La tibolona y sus metabolitos no muestran la misma actividad en la enzima sulfatasa en todos los tejidos. La intensa inhibición de la sulfatasa es una característica fundamental en las células mamarias, pero la tibolona y sus metabolitos inhiben sólo moderadamente esta enzima en el endometrio (lo que contribuye a una acción antiestrogénica) y carecen de efecto inhibitor en el hueso (lo que permite un mayor efecto estrogénico)³⁰⁰.

El tratamiento hormonal posmenopáusico aumenta la densidad mamaria en la mamografía en el 10-20 % de las usuarias de estrógenos y en el 20-35 % de las usuarias de estrógenos-progestágenos, un efecto que se observa en los primeros meses de tratamiento. En cambio, la tibolona no aumenta la densidad mamaria y causa mucha menos mastalgia que el tratamiento con estrógenos^{225,237,253,283,301-305}. Es lógico concluir que estas respuestas favorables son una consecuencia de los efectos de la tibolona en las enzimas del tejido mamario implicadas en la producción local de estrógenos.

El ensayo Livial Intervention following Breast cancer: Efficacy, Recurrence, And Tolerability Endpoints (LIBERATE) era un estudio aleatorizado y controlado con placebo, que se realizó en varios países con mujeres con síntomas vasomotores que habían sufrido cáncer de mama y se habían sometido a tratamiento quirúrgico en los 5 años anteriores³⁰⁶. El estudio fue diseñado para demostrar que la tibolona era superior al placebo, pero cuando la junta de control de la seguridad del fármaco notificó al patrocinador que parecía existir un exceso de cáncer de mama en el grupo tratado, el estudio se canceló el 31 de julio del 2007, 5 meses antes de la finalización programada del mismo. La mediana de la duración de la participación y el tratamiento fue de unos 3 años, con un amplio intervalo desde unas

semanas a casi 5 años. Los participantes utilizaron diversos tratamientos complementarios, principalmente tamoxifeno, 66,8 %; el 6,5 % utilizó inhibidores de la aromatasa. La dosis de tibolona fue de 2,5 mg diarios. El número final de análisis fue de 1 556 mujeres en el grupo tratado y 1 542 en el grupo que recibió placebo. La edad de las mujeres oscilaba entre 40 y 79 años, con una edad media de 52,7 años. El 57,8 % presentó afectación de los ganglios linfáticos, y el 70 % tenía un tumor en estadio IIA o superior. Se conocía la situación de los receptores estrogénicos en 2 808 mujeres en quienes los tumores eran positivos para receptores estrogénicos en el 77,8 %. En el análisis por intención de tratar, el cociente de riesgos instantáneos para cáncer de mama recurrente en las mujeres tratadas con tibolona fue de 1,40 (IC = 1,14-1,70). El riesgo absoluto para la tibolona fue de 51 casos de cáncer por 1 000 mujeres por año, y de 36 en el grupo que recibió placebo. El aumento sólo se producía en las mujeres con tumores con receptores estrogénicos. No se observaron diferencias en cuanto a la mortalidad entre los dos grupos durante el período de estudio de 5 años. No se observaron diferencias en los episodios cardiovasculares o las neoplasias malignas ginecológicas, y no fue ninguna sorpresa que los síntomas vasomotores, las medidas relativas a calidad de vida y la densidad ósea mejoraran con el tratamiento con tibolona.

¿De qué modo cuadran los resultados del ensayo LIBERATE que indican una acción estrogénica de la tibolona en las supervivientes de cáncer de mama con la bibliografía médica que indica que la tibolona ejerce un efecto no estrogénico en el tejido mamario? En verdad, era realista esperar que la tibolona tuviera un efecto saludable en el tejido mamario. Está bien documentado que la mama responde a la tibolona con menor estimulación comparado con el estrógeno, según indican los cambios en la densidad mamaria de las mamografías y las características del tejido obtenido mediante punción-aspiración con aguja fina. En el estudio clínico LIFT (comentado en el apartado sobre el efecto óseo de la tibolona) donde las fracturas vertebrales constituían un primer criterio de valoración y el cáncer de mama un segundo criterio de valoración, el riesgo de sufrir cáncer de mama al cabo de 3 años se *redujo* considerablemente en un 68 % con el tratamiento con tibolona, aunque la dosis fue inferior, 1,25 mg diarios³⁰⁷.

La bibliografía médica anterior que documenta las acciones positivas de la tibolona en la glándula mamaria reflejaron, sin embargo, la influencia de ésta en el tejido mamario normal, y la actividad de la tibolona frente a la concentración local más reducida de estrógenos bioactivos en los tejidos diana podría perderse en las células neoplásicas. Los resultados contrarios del estudio LIFT podrían reflejar la edad avanzada de la población de mujeres con riesgo de fracturas, una población que también difería por tener un peso corporal menor, sin antecedentes de tratamiento con tamoxifeno y con menor riesgo de factores para cáncer de mama.

Aunque el estudio LIBERATE puede aplicarse a todas las supervivientes al cáncer de mama, hablando estrictamente de un modo científico, los resultados derivaron principalmente de quienes recibían tamoxifeno con un número 10 veces inferior de mujeres que recibían inhibidores de aromatasa. La posibilidad de que el estrógeno o la tibolona interfirieran en los efectos favorables del tamoxifeno o los inhibidores de la aromatasa ha sido siempre una de las objeciones a la hora de tratar a las supervivientes de cáncer de mama con hormonas estrogénicas. En el análisis de un subgrupo del estudio LIBERATE, en el grupo de mujeres que había recibido inhibidores de la aromatasa era mayor el riesgo de cáncer de mama recurrente comparado con el tamoxifeno; no obstante, el intervalo de confianza era amplio dado el número relativamente reducido de participantes. Posiblemente, el efecto estrogénico de la tibolona sería más pronunciado en un cáncer de mama oculto en tejido sin estrógeno comparado con tejido en el que el tamoxifeno estaba unido al receptor de estrógeno y evitaba la estimulación estrogénica. No se sabe si los datos del estudio LIBERATE son significativos para futuras pautas terapéuticas. Sin embargo, ***hasta que se disponga de nuevos datos, la administración de tibolona en mujeres con antecedentes de cáncer de mama sigue estando relativamente contraindicada.***

Efecto de la tibolona en el hueso

La tibolona evita la disminución de la masa ósea en mujeres posmenopáusicas de un modo tan eficaz como el tratamiento con estrógenos o con estrógenos y gestágenos^{235,253,308-312}. La influencia favorable sobre el hueso puede atribuirse a la tibolona, que evita la disminución de la masa ósea en mujeres posmenopáusicas de un modo tan eficaz como el tratamiento con estrógenos o con estrógenos y gestágenos^{235,253,308-312}. La influencia favorable sobre el hueso puede atribuirse a metabolitos estrogénicos que actúan a través del receptor de estrógenos porque está bloqueado por un antiestrógeno, pero no por un antiandrógeno ni una sustancia antigestágena³¹³. En un estudio a gran escala realizado en Estados Unidos sobre la respuesta a la dosis con dosis que oscilaban entre 0,3 mg y 2,5 mg diarios, sólo las dosis de 1,25 mg y 2,5 mg produjeron un aumento progresivo de la densidad ósea del cuello del fémur²⁵³. En realidad, la influencia sobre el hueso fue básicamente la misma para las dos dosis más altas, 1,25 mg y 2,5 mg. Aunque la dosis de 1,25 mg es aceptable para prevenir la disminución de la masa ósea, la dosis de 2,5 mg es más eficaz para aliviar los sofocos²²⁸. La tibolona evita la disminución de la masa ósea asociada al tratamiento con agonistas de la GnRH (y el efecto secundario de los sofocos)^{290,314}.

El estudio LIFT (Long-term Intervention on Fractures with Tibolone) era un estudio multicéntrico aleatorizado y controlado con placebo, realizado en 22 países con tibolona (1,25 mg) administrada diariamente a lo largo de 3 años³⁰⁷. Las 4 538 mujeres que participaron en el estudio tenían entre 60 y 85 años, todas con riesgo elevado de fracturas a causa de la osteoporosis, y todas tratadas con complementos de calcio y vitamina D. El estudio se detuvo en febrero de 2006, después de un período medio de tratamiento de 34 meses, a causa de un aumento del riesgo de ictus. Al cabo de 5 años de seguimiento se evaluaron los riesgos de todos los acontecimientos. El tratamiento con

tibolona redujo el número de fracturas vertebrales en aproximadamente un 45 % y las fracturas no vertebrales en alrededor del 25 %. La reducción de fracturas fue aproximadamente cuatro veces superior en las mujeres que ya habían sufrido una fractura vertebral antes de iniciar el estudio, en comparación con las mujeres que en principio no habían sufrido fractura alguna. Merece la pena señalar que el número de caídas en el grupo tratado fue un 25 inferior.

A partir de estudios anteriores sobre densidad ósea, los resultados del ensayo LIFT en la reducción de fracturas no fueron una sorpresa. La magnitud del efecto es aproximadamente comparable a aquellas con estrógeno, bifosfonatos y raloxifeno (siendo una excepción importante la ausencia de efecto del raloxifeno en las fracturas de cadera). La reducción del cáncer de mama era comparable a la observada con tamoxifeno y raloxifeno, pero éste no era un criterio de valoración principal del estudio. Aunque la diferencia no era estadísticamente significativa, hubo cuatro casos de cáncer endometrial en el grupo tratado con tibolona y ninguno en el grupo que recibió placebo.

La duplicación constatada en la incidencia de ictus en el estudio LIFT fue mayor en mujeres mayores (de más de 70 años), similar al observado con el estrógeno. *Es mejor evitar la administración de tibolona en mujeres ancianas y en mujeres con riesgo de ictus (sobre todo en aquellas con hipertensión, tabaquismo, diabetes o fibrilación auricular).*

RESUMEN — Tibolona. Conclusión

La tibolona es una elección apropiada para el tratamiento hormonal, idónea para muchas mujeres posmenopáusicas. La dosis estándar de tibolona fue durante muchos años 2,5 mg diarios, pero los estudios clínicos recomiendan administrar una dosis inferior (1,25 mg) sin que se produzca una pérdida importante de la eficacia. A causa de su metabolismo singular y variado, la tibolona ejerce acciones diferentes en distintos tejidos, lo que se traduce en un perfil general favorable de riesgo-beneficio. Clínicamente, la tibolona combate los síntomas menopáusicos, como los sofocos y la sequedad vaginal, con la misma eficacia que el tratamiento con estrógenos y, algo muy importante, mejora la respuesta sexual. La seguridad endometrial y la prevención de la osteopenia son semejantes a las conseguidas con pautas combinadas continuas de estrógenos-progestágenos y con una incidencia inferior de hemorragia intermenstrual.

La suma de los diversos efectos biológicos de la tibolona y sus metabolitos en el aparato cardiovascular no debe aumentar ni disminuir el riesgo de enfermedad coronaria. Hasta ahora no ha habido indicios de un mayor riesgo de tromboembolia venosa, pero éste es un posible efecto adverso que requiere un estudio epidemiológico. La tibolona no estimula la proliferación de las células mamarias y afecta a la actividad enzimática en la mama para reducir las concentraciones de estrógenos activos en el tejido mamario. La tibolona no aumenta la densidad mamaria en la mamografía ni la frecuencia de mastalgia. El mayor riesgo observado de cáncer de mama y de cáncer endometrial en estudios de observación representa muy probablemente la «prescripción preferencial» de tibolona en Europa.^{315,316} Las mujeres a las que se prescribía tibolona en Europa sufrían con mayor frecuencia una enfermedad mamaria crónica, tenían antecedentes personales de cáncer de mama, de hemorragia uterina disfuncional anterior, de hipertensión y se habían sometido a intervenciones quirúrgicas uterinas previas. Y lo que es más importante, eran más las mujeres a las que se había recetado tibolona con antecedentes de tratamiento previo con estrógeno sin oposición. Así, los médicos tenían mayor tendencia a recetar tibolona a las mujeres que consideraban con mayor riesgo de sufrir estas dos neoplasias, y esto produciría índices más altos en los grupos tratados comparado con los grupos de control.

Opciones terapéuticas para los sofocos

El tratamiento de elección de los síntomas vasomotores es la hormonoterapia. Sin embargo, hay un número importante de mujeres que no admite este tratamiento. Las antiguas opciones alternativas ofrecían únicamente un efecto beneficioso moderado. La clonidina transdérmica aplicada en una dosis de 100 µg una vez a la semana era una opción habitual, pero el alivio de los sofocos era sólo ligeramente mayor que el obtenido con placebo^{317,318}. La clonidina, la bromocriptina y la naloxona administradas por vía oral son sólo parcialmente eficaces para aliviar los sofocos, y se requieren dosis altas con una incidencia elevada de efectos secundarios como somnolencia y sequedad de boca. El tratamiento con una combinación de alcaloides de la belladona, tartrato de ergotamina y fenobarbital es ligeramente mejor que el placebo, y un sedante potente a corto plazo; no obstante, en un estudio se documentó una respuesta parecida con esta combinación y placebo al cabo de 8 semanas^{319,320}. Veraliprida, un antagonista de la dopamina activo en el hipotálamo, es relativamente eficaz para inhibir los sofocos en una dosis de 100 mg diarios, pero tiene efectos secundarios importantes, como mastodinia y galactorrea³²¹⁻³²³. El acetato de medroxiprogesterona (10-20 mg/día) y el acetato de megestrol (20 mg/día) también son efectivos (tan efectivos como el estrógeno), pero las preocupaciones con respecto a los esteroides exógenos, en especial en pacientes que han sufrido cáncer de mama, también son aplicables a los gestágenos³²⁴⁻³²⁶. La administración de 800 UI diarias de vitamina E es apenas más eficaz que el placebo³²⁷. El «dong quai» (*Angelica sinensis*), el ginseng (*Panax ginseng*), la *Cimicifuga racemosa*, las isoflavonas

(incluida la proteína de la soja), el yoga y la acupuntura difieren clínicamente poco al comparar con el tratamiento con placebo³²⁸⁻³³⁸.

En los últimos años, los inhibidores de la recaptación de serotonina (ISRS) han adquirido reputación como fármacos sumamente eficaces en el tratamiento de los sofocos. Los fármacos que se han estudiado son el citalopram, la fluoxetina, la sertralina, la paroxetina y los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina, la venlafaxina y el succinato de desvenlafaxina. Además, la gabapentina, un anticonvulsivo, ha demostrado reducir los síntomas vasomotores.

<i>Fármaco</i>	<i>Dosis (mg/día)</i>	<i>Reducción (%) de la dosis farmacológica en los sofocos</i>
Citalopram placebo	20	50, igual que el placebo
Fluoxetina	20	50, igual que el placebo
Sertralina	50,100a	40, igual que el placebo
Paroxetina	12,5	62
	25	65
Venlafaxina	37,5	37
	75	61
	150	61
Succinato de desvenlafaxina 100		64
Gabapentina	900	50
Pregabalina	150	65

En un estudio con paroxetina (el producto de liberación controlada), el 61 % del grupo tratado (una población general de mujeres posmenopáusicas con solo 12 supervivientes de cáncer de mama) experimentó una reducción de al menos el 50 % de la frecuencia y la intensidad de los sofocos al final del estudio, un efecto con la dosis superior que fue aproximadamente 2,5 veces mayor que con placebo³³⁹. Una característica importante de este estudio es que se excluyó a las mujeres con trastornos clínicamente importantes del estado de ánimo. La venlafaxina se estudió en supervivientes de cáncer de mama; aunque la dosis óptima era de 75 mg, una respuesta considerable con 37,5 mg indicó que merecería la pena empezar el tratamiento con la dosis inferior^{340,341}. La respuesta fue muy rápida, en unos días; por tanto, la dosis se puede aumentar en 1-2 semanas. Los efectos secundarios principales consistieron en sequedad de boca, anorexia, náuseas y estreñimiento. Se demostró que la eficacia de la venlafaxina era la misma con independencia de que se tomase o no tamoxifeno. El succinato de desvenlafaxina es un metabolito de la venlafaxina e igual de eficaz que el compuesto del cual se origina^{342,343}. **Los efectos del citalopram, la fluoxetina y la sertralina no son más eficaces que el placebo, una reducción aproximada del 50 % en los estudios a corto plazo**³⁴⁴⁻³⁴⁸.

La gabapentina es un análogo del ácido γ -aminobutírico que se emplea para las crisis comiciales desde 1994. También es eficaz para la

migraña, los temblores y el trastorno de angustia. En el estudio clínico con gabapentina, el 67 % de las mujeres tratadas experimentaron una reducción de más del 50 % de los sofocos en la semana 12, en comparación con el 38 % en el grupo con placebo³⁴⁹. Los efectos secundarios más frecuentes fueron la somnolencia (20 %) y el mareo (13 %). Se produjo en ocasiones edema periférico por disminución inducida de las proteínas séricas. La potencia de este fármaco parece ser más leve que de los ISRS en una dosis de 900 mg/día^{350,351}. En dosis más altas, la gabapentina fue tan eficaz como el estrógeno (una reducción de aproximadamente el 70 % en los sofocos); no obstante, los efectos secundarios son frecuentes en dosis más altas³⁵².

La pregabalina, una forma más potente de gabapentina, es un fármaco anticonvulsivo que se ha utilizado en dosis de 150-300 mg diarios para tratar la ansiedad y el dolor neuropático, por ejemplo, el dolor neurogénico diabético, el dolor posterior al herpes zóster y la fibromialgia. Los efectos secundarios son mareo, somnolencia, alteraciones visuales, temblor, aumento de peso y una disminución de la libido. En un estudio aleatorizado en fase III, con una dosis de 75 mg dos veces al día (la dosis recomendada a causa de aparecen más efectos secundarios con dosis más altas) los sofocos se redujeron en un 65 % al cabo de 6 semanas de tratamiento, una influencia que fue sólo un 15 % mayor que el placebo³⁵³. Aunque los datos se limitan a este estudio clínico a pequeña escala y a corto plazo, el efecto de la pregabalina es al parecer comparable al de la gabapentina.

Los ISRS son la mejor elección tras la hormonoterapia, aunque la reducción de los sofocos es considerablemente inferior a la que puede conseguirse con el tratamiento con estrógenos. Merece la pena intentar ajustar la dosis a la baja hasta la concentración menor efectiva dada la incidencia molesta de disminución de la libido. Además, la experiencia clínica indica que es mejor ajustar lentamente a la baja la dosis recomendada y, de la misma manera, deshabituarse al paciente lentamente cuando se suspenda el tratamiento. Los ISRS son efectivos en los sofocos debidos tanto al tamoxifeno como a hipoestrogenemia, y la eficacia es parecida en las mujeres con y sin cáncer de mama³⁵⁴. Otra ventaja de los ISRS es el hecho de que los estudios clínicos también han constatado mejorías en la depresión, la ansiedad y el sueño.

El tamoxifeno se convierte en un metabolito activo gracias a las enzimas que son inhibidas por determinados ISRS. La coadministración de paroxetina disminuye las concentraciones plasmáticas del metabolito activo del tamoxifeno^{355,356}. Un menor efecto está asociado a la fluoxetina y sertralina. En un estudio de cohortes retrospectivo, sólo la administración de paroxetina durante el tratamiento con tamoxifeno se asoció a un mayor riesgo de fallecimiento debido al cáncer de mama³⁵⁷. ***Es mejor evitar la administración de paroxetina, fluoxetina y sertralina en mujeres tratadas con tamoxifeno.***

Volver al principio

Hormonas bioidénticas

La publicidad desfavorable tras las publicaciones de la Women's Health Initiative fue una bendición de miles de millones de dólares para las farmacias que preparaban medicamentos de formulación magistral y proporcionaban hormonas posmenopáusicas. Las hormonas bioidénticas son ahora el centro de atención de un conflicto político, económico y legal. Bruce Patsner, profesor en investigación en el Health Law & Policy Institute del University of Houston Law Center, ha escrito lo que, en nuestra opinión, es un análisis magistral del problema, con indicaciones para su resolución³⁵⁸.

La historia del conflicto

Las actuaciones farmacéuticas son reguladas en cada uno de los distintos Estados por juntas estatales de farmacia, siguiendo un sistema parecido al de la regulación del ejercicio profesional de la medicina. La primera ley federal reguladora de fármacos, la Federal Food, Drug and Cosmetic Act, fue aprobada en 1938, en un momento en que la mayor parte de fármacos se elaboraba siguiendo la prescripción de un médico. La American Pharmaceutical Association define el compuesto farmacéutico como el preparado de una prescripción farmacológica «individualizada» a las necesidades del paciente. Esto cambió después de la Segunda Guerra Mundial con la aparición y crecimiento de la industria farmacéutica. La Enmienda Kefauver-Harris de 1964 amplió el papel de la Food and Drug Administration (FDA) para atribuirle cuestiones de seguridad y eficacia.

En la década de 1990, la FDA empezó a pensar que los preparados farmacéuticos no se sometían a las regulaciones de los «nuevos fármacos» y, en consecuencia, la FDA adquirió jurisdicción sobre la comercialización y promoción de tales medicamentos. El mundo farmacéutico se vio desafiado de inmediato; no había forma de que una farmacia pudiera por sí sola llevar a cabo el tipo de estudios clínicos necesarios para la aprobación de nuevos medicamentos. Así, los farmacéuticos rápidamente se dieron cuenta de que todos los medicamentos de fórmula magistral serían ilegales. Al mismo tiempo, la FDA era un poco ambivalente, siendo consciente de que en algunos casos las necesidades individuales de un paciente requerían la formulación de un medicamento, por ejemplo, la elaboración de un preparado líquido cuando no había ninguno disponible. Esto fue antes de que la formulación magistral recurriera a Internet para la

comercialización y promoción.

En 1992, la FDA publicó sus líneas directrices relativas a la conformidad de medicamentos de fórmula magistral, reservándose el derecho a una «aplicación selectiva», como un compromiso entre creer que era correcto suponer que los medicamentos de formulación magistral representaban nuevos medicamentos y aceptar que algunos pacientes requerían dichos medicamentos. Los profesionales farmacéuticos rechazaron de inmediato la idea de que la FDA tuviera alguna jurisdicción reguladora sobre las farmacias. La *Food and Drug Modernization Act* de 1997 intentó aclarar la situación. Se añadió una enmienda a las leyes existentes en la que se afirmaba que los medicamentos de formulación magistral no eran «nuevos fármacos», pero al mismo tiempo la ley de 1997 prohibía la comercialización de medicamentos de fórmula magistral.

Los farmacéuticos demandaron a la FDA, argumentando que era inconstitucional restringir la publicidad y promoción de los medicamentos de formulación magistral, que se trataba de una restricción a la libertad de expresión. El Tribunal Federal falló contra la FDA en 1999. La FDA apeló y volvió a perder en la novena ronda de apelaciones al tribunal, que posteriormente invalidó la totalidad de la ley de 1997. En el 2002, el Tribunal Supremo de Estados Unidos ratificó la decisión del tribunal.

La FDA publicó una nueva *Compliance Policy Guide* en el 2002, afirmando que la aplicación selectiva giraría en torno a tres factores principales: *a)* un posible efecto adverso del medicamento; *b)* si los medicamentos se habían formulado con componentes no aprobados por la FDA, y *c)* si los medicamentos de formulación magistral se parecían a medicamentos ya dejados de comercializar por razones de seguridad. En este punto, la FDA afirmó que no quería contravenir la práctica tradicional de la formulación farmacéutica, la preparación de un medicamento de acuerdo con la prescripción de un médico para adaptarse a las necesidades de un paciente en concreto.

Wyeth Pharmaceuticals presentó una petición ciudadana a la FDA en octubre de 2005 en la que se le solicitaba a la FDA que emprendiera alguna acción contra varias de las farmacias que preparaban formulaciones magistrales y se anunciaban principalmente en Internet. La principal alegación de la petición era que estas farmacias fabricaban básicamente medicamentos nuevos y que deberían estar sujetas a las regulaciones de los nuevos fármacos. El 9 de enero del 2008, la FDA anunció que emprendería acciones contra siete farmacias que proporcionaban hormonas bio idénticas de prescripción y publicó cartas advirtiendo de que, a continuación, posiblemente se incautarían medicamentos y se llevarían a cabo requerimientos judiciales contra la producción.

La FDA quería contemplar los medicamentos de formulación magistral como «nuevos medicamentos», pero los tribunales han establecido ahora el precedente legal: los medicamentos de formulación magistral no son «nuevos medicamentos». Esto se reafirmó en una decisión del 2006 en el Tribunal Federal de Texas, Estados Unidos. La FDA quería, además, considerar a las grandes farmacias de formulación magistral, sobre todo las que actúan a través de Internet, como fabricantes, como laboratorios farmacéuticos, pero de nuevo, las decisiones del tribunal han impedido que la FDA solicitara a estas farmacias que cumplieran los estándares de los «nuevos medicamentos». El argumento de los «nuevos medicamentos» no funciona.

Los términos «bio idéntico» y «natural» se utilizan a menudo conjuntamente. Según una definición rigurosa, las hormonas deben ser exactamente las mismas que la estrona, el estradiol y el estriol endógenos normales, los tres estrógenos endógenos; la progesterona, la sustancia gestágena sintetizada por el cuerpo lúteo ovárico tras la ovulación, y la testosterona y la deshidroepiandrosterona, andrógenos elaborados por el cuerpo humano. El argumento de que los productos no son «artificiales» se da por sentado porque, incluso si la fuente es una molécula esteroidea procedente de plantas, sigue requiriéndose un proceso químico y de fabricación. Estos términos tienen evidentemente un valor comercial y los términos se utilizan para conferir mayor seguridad, incluso mayor eficacia. La situación se complica más porque es probable que la mayoría de los pacientes supongan que se ha demostrado mediante estudios apropiados que las hormonas bio idénticas y naturales comercializadas son eficaces y seguras. Está claro que esto no es así, aunque parece una conclusión evidente considerar que el producto A y el producto B son el mismo si son la misma molécula. El problema es que a las farmacias que elaboran formulaciones magistrales no se les pide que comparen la formulación con la actividad de un producto aprobado, ni tampoco tiene el paciente ningún modo de estar seguro de que la dosis es la correcta (de que el medicamento contiene lo que se supone que contiene).

Las grandes farmacias de formulaciones magistrales cumplen el requisito de «individualización» que normalmente procede de la interacción entre médico y paciente, fomentando la determinación salival de hormonas, llevada a cabo por uno de sus empleados médicos para producir hormonas y dosis adaptadas. La evaluación de este enfoque por parte de los investigadores, así como por organizaciones como el American College of Obstetricians and Gynecologists y la Endocrine Society, ha concluido que las variaciones en la concentración salival de esteroides sexuales entre distintas personas y entre distintas muestras excluyen su validez³⁵⁹⁻³⁶¹. Para la mayoría de los pacientes, no se requieren pruebas analíticas en la toma de decisiones relativa a hormonas.

Un mejor enfoque

La American Pharmacists Association y la National Association of Boards of Pharmacies definen la formulación magistral como los pasos necesarios para proporcionar un medicamento en respuesta a la prescripción de un médico de acuerdo con las necesidades de un

paciente concreto, y la preparación de los medicamentos de manera anticipada a su demanda. Por lo tanto, hay tres personas implicadas: el paciente, el médico y el farmacéutico. Esto difiere de la producción de grandes cantidades de un medicamento para un mercado nacional de usuarios desconocidos. La American Pharmacists Association afirma también que, ***si comercialmente se dispone de un producto aprobado por la FDA que se ajusta a las necesidades de un paciente, éste debe ser el medicamento proporcionado.***

El factor clave en la posición de los farmacéuticos es la opinión de que hay circunstancias, decididas por el paciente, en las que recurrir al producto comercial no es una buena elección. Y esto parece razonable, pero también es razonable que esta decisión requiere la implicación del médico porque en última instancia sigue siendo necesaria la receta. La visión tradicional de las formulaciones magistrales tiene que ver, por lo tanto, con la relación personal con el paciente, el médico y los farmacéuticos. Es algo totalmente distinto cuando una gran farmacia establecida en Internet responde a miles de prescripciones sin conocer a los pacientes. ¿Qué ha ocurrido con la cuestión de la «individualización» de la formulación magistral? ¿Ejerce la medicina la farmacia que emplea a un médico titulado para que interprete las concentraciones hormonales y ajuste las dosis?

Los médicos se sienten con razón desconcertados por las reivindicaciones según las cuales los medicamentos de formulación magistral bioidénticos tienen mayor eficacia y seguridad. Bruce Patsner argumenta que debe aceptarse que los medicamentos bioidénticos procedentes de las grandes farmacias especializadas en formulación magistral no cumplen la definición de formulación magistral que respalda la propia organización de farmacéuticos, la American Pharmacists Association: una relación personal entre paciente, médico y farmacéutico dirigida a las necesidades de una persona³⁵⁸. La FDA puede argumentar que las grandes operaciones no son formulación magistral legítima, sino grandes operaciones comerciales dirigidas a consumidores desconocidos.

Patsner también explica que el aspecto más vulnerable son las falsas reivindicaciones de seguridad y eficacia. El desacuerdo no debe basarse en que las reivindicaciones de seguridad y eficacia son poco exactas, porque las farmacias siempre pueden volver a redactar sus palabras para evitar ataques legales. Debería volver a insistirse en el credo publicado por el farmacéutico: si hay disponibilidad de un producto comercial aprobado que cubre las necesidades del paciente, no está indicado un producto de formulación magistral. Sustituir un producto comercial con un producto «natural» no probado ni regulado no es lo mismo que prescribir un producto de formulación magistral cuando no existe ningún producto comercial que cubra las necesidades del paciente.

Patsner resume sus argumentos diciendo que las grandes farmacias especializadas en formulación magistral no son verdaderos especialistas en este tipo de formulación porque anuncian y promocionan sus productos como sustitutos de medicamentos aprobados y probados comercialmente disponibles, y que el intento de «individualización» recurre a un método no fundamentado que margina a los médicos³⁵⁸.

Las hormonas bioidénticas y los diversos productos hormonales femeninos comercializados son producidos por empresas farmacéuticas que utilizan métodos parecidos que empiezan a partir de la misma materia prima, normalmente soja o ñame. Algunos de los productos comerciales disponibles constan de estradiol, testosterona y progesterona, exactamente los mismos fármacos esteroideos proporcionados por las farmacias especializadas en formulaciones magistrales. Una diferencia importante entre los productos comerciales y los productos de las farmacias especializadas en formulación magistral es el hecho importante de que los productos comerciales cuentan con regulaciones federales y se han comprobado su pureza y potencia; las farmacias especializadas en formulación magistral no han sido reguladas de esta manera.

Las formulaciones estrogénicas que contienen combinaciones de estrona, estriol y estradiol contienen el estradiol suficiente para producir los mismos efectos biológicos asociados a los preparados comerciales. No hay estudios clínicos que documenten que estas combinaciones confieren mejores resultados o seguridad. No se ha comprobado con estudios clínicos apropiados que la presencia de estriol reduzca el riesgo de cáncer de mama. Datos de casos y controles indican que el estriol administrado sin una sustancia gestágena aumenta el riesgo de cáncer endometrial, con lo que su comportamiento biológico es parecido al de otros estrógenos³⁶².

No se ha comprobado que las formulaciones magistrales a medida sean más seguras o mejores, y debería considerarse que tienen los mismos riesgos y ventajas que los productos comerciales. Ante dosis bioequivalentes de varios estrógenos y sustancias gestágenas, deben esperarse los mismos resultados biológicos. No se han probado científicamente las reivindicaciones a favor de los productos de formulaciones magistrales a medida. Por esta razón, salvo que estudios bien diseñados documenten diferencias para un producto específico, los mismos riesgos y ventajas se aplican a dosis equivalentes de todos los productos.

La concentración salival de esteroides sexuales varía ampliamente entre las personas y entre las diversas determinaciones en un mismo individuo. Y lo que es más importante, no se han realizado estudios clínicos adecuados que documenten la relación entre la concentración salival de hormonas y el estado clínico o las respuestas. Adaptar la posología de un tratamiento hormonal según la comprobación salival es una idea atractiva que no se ha tratado de manera científica y, dada la variabilidad en la concentración salival de hormonas, es poco probable que los estudios clínicos proporcionen información de utilidad.

Los pacientes que desean recurrir a productos parecidos a los endógenos deben conocer el contenido de las formulaciones comerciales disponibles. Es conveniente ser prudente ante los libros y farmacias que promueven sus propios productos; no debe confundirse el marketing con la ciencia.

Volver al principio

Tratamientos «naturales» (alternativos)

El negocio de la venta de tratamientos alternativos es actualmente un fenómeno mundial. El crecimiento de las ventas ha disminuido, pero las ventas globales siguen siendo considerables. La promoción de muchos de estos tratamientos se basa en una red de proveedores alternativos, autores y farmacias que preparan fórmulas. ¿Por qué no están reguladas las hierbas medicinales y las sustancias botánicas? En Estados Unidos, la *Dietary Supplement Health and Education Act* de 1994 desreguló la industria al clasificar a los suplementos dietéticos en una categoría distinta de los alimentos y los fármacos. Así pues, no se exige a los fabricantes de tales suplementos que demuestren que son seguros y eficaces. Aparte de la falta de regulación, hay otros muchos problemas relacionados con las hierbas medicinales y las sustancias de botánica. Dichos productos varían en la cantidad y la pureza de los principios activos; de hecho, los productos que se venden a menudo están adulterados y contaminados con fármacos o metales³⁶³. Y, lo que es muy importante, existe una enorme variación entre las propias plantas como consecuencia de la genética, el año de recolección y las diferencias en la elaboración y en el metabolismo individual de los productos.

Fitoestrógenos

«Fitoestrógenos» es un término descriptivo aplicado a compuestos no esteroideos que tienen actividad estrógena o que se metabolizan a compuestos con tal actividad. Los fitoestrógenos se clasifican en tres grupos: isoflavonas, lignanos y cumestanos^{364,365}. Están presentes en unas 300 plantas, especialmente las legumbres, y se unen al receptor estrogénico. Los brotes de soja, una rica fuente de fitoestrógenos, contienen isoflavonas, la forma más común de fitoestrógenos, sobre todo genisteína y daidzeína, y un poco de glicitina.

FITOESTRÓGENOS

1. Isoflavonas (genisteína, daidzeína, glicitina): semillas de soja, lentejas, garbanzos.
2. Lignanos: semilla de linaza, cereales, verduras, frutas.
3. Cumestanos: semillas de girasol, brotes de soja.

Las isoflavonas se encuentran en las plantas como conjugados glucosídicos unidos en la posición 3, denominados gliconas. El componente de hidratos de carbono requiere bacterias intestinales para eliminar la porción azucarada a fin de producir compuestos activos, las agliconas. La variabilidad individual de la microflora gastrointestinal y la absorción influyen en la biodisponibilidad de las isoflavonas. La biocanina y la formononetina son precursores metilados que se metabolizan a genisteína y daidzeína. El trébol rojo y las lentejas contienen cantidades significativas de estos precursores. Las isoflavonas están presentes en las formas desconjugadas activas en alimentos de soja fermentados como el miso y el tempeh. La concentración de isoflavonas en el tofu es muy variable.

Los fitoestrógenos se caracterizan por acciones estrógenas y antiestrógenas mixtas, en función del tejido. Las variaciones de la actividad también pueden deberse a que los fitoestrógenos de la soja tienen mayor afinidad por el receptor estrogénico β que por el receptor α , si bien la afinidad por el primero de ellos sigue siendo sólo del 35 % con respecto a la del estradiol³⁶⁶. A pesar de la escasa afinidad por el receptor α , concentraciones circulantes muchas veces superiores a las de los estrógenos esteroideos confieren la capacidad de actividad biológica.

Se pueden tomar semillas de soja todos los días sin ver nunca ninguna. Las semillas de soja se desgrasan para obtener harina de soja. A continuación, esta harina se prepara para eliminar los hidratos de carbono. El 95 % de la harina de soja se tuesta y se emplea como alimento para animales. Se extrae el alcohol para obtener un producto insípido, pero tal extracción elimina los fitoestrógenos³⁶⁷. SUPRO, conocido como «proteína de soja aislada», de *Protein Technologies International*, el principal proveedor de productos comerciales e investigación, se extrae mediante eliminación del agua y retiene las isoflavonas.

El motivo de que la mayor parte de la cosecha de la soja se dedique a alimentación animal y aceite es que lo que queda después de eliminar los lípidos es absolutamente insípido. La solución consiste en mezclar las semillas de soja con otros alimentos, por ejemplo, alubias y sopas. Lamentablemente, ello requiere ponerlas en remojo durante unas 12 h y cocción a fuego lento durante 2-3 h. El consumo medio japonés de isoflavonas es aproximadamente de 50 mg diarios³⁶⁸. El resto de Asia se caracteriza por un consumo medio de 25-45

mg diarios, mientras que el consumo en el mundo occidental es inferior a 5 mg diarios^{369,370}.

Tratamientos alternativos para los sofocos

La creencia de que las mujeres asiáticas tienen menos síntomas menopáusicos ha influido considerablemente en la promoción de las isoflavonas. Sin embargo, esta aparente diferencia en la prevalencia de los síntomas al comparar Asia y Occidente podría reflejar diferencias culturales y no la experiencia real. Un estudio italiano con SUPRO reveló una reducción del 45 % de los sofocos con 60 g de proteína de soja aislada al día (76 mg de isoflavonas), en comparación con una reducción del 30 % en el grupo con placebo³⁷¹. Otros dos estudios, ambos con 50 mg diarios de isoflavonas, revelaron una reducción similar, del 15 %, del número de sofocos en comparación con placebo^{372,373}. En otro estudio a corto plazo controlado con placebo se observó una mayor reducción de los sofocos con 70 mg de isoflavonas al día³⁷⁴. En un estudio aleatorizado y cruzado de una dosis alta de isoflavonas, 150 mg diarios, para los sofocos en supervivientes de cáncer de mama, el grupo tratado y el grupo placebo experimentaron efectos equivalentes³³¹. La dosis fue de 150 mg de isoflavonas al día, similar a tres vasos de leche de soja al día. En dos estudios italianos aleatorizados se registró la misma respuesta a placebo y a 72 mg o 80 mg diarios de isoflavonas^{375,376}. En un estudio australiano se aleatorizó a un grupo de mujeres para recibir 118 mg diarios de isoflavonas o placebo, y no se detectaron diferencias después de 3 meses en los sofocos, la libido, la sequedad vaginal o cualquiera de una larga lista de síntomas, mientras que en un ensayo aleatorizado finlandés en el que se emplearon 114 mg de isoflavonas no se apreciaron efectos en la vagina ni en los síntomas menopáusicos^{377,378}. En un estudio aleatorizado efectuado en Iowa no se observaron diferencias en la frecuencia de los sofocos al comparar una proteína de soja rica en isoflavonas con un control de proteína del suero³³². Finalmente, en otro estudio aleatorizado de supervivientes de cáncer de mama no se apreciaron diferencias al comparar placebo con 90 mg diarios de isoflavonas³³³.

Trébol rojo

Promensil es un extracto del trébol rojo (*Trifolium pratense*) que contiene formononetina, biocanina, daidzeína y genisteína. La formononetina y la biocanina se metabolizan a daidzeína y genisteína, respectivamente. El trébol rojo es una legumbre utilizada para aumentar las concentraciones de nitrógeno en los suelos. Promensil es producido por Novogen en Australia y comercializado por Solvay en Estados Unidos. Un comprimido de 500 mg contiene 200-230 mg de extracto desecado, el cual contiene 40 mg de isoflavonas. En 1999 se publicaron dos estudios aleatorizados y controlados con placebo del efecto de Promensil en los sofocos^{379,380}. Ninguno demostró una diferencia significativa en comparación con el grupo placebo. En uno de ellos, una dosis cuatro veces superior a la recomendada (4 comprimidos al día) tampoco tuvo efecto³⁸⁰. Por otro lado, en un estudio holandés diseñado adecuadamente con 2 comprimidos al día se detectó una reducción significativa de los sofocos durante 12 semanas³⁸¹. En el estudio controlado con placebo más extenso se distribuyó aleatoriamente a 252 mujeres con intensos sofocos para recibir Promensil (2 comprimidos al día) o Rimostil, otro extracto del trébol rojo (2 comprimidos al día, lo que suponía un aporte de 57 mg de isoflavonas)³⁸². La reducción cuantitativa de los sofocos (alrededor del 41 % en 12 semanas) fue idéntica en los grupos de Promensil, Rimostil y placebo, si bien Promensil se caracterizó por una respuesta ligeramente más rápida. En otro estudio clínico aleatorizado, el efecto del trébol rojo (una ingesta diaria de 128 mg de isoflavona) en los síntomas vasomotores no fue mejor que el tratamiento con placebo³⁸³. El mejor indicio indica que la influencia del trébol rojo en los síntomas vasomotores es la misma que la del tratamiento con placebo.

¿Por qué estos ensayos aleatorizados, ciegos y controlados con placebo no coinciden? Una explicación razonable sería que las isoflavonas tienen un ligero efecto en los sofocos, detectable únicamente en las mujeres con sofocos frecuentes e intensos. No debe esperarse una respuesta clínica importante. Otra posibilidad sería la función del equol (v. exposición más adelante).

Otros tratamientos alternativos

En un ensayo aleatorizado y controlado con placebo se examinó el efecto de «dong qua» en los sofocos³²⁸. No se detectaron efectos estrogénicos en los sofocos, el endometrio o la vagina. El ginseng tiene el mismo efecto en los síntomas menopáusicos que el placebo³²⁹. Asimismo, los suplementos de vitamina E son ineficaces para los sofocos³²⁷.

Onagra

Con frecuencia se recomienda la onagra para la mastalgia, el síndrome premenstrual y los síntomas menopáusicos. El aceite de onagra se extrae de las semillas de esta planta; proporcionar los ácidos linoleico y gammalinoleico (precursores de la prostaglandina E). En estudios con control y enmascaramiento adecuados no se han detectado diferencias al comparar el aceite de onagra con placebo³⁸⁴⁻³⁸⁶.

Cimicifuga racemosa

Cimicifuga racemosa se denomina también «velas de hada». Remifemin está comercializado como extracto alcohólico de la raíz. Un comprimido contiene 2 mg; la dosis es de dos comprimidos dos veces al día o 40 gotas de extracto líquido dos veces al día. Se ha hablado de manera muy positiva de la *Cimicifuga racemosa*, sobre todo entre los médicos alemanes, para tratar los sofocos menopáusicos. Es conveniente recordar que el estudio sobre la incidencia de sofocos requiere la asignación aleatoria al tratamiento con placebo porque éste está asociado a una reducción del 51 % en la frecuencia de sofocos³⁸⁷. Lamentablemente, la mayor parte de los primeros informes que corroboraron la eficacia de la *Cimicifuga racemosa* eran series de casos o estudios sin grupos de control con placebo, o bien los estudios no determinaban directa y cuantitativamente la incidencia de los sofocos.

Se ha constatado que la *Cimicifuga racemosa* contiene formononetina, un precursor metilado que se metaboliza en los dos fitoestrógenos primarios: genisteína y daidzeína. No obstante, un análisis más detallado en el que se han utilizado métodos de cromatografía líquida no ha podido detectar la presencia de formononetina en varios preparados de *Cimicifuga racemosa*, ni tampoco en las raíces y los rizomas de la misma³⁸⁸.

Un estudio clínico anterior fue digno de mención y único a la hora de hallar una influencia parecida sobre los sofocos con *Cimicifuga racemosa* y tratamiento con placebo³³⁰. Los estudios bien diseñados confirman este primer estudio y nos proporcionan información uniforme. El estudio Herbal Alternatives for Menopause (HALT) se centra en Seattle, Washington. Este estudio doblemente ciego asignó aleatoriamente a 351 mujeres a recibir placebo o a uno de cuatro grupos de tratamiento: a) *Cimicifuga racemosa*, 160 mg diarios (obsérvese la dosis más alta); b) un tratamiento multibotánico que constaba de 50 mg de *Cimicifuga racemosa*, alfalfa, árbol casto, dong quai, falso unicornio, regaliz, copos de avena, granada y ginseng de Siberia, 4 cápsulas diarias; c) el tratamiento multibotánico más la recomendación de aumentar la ingesta de soja de la dieta, y d) estrógenos conjugados, 0,625 mg con o sin 2,5 mg de acetato de medroxiprogesterona³⁸⁹. Al cabo de 1 año, no se observaron diferencias en la incidencia de sofocos en comparación con cualquiera de los tres grupos de fitoterapia frente a placebo³⁸⁹. La fitoterapia tampoco tuvo efecto sobre la calidad del sueño, tal como se notificó al cabo de 3 meses³⁹⁰.

Un estudio aleatorizado realizado en Chicago comparó la *Cimicifuga racemosa*, 128 mg, y el trébol rojo, 120 mg, con el tratamiento hormonal habitual y con el tratamiento con placebo³⁸³. A lo largo de un período de 1 año, sólo el tratamiento hormonal redujo los síntomas vasomotores en mayor medida que el placebo. En este mismo estudio clínico, ni la *Cimicifuga racemosa* ni el trébol rojo influyeron en las medidas relativas a la cognición³⁹¹. Un estudio de la Clínica Mayo notificó los resultados de un estudio clínico cruzado, doblemente ciego y aleatorizado para evaluar la eficacia de la *Cimicifuga racemosa* en el tratamiento de los sofocos menopáusicos³³⁴. La dosis fue de 20 mg dos veces al día, la dosis del producto de *Cimicifuga racemosa* comercializado con mayor frecuencia en Estados Unidos. El parecido entre el producto estudiado y el Remifemin se confirmó mediante cromatografía líquida de alto rendimiento y análisis de resonancia magnética nuclear protónica. Se trató a 132 pacientes durante dos periodos cruzados de 4 semanas. La *Cimicifuga racemosa* redujo la puntuación relativa a los sofocos en un 20 % en la cuarta semana de tratamiento, comparado con el 27 % del grupo con placebo; y la frecuencia se redujo en un 17 % en el grupo de la *Cimicifuga racemosa* y en un 26 % en el grupo del placebo. Un ensayo aleatorizado llevado a cabo en Australia no observó diferencias entre el placebo y una combinación de *Cimicifuga racemosa* y hierbas chinas³⁹².

La Cimicifuga racemosana es estrogénica y no tienen efecto alguno sobre los síntomas de la menopausia.

Un comité de expertos de la farmacopea de Estados Unidos concluyó que la *Cimicifuga racemosa* puede asociarse a hepatotoxicidad; no obstante, una revisión europea de casos con hepatotoxicidad destacó las dificultades a la hora de establecer una relación de causa y efecto^{393,394}. La hepatotoxicidad sigue siendo un problema, a la espera de reunir los datos definitivos.

RESUMEN — Tratamientos alternativos para los sofocos. Conclusión

Hasta la fecha, se demuestra que todos los productos poliestrogénicos (esto incluye los extractos de soja y de trébol rojo) responden igual que el placebo a la hora de tratar los sofocos. Los productos estrogénicos siguen siendo los más eficaces para este propósito. Los antidepresivos inhibidores de la recaptación de serotonina son los siguientes en orden de eficacia. No se han realizado estudios comparativos cara a cara del estrógeno y los ISRS, pero es razonable suponer que un ISRS elegido apropiadamente reducirá los sofocos en aproximadamente un 60 %, en comparación con la inhibición del 90 % con estrógeno.

Ginkgo biloba

El *Ginkgo biloba* es un extracto preparado a partir de las hojas del árbol del mismo nombre. Contiene flavonoides y lactonas terpénicas características. El *Ginkgo biloba* es una planta medicinal con un coste de varios millones de dólares que se vende en Estados Unidos para conservar la memoria. Los estudios *in vitro* indican que el ginkgo tiene efectos antioxidantes (de los flavonoides) y antiamiloides

(de las lactonas). En realidad, los estudios biológicos proporcionaron una razón fundamental del uso del ginkgo en la prevención de la demencia.

En un estudio aleatorizado, doblemente ciego y controlado con placebo llevado a cabo en cinco centros de Estados Unidos que comparaba el ginkgo con el placebo en la prevención de la demencia, participaron 3 069 ancianos (de más de 75 años)^{395,396}. Los participantes fueron asignados aleatoriamente para recibir dosis de 120 mg de ginkgo o placebo dos veces al día (45 % de mujeres en el grupo del ginkgo y 47 % de mujeres en el grupo del placebo). La formulación de ginkgo y la dosis fueron las utilizadas en muchas de las marcas vendidas en Estados Unidos. La incidencia de demencia aumentó de forma estable en ambos grupos a lo largo de un período de seguimiento de 7 años, acumulándose 277 casos (17,9 %) en el grupo de tratamiento y 246 casos (16,1 %) en el grupo del placebo. La incidencia de demencia no fue distinta entre los dos grupos, al igual que la incidencia de enfermedad de Alzheimer. Además, el tratamiento con *Ginkgo biloba* no produjo menos deterioro cognitivo en los adultos con cognición normal o con alteración cognitiva leve. Otros estudios aleatorizados no han podido demostrar ningún efecto favorable en la enfermedad de Alzheimer, el aprendizaje, la memoria, la atención, la fluidez verbal o la concentración^{397,398}.

El estudio estadounidense demostró de manera convincente que el Ginkgo biloba en la dosis probada y normalmente utilizada no retrasaba el inicio de demencia ni el deterioro cognitivo^{395,396}. El concepto de «retraso» es importante. Un tratamiento que pudiera retrasar el inicio de demencia en 5 años reduciría el número de casos en un 50 %. De hecho, este estudio clínico constató un aumento estadísticamente significativo del riesgo de aparición de demencia con el tratamiento con ginkgo en el 25 % de participantes que sufrieron una enfermedad cardiovascular antes del inicio del estudio. No obstante, los autores pidieron prudencia a la hora de interpretar este análisis de subgrupo. ***Una revisión Cochrane de 2007 de 35 ensayos clínicos con 4 247 participantes concluyó que no había indicios convincentes de que el tratamiento con ginkgo fuera favorable para las personas que ya tenían demencia o una alteración cognitiva***³⁹⁹.

Hierba de San Juan

Se ha constatado que la hierba de San Juan es comparable a los antidepresivos tricíclicos en el tratamiento de la depresión leve a moderada, según ocho estudios clínicos apropiados⁴⁰⁰. Ésta es la conclusión de dos metaanálisis^{401,402}. Todos los estudios fueron a corto plazo, de unas 4-6 semanas de duración, y con pocos participantes. El tratamiento consistió en un extracto de la planta de 300 mg en forma de comprimido, administrado tres veces al día. No obstante, según dos estudios a gran escala de 8 semanas de duración realizados en Estados Unidos, no se constataba diferencia alguna entre el tratamiento y el placebo^{403,404}.

La FDA de Estados Unidos publicó una advertencia en febrero de 2000, en la que se afirmaba que la hierba de San Juan puede interactuar con medicamentos que se sabe que se metabolizan por la vía del citocromo P450: teofilina, digoxina, inmunodepresores y anticonceptivos orales⁴⁰⁵. La hierba de San Juan activa un receptor huérfano que induce la expresión de enzimas metabólicas⁴⁰⁶. En personas con depresión clínica que reciben tratamiento con antidepresivos, pueden observarse reacciones de manía (síndrome serotoninérgico central).

Fitoestrógenos para prevenir las enfermedades cardiovasculares

Los efectos cardiovasculares de los fitoestrógenos recibieron un gran impulso en 1995, cuando en un metaanálisis se concluyó que el consumo de un promedio de 47 g de proteína de soja al día disminuía el colesterol total y el colesterol LDL⁴⁰⁷. Esto se vio apoyado por los estudios de Tom Clarkson en el mono que indicaban que la isoflavona aumentaba el colesterol HDL, potenciaba la vasodilatación y disminuía la aterosclerosis⁴⁰⁸.

Sólo la proteína de soja intacta tiene un efecto beneficioso en los lípidos. La separación del componente proteico de la proteína de soja de la dieta suprime el efecto. Dicho defecto depende de la inhibición de la absorción del colesterol por la proteína no isoflavónica^{409,410}. El mecanismo consiste en la regulación al alza del receptor del colesterol LDL y del catabolismo de dicho colesterol, lo que induce un incremento de la excreción biliar. El péptido de la soja se une a los ácidos biliares y evita la reabsorción. La extracción del alcohol elimina las isoflavonas de la proteína de la soja y suprime el efecto beneficioso en la aterosclerosis en monos⁴¹¹. Por tanto, para el efecto cardiovascular completo se necesitan tanto la porción de isoflavona como el componente proteico. Se han estudiado con detenimiento en monos extractos de proteína de la soja sin eliminar el alcohol. Este preparado disminuye el colesterol total y el colesterol LDL, y aumenta el colesterol HDL^{412,413}, produce vasodilatación de las arterias coronarias⁴¹⁴, inhibe la reducción del flujo coronario después de la agregación plaquetaria inducida por el colágeno y la liberación de serotonina⁴¹⁵, e inhibe la aterosclerosis pero no tan intensamente como los estrógenos^{408,413}.

En las mujeres, la proteína de la soja reduce el colesterol total y el colesterol LDL, y no afecta a los triglicéridos ni al colesterol HDL; la

proteína de la soja con extracción del etanol carece de efecto⁴¹⁶⁻⁴¹⁹. La dosis mínima es de aproximadamente 60 mg de isoflavonas al día, que está presente en 25 g de proteína de soja/día⁴²⁰. La cifra de colesterol LDL debe ser superior a la normal de 130 mg/dl para tener un efecto. Estudios de varones y mujeres sanos no detectaron efectos de los fitoestrógenos (25 mg u 80 mg de isoflavonas al día) en los lípidos o la vasodilatación humeral⁴²¹⁻⁴²³. En un estudio de 12 semanas de duración de mujeres con diabetes mellitus tipo 2, en suplementos dietéticos de 30 g de proteína de soja (132 mg de isoflavonas) al día mejoró la resistencia a la insulina y el control de la glucosa además de reducir el colesterol total y el colesterol LDL⁴²⁴. Por otro lado, el consumo de soja impide la oxidación del colesterol LDL en varones y mujeres con hiperlipidemia, incluso cuando no resultan afectadas las concentraciones circulantes de dicho colesterol⁴²⁵. Promensil, en un estudio de 10 semanas de duración, no tuvo efecto en los lípidos (sólo contiene isoflavonas, no proteínas), pero mejoró la distensibilidad arterial⁴²⁶.

En octubre de 1999, la FDA estadounidense autorizó el uso en las etiquetas de los alimentos de indicaciones relativas a la relación entre la proteína de la soja y la reducción del riesgo de enfermedad coronaria, «basándose en la totalidad de los datos científicos publicados, la proteína de la soja incluida en una dieta baja en grasas saturadas y colesterol puede disminuir el riesgo de enfermedad coronaria al reducir las concentraciones sanguíneas de colesterol»⁴²⁷.

Hay que recordar que tanto las proteínas como las isoflavonas son necesarias para un efecto cardiovascular. Por sí mismas, las isoflavonas no tienen efectos en los lípidos^{373,426,428}. Las proteínas sin isoflavonas carecen de efecto en la vasodilatación y la aterosclerosis⁴¹¹. La FDA ha señalado que hay datos insuficientes para excluir los productos sin alcohol de la recomendación sanitaria, pero tiene sentido que sea mejor un producto combinado de proteínas-isoflavonas. Incluso en las mujeres de edad avanzada con hipercolesterolemia moderada, un gran consumo de fitoestrógenos de soja (isoflavonas purificadas sin proteínas) no afecta al perfil lipídico⁴²⁹. Y también se debe recordar que no se producen efectos en los lípidos en las personas que ya tienen un perfil normal. Incluso en aquellas que presentan concentraciones elevadas de colesterol, el beneficio aportado por el consumo de proteína de soja es moderado y probablemente de escaso efecto clínico.

Por tanto, se necesitan ensayos clínicos apropiados para analizar los fitoestrógenos en comparación con los estrógenos y para determinar la eficacia, la seguridad y la dosis correcta (hasta la fecha, los ensayos han recomendado un consumo diario de 60 g de proteína de soja). Además, no es fácil definir un aporte suficiente de soja para producir una respuesta clínica; dicho aporte está dificultado por síntomas gastrointestinales, alteraciones importantes de la dieta o uso de complementos de mal sabor y la gran variabilidad del contenido y los productos herbarios (como consecuencia del procesamiento). Un aporte dietético para ajustarse a la dosis de isoflavona utilizada en los estudios sobre el perfil lipídico, por ejemplo, requeriría ¡450 g diarios de tofu! Además, la absorción y el metabolismo es muy variable entre las distintas personas. Debe desarrollarse un preparado fácil de utilizar que reduzca al mínimo las variabilidad individual de la respuesta.

Fitoestrógenos para prevenir la osteopenia

Los fitoestrógenos son eficaces para prevenir la osteopenia en las ratas pero no en los monos⁴³⁰⁻⁴³². En las mujeres, los estudios han demostrado a lo sumo un ligero efecto en el hueso vertebral pero un efecto nulo en el hueso de la cadera^{30,417,433,434}. En un estudio aleatorizado de 3 años de duración, se demostró la ausencia de efecto sobre la disminución de la masa ósea en la columna y el fémur, con quizás una conservación ósea moderada en el cuello del fémur con 120 mg/día de isoflavonas después de ajustar por edad y grasa corporal⁴³⁵. Un estudio clínico de 1 año de duración pudo detectar ausencia de influencia de la ingesta de soja en la densidad mineral ósea en productores de equol o en no productores⁴³⁶. Los suplementos de semilla de linaza no influyen en los biomarcadores del metabolismo óseo⁴³⁷. La diferencia en la incidencia de fracturas de cadera entre las mujeres japonesas y los estadounidenses podría obedecer a diferencias estructurales o genéticas, y no al régimen de alimentación⁴³⁸.

Ipriflavona es una isoflavona sintética; es deshidroisoflavona metilada, que se metaboliza a daidzeína. Fue desarrollada por Chiesi Pharmaceuticals en Italia. Está comercializada en Estados Unidos, y cada comprimido contiene 150 mg de ipriflavona combinada con calcio (375 mg), vitamina D (187 UI), isoflavonas de soja (40 mg) y 3 mg de boro. El producto italiano es ipriflavona pura. La dosis recomendada es de 600 mg diarios, dos comprimidos dos veces al día tomados con las comidas. Estudios con ipriflavona han demostrado prevención de la osteopenia a lo largo de 1 año⁴³⁹⁻⁴⁴². En general, el efecto en el hueso no es tan importante como el observado con dosis habituales de estrógenos o alendronato, quizá no suficientemente grande para producir un efecto beneficioso. En un estudio aleatorizado europeo de 4 años de duración, se evaluó el efecto de ipriflavona en la densidad ósea, los marcadores urinarios y las fracturas vertebrales en 474 mujeres, y no se detectaron diferencias entre el grupo tratado y el grupo placebo⁴⁴³.

Fitoestrógenos y cognición

Los fitoestrógenos regulan al alza los marcadores de la cognición y mejoran la memoria en las ratas en un grado equivalente a los estrógenos^{444,445}. Hay un estudio inquietante en seres humanos. En un ensayo de los National Institutes of Health iniciado en 1965, los varones comunicaron su consumo de tofu⁴⁴⁶. La cognición se examinó en 1991-1993, cuando los varones tenían 71-93 años. Un consumo mayor de tofu en la mitad de la vida (dos o más raciones a la semana) se asoció a un rendimiento peor en las pruebas cognitivas, hipertrofia de los ventrículos y bajo peso cerebral. Se ha descrito que los complementos de soja mejoran las mediciones de la memoria y la atención en mujeres posmenopáusicas^{447,448}. Por otro lado, estudios aleatorizados detectaron ausencia de efecto de la proteína de la soja, el trébol rojo, o *Cimicifuga racemosa* en pruebas de memoria, función ejecutora, lenguaje, percepción visual, cognición o medidas de la calidad de vida^{391,423,449,450}.

Fitoestrógenos y la mama

En las zonas del mundo donde se consume mucha soja, la incidencia de cánceres de mama, endometrio y próstata es menor⁴⁵¹. Por ejemplo, en un estudio de casos y controles se observó una reducción del 54 % del riesgo de cáncer endometrial, mientras que en otro estudio de casos y controles se apreció una disminución del riesgo de cáncer de mama en mujeres que consumían mucha soja y otras legumbres^{452,453}. La excreción urinaria de daidzeína y genisteína es menor en mujeres australianas que padecen cáncer de mama⁴⁵⁴. Se ha constatado que el consumo elevado de soja y tofu y la excreción urinaria elevada de isoflavonas están asociadas a un menor riesgo de cáncer de mama en Singapur, China, Australia e incluso en mujeres estadounidenses que consumen una dieta rica en isoflavonas^{453,455-459}. Estos estudios han reforzado la creencia de que un gran consumo de fitoestrógenos protegen contra el cáncer de mama. Sin embargo, no es cierto que exista un efecto directo del consumo de soja⁴⁶⁰. De hecho, un estudio de 6 meses de duración acerca del efecto de la proteína de soja administrada sobre las secreciones mamarias en mujeres premenopáusicas y posmenopáusicas reveló un incremento de dicha secreciones con aparición de células epiteliales hiperplásicas⁴⁶¹. Se demostró hiperplasia epitelial basada en la citología de las secreciones mamarias en 7 de 24 (29,2 %) de las mujeres. Estudios de cohortes llevados a cabo en Suecia y el Reino Unido no detectaron relación alguna entre los fitoestrógenos de la dieta y el riesgo de sufrir cáncer de mama^{462,463}.

La genisteína aumenta el factor de crecimiento epidérmico en tejido mamario inmaduro de rata, y se ha pensado que la exposición precoz a la genisteína favorece la diferenciación celular temprana, lo que hace a las glándulas mamarias más resistentes al desarrollo de cáncer⁴⁶⁴. Por otra parte, tras utilizar el modelo de cáncer de mama de rata inducido químicamente, no se detectaron signos de inhibición del desarrollo de tumores por la acción de la isoflavona⁴⁶⁵. En la mona, tratada durante 6 meses, no se observó proliferación del endometrio ni del tejido mamario^{466,467}.

Según una hipótesis, los fitoestrógenos protegen la mama al disminuir la exposición a los estrógenos endógenos, más potentes. Los datos no apoyan esta idea. El tratamiento en dosis altas (100 mg de daidzeína más 100 mg de genisteína) reduce las concentraciones de estradiol y sulfato de deshidroepiandrosterona en mujeres premenopáusicas y aumenta la duración de los ciclos⁴⁶⁸. No obstante, estas son dosis extremadamente elevadas. Un estudio indicó que el tratamiento con productos de soja asiáticos (alrededor de 32 mg de isoflavonas al día) se asociaba a una disminución significativa, del 9,3 %, de las concentraciones séricas lúteas de estradiol, pero sin acompañarse de otros cambios en el estradiol de la fase folicular, en las concentraciones de progesterona, en las concentraciones de globulina fijadora de las hormonas sexuales ni en la duración de los ciclos⁴⁶⁹. Es interesante señalar que se observó disminución del estradiol lúteo únicamente en las participantes asiáticas, en las cuales la excreción urinaria de isoflavonas era mayor que en las no asiáticas⁴⁶⁹. Estos mismos investigadores notificaron que un gran consumo de proteína de soja sola (tras eliminar las isoflavonas) reducía las concentraciones de estradiol y progesterona a lo largo de todo el ciclo⁴⁷⁰. En otros estudios no se han observado efectos en el estradiol, la FSH, la LH o la globulina fijadora de las hormonas sexuales en mujeres premenopáusicas⁴⁷¹ y, lo que es muy importante, en las hormonas circulantes de mujeres posmenopáusicas^{472,473}. La falta de efecto en las concentraciones de gonadotropinas y esteroides es importante, pues priva al médico de un método para evaluar la posología.

Los catecolestrógenos (2-hidroxiestrógenos y 4-hidroxiestrógenos) se propusieron hace tiempo como vía metabólica que podía ser protectora, o al menos antiestrogénica. La hidroxilación en la posición 2 o 4 produce metabolitos inactivos. En un estudio, en 8 mujeres posmenopáusicas tratadas con un complemento de leche de soja se constató un aumento de la excreción urinaria de 2-hidroxiestróna en un porcentaje promedio del 47 %⁴⁷⁴. En otro estudio no pudo detectarse ningún cambio en los 2-hidroxiestrógenos⁴⁷¹. En un estudio limitado a mujeres estadounidenses de origen asiático tampoco pudo identificarse influencia alguna de la ingesta de soja en la excreción total de metabolitos estrogénicos; no obstante, se observó un aumento en los catecolestrógenos con mayor ingesta de soja, equilibrado por una disminución en la hidroxilación⁴⁷⁵.

En respuesta a la soja no se detectaron incrementos significativos de las concentraciones de genisteína y daidzeína en aspirados de

pezón⁴⁷⁶. No obstante, se apreció un indicio de estimulación estrogénica, medido por las concentraciones de pS2 (una proteína regulada al alza por los estrógenos), pero no hubo signos de un efecto en la proliferación de las células epiteliales, los receptores de estrógenos y progesterona, la apoptosis ni la mitosis. Así pues, no se detectaron defectos antiestrogénicos, y a lo sumo hubo un efecto estrogénico muy débil. En otro estudio, 48 mujeres con mamas normales recibieron un suplemento de soja de 60 g durante 14 días, y en estas mujeres aumentó la proliferación epitelial lobulillar y la expresión de receptores de progesterona, un indicio de estimulación estrogénica⁴⁷⁷. Según algunos autores, la clave para un efecto beneficioso en la mama podría ser la exposición precoz, mientras que un incremento súbito en una etapa tardía de la vida de los fitoestrógenos alimentarios podría ser perjudicial. Por otro lado, en un estudio de cohortes chinas realizado con 5 042 supervivientes de cáncer de mama, se documentó un menor riesgo de recurrencia y fallecimiento asociado a una mayor ingesta de soja, evidente entre las mujeres con tumor con receptores estrogénicos o sin ellos, y entre las que recibían tamoxifeno y las que no⁴⁷⁸. En una cohorte estadounidense de 1 954 supervivientes de cáncer de mama, se observó una mayor disminución del 60 % en la recurrencia de cáncer de mama en mujeres posmenopáusicas que recibían tamoxifeno comparando la mayor ingesta de soja con la menor⁴⁷⁹. ***La mayoría de las pruebas indican que una ingesta elevada de fitoestrógenos se asocia a un menor riesgo de cáncer de mama, incluida la recurrencia en las supervivientes de cáncer de mama. Se desconoce si el efecto es un marcador de respuestas metabólicas favorables a los fitoestrógenos o si hay una influencia directa sobre el tejido mamario. Los indicios también indican que el consumo de fitoestrógenos no interfiere de manera adversa en el mecanismo de acción del tamoxifeno.***

Sofocos	Efecto insignificante
Enfermedad coronaria	Efecto débil
Hueso	Ausencia de efecto
Cognición	Desconocido
Mama	Pueden ser protectores
Endometrio	Ausencia de efecto
Vagina	Ausencia de efecto

Se coincide en que los fitoestrógenos carecen de efectos en el útero o la vagina^{328,372, 373,375, 379,380,466,467,472,473,480}. No cabe esperar un efecto beneficioso en la sequedad vaginal o la dispareunia; sin embargo, la falta de un estímulo proliferativo sobre el endometrio es una consecuencia deseada de los complementos de fitoestrógenos.

Actualmente, el aporte recomendado que puede tener cierto efecto en la enfermedad coronaria es de 50-60 mg de isoflavonas al día, una cantidad presente en 25 g de extracto acuoso de proteína de soja. Cabe esperar un efecto beneficioso en la enfermedad coronaria en mujeres con perfiles lipídicos anómalos, como consecuencia de la disminución del colesterol total y LDL, y del aumento de la reacción vascular. Se desconoce la magnitud del efecto. Un aporte excesivo puede causar molestias digestivas y flatulencia, inhibición de enzimas necesarias para la digestión de proteínas, posiblemente obstrucción de la captación de minerales y aumento de peso.

Función del equol

El equol es un metabolito bacteriano y el único metabolito con actividad hormonal del fitoestrógeno de soja daidzeína. Es uno de los compuestos estrogénicos de la orina de yeguas preñadas, de ahí su nombre. Al menos *in vitro*, el equol estimula la transcripción génica con ambos receptores estrogénicos y con mayor potencia que cualquier otra isoflavona⁴⁸¹. La formación de equol depende totalmente de la microflora intestinal; por tanto, hablando estrictamente no es un fitoestrógeno. Para ser exactos, el equol es un estrógeno no esteroideo, un miembro de la familia de las isoflavonas, y exclusivamente un producto metabólico de las bacterias intestinales.

La observación más importante en relación con el equol es que el 30-50 % de los adultos no lo producen, incluso cuando reciben grandes dosis de soja⁴⁸². Esto contrasta con los primates no humanos y otros animales; todos los que se han estudiado producen grandes cantidades de equol. Así pues, hay dos poblaciones humanas: productores de equol y no productores de equol. La cuestión fundamental es si los productores obtienen mayores efectos clínicos de los fitoestrógenos que los no productores. Como se ha mencionado, por el momento los efectos clínicos de las isoflavonas en el hueso no han sido impresionantes. En un estudio aleatorizado de 2 años de duración de mujeres posmenopáusicas, la leche de soja rica en isoflavonas aumentó la masa ósea vertebral en el 45 % de las pacientes que eran productoras de equol; esencialmente, no hubo ningún efecto en las no productoras de equol⁴⁸³. Se han comunicado efectos beneficiosos más intensos en el perfil lipídico en mujeres productoras de equol⁴⁸². Por consiguiente, la población destinada a beneficiarse del consumo de soja podría limitarse a las productoras de equol. Es necesario repetir estudios que midan las respuestas en las personas identificadas como productoras o no productoras de equol. Si la población destinada a beneficiarse del consumo de soja se limitase a las productoras de equol, debería desarrollarse un método cómodo y barato para identificar la producción de equol. Además, es necesario poner a punto métodos que conviertan a las personas no productoras en productoras.

Un enfoque nuevo es administrar el propio equol. La daidzeína produce dos formas de equol, el isómero inactivo R-equol y el S-equol, el isómero activo que se une al receptor de estrógeno β . Se ha sintetizado S-equol y su administración es eficaz en el tratamiento de los síntomas menopáusicos⁴⁸⁴. Otra alternativa es el complemento de S-equol que se obtiene incubando bacterias productoras de equol con isoflavonas de la soja^{485,486}. El S-equol también bloquea la actividad de la dihidrotestosterona y, en consecuencia, puede tratar efectos androgénicos como el acné, el hirsutismo, la calvicie masculina y el cáncer de próstata⁴⁸⁷.

Estriol

El interés por el estriol se remonta al informe de Lemon en 1975 que indicaba que esta hormona limita el crecimiento de los tumores de mama en el modelo de rata de tumor inducido químicamente¹⁹. No obstante, se suele omitir que el estradiol funcionó igual de bien en este modelo. El tratamiento de las mujeres posmenopáusicas con estriol no tiene efectos globales en los lípidos ni previene el infarto de miocardio^{488,489}. El estriol, sin tratamiento concomitante con progestágenos, aumenta el riesgo de cáncer endometrial con el uso oral a largo plazo de 1-2 mg diarios³⁶². Al menos dos estudios no han conseguido demostrar prevención de la osteopenia con la administración de 2 mg de estriol al día^{17,18}. En un estudio de casos y controles no se observó reducción de las fracturas de cadera con estriol, en comparación con un riesgo menor con estradiol⁴⁸⁹. *No hay indicios que indiquen la existencia de algún efecto favorable y único del estriol.*

Progesterona transdérmica

Se ha afirmado que la crema de progesterona transdérmica (o percutánea) tiene muchos efectos favorables. Para conseguir efectos extensos, la absorción debe producir una concentración sanguínea suficiente. En dos estudios ingleses aleatorizados, a ciegas y controlados con placebo se utilizaron dosis de dos a cuatro veces superiores a las recomendadas y se registraron concentraciones sanguíneas de aproximadamente 1 ng/ml, apoyadas por concentraciones urinarias muy bajas de pregnanodiol^{490,491}. En un estudio estadounidense se alcanzaron concentraciones sanguíneas de progesterona de 2-3 ng/ml con la aplicación dos veces al día⁴⁹². En un estudio italiano de 1 año de duración no se cuantificaron las concentraciones sanguíneas, pero no se detectaron defectos en la densidad ósea, los perfiles lipídicos ni las puntuaciones de depresión⁴⁹³.

Estos estudios indican muy poca absorción sistémica de la progesterona procedente de la crema (la concentración no alcanza concentraciones normales de la fase lútea) y existe una gran variabilidad.

En un estudio clínico aleatorizado realizado en el Reino Unido utilizando dosis transdérmicas de 5, 20, 40 y 60 mg de crema de progesterona no pudieron detectarse diferencias en cuanto a las determinaciones de síntomas psicológicos, somáticos y vasomotores comparado con el placebo⁴⁹⁴. En un estudio australiano de 16, 32 o 64 mg de progesterona transdérmica administrada diariamente no se observó una absorción significativa y, lo que es muy importante, no se apreciaron respuesta endometrial ni efectos en los sofocos, los lípidos, el hueso, el estado de ánimo o la sexualidad^{495,496}. Incidentalmente, en este estudio se observaron concentraciones salivales de progesterona tan variables que carecían de significado. La crema de progesterona puede originar elevadas concentraciones salivales, sin una modificación importante de las concentraciones séricas o urinarias (se desconoce el mecanismo)^{497,498}. Las cifras de eritrocitos reflejan las concentraciones séricas y no indican transporte preferente o secuestro⁴⁹⁸. ***Médicos y pacientes deben ser conscientes de que la progesterona transdérmica no reducirá los sofocos más que el placebo, pero lo que es más importante, este tratamiento no protegerá al endometrio del riesgo de cáncer endometrial asociado al tratamiento con estrógenos.***

Las cremas de ñame silvestre se comercializan como precursores de progesterona o fórmulas «equilibradas». El ñame contiene

diosgenina, un esteroide vegetal que puede convertirse en progesterona en un laboratorio químico pero no en el cuerpo humano. Es previsible que una crema de ñame silvestre no tenga efectos en una amplia variedad de mediciones en mujeres posmenopáusicas⁴⁹⁹. Algunas contienen progesterona, añadida por el fabricante. Las cremas con menos de 0,016 % de progesterona se pueden vender sin receta. No hay indicios que indiquen que estos preparados produzcan efectos sistémicos.

La mejor absorción se consigue con geles de progesterona, una solución alcohólica con hidroxipropil metilcelulosa y agua⁵⁰⁰. Con una dosis de 100 mg de gel de progesterona, la concentración sérica de progesterona se halla claramente dentro del intervalo de la fase lútea, pero el uso clínico requiere estudios que documenten la influencia sobre el endometrio.

Deshidroepiandrosterona (DHEA)

La producción suprarrenal de andrógenos disminuye espectacularmente con el envejecimiento. El mecanismo se desconoce, pero no se debe a la pérdida de estrógenos en la menopausia ni se puede corregir con estrógenos⁵⁰¹. La impresionante disminución (75-85 %) de las concentraciones circulantes de DHEA que se produce con el envejecimiento (mayor en los varones que en las mujeres) ha motivado la investigación de un posible efecto beneficioso de los complementos de DHEA⁵⁰².

La única función demostrada de la DHEA y su sulfato, el DHEAS, es proporcionar una reserva de prohormona para la conversión en andrógenos y finalmente en estrógenos. A los 70 u 80 años de edad, las concentraciones circulantes en los hombres y las mujeres son aproximadamente un 10 % de las concentraciones máximas observadas entre los 20 y los 30 años. Sin embargo, los complementos de DHEA no mejoran los síntomas menopáusicos, el estado de ánimo, la libido, la cognición o la memoria, pero sí aumentan la testosterona y disminuyen el colesterol HDL⁵⁰³. La administración a corto plazo de DHEA tiene un efecto moderado en la respuesta sexual en las mujeres posmenopáusicas, pero la dosis utilizada fue enorme, 300 mg⁵⁰⁴.

Aunque se ha comunicado que las bajas concentraciones de DHEA y de DHEAS se asocian a un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular en los varones, los datos transversales de las mujeres arrojan resultados contradictorios. En un estudio longitudinal de 236 mujeres, mayores concentraciones de DHEA y DHEAS en mujeres de edad madura se relacionaron con un *mayor* riesgo de enfermedad cardiovascular⁵⁰⁵.

Los complementos de DHEA (50 mg/día), produjeron concentraciones reproductivas de DHEAS en hombres de edad avanzada, no modificaron las concentraciones de testosterona ni de dihidrotestosterona, y aumentaron las de estradiol y estrona, aunque todavía dentro de límites normales⁵⁰⁶. En las mujeres, 25 mg o 50 mg diarios aumentaron las concentraciones de testosterona, disminuyeron las concentraciones de globulina fijadora de las hormonas sexuales y produjeron efectos adversos en el perfil lipídico^{507,508}. La DHEA administrada de forma exógena se convierte en potentes andrógenos y estrógenos. Los posibles efectos a largo plazo consisten en hirsutismo, alopecia, cambio de la voz, efectos en la próstata y la mama, y mayor riesgo de enfermedad coronaria. Los suplementos de DHEA requieren ajuste de la dosis empleando la concentración circulante de testosterona total y manteniendo la concentración por debajo de 80 ng/dl. Esto es difícil porque la Food and Drug Administration estadounidense midió el contenido de DHEA de 45 productos comerciales y los valores analizados variaron entre el 0 % y el 109,5 %⁵⁰⁹.

La administración intravaginal diaria de DHEA en dosis bajas mejora la atrofia vaginal y la sexualidad, con pocos cambios en la concentración sérica de DHEA, estradiol y testosterona⁵¹⁰⁻⁵¹³. Presuntamente, la DHEA se convierte localmente en estrógeno y testosterona. Serán necesarios estudios que documenten los efectos en tejidos diana, como el endometrio, el hueso y el hígado, para evaluar la seguridad a largo plazo de este tratamiento.

Sólo hay una medicina

Es conveniente decir a la paciente que, cuando utiliza preparados que carecen de datos de seguridad y eficacia, está experimentando con su propio cuerpo. Evidentemente, todas las pacientes tienen derecho a hacerlo, pero nosotros tenemos la obligación de comunicárselo. Un número impresionante de pacientes valorará este consejo y llegará a la conclusión de que no quieren ser sujetos de experimentación.

Sólo hay una medicina. Cualquiera que reivindique que trata o evita problemas de salud debe soportar el rigor de los estudios científicos sobre eficacia y seguridad. Cualquiera con el potencial de influir en la salud debe ceñirse a este requisito. Aquellos tratamientos que superen las pruebas pasarán a formar parte de nuestra práctica médica; aquellos que no las superen desaparecerán por el camino. La simplicidad y exactitud de este argumento es sobrecogedora; éste será el futuro de los tratamientos alternativos.

Volver al principio

Control de la hemorragia durante el tratamiento hormonal posmenopáusico

Con el tratamiento secuencial, cerca del 80-90 % de las mujeres presentan una metrorragia de privación mensual. Con el tratamiento combinado continuo con estrógenos-progestágenos, cabe esperar que el 40-60 % de las pacientes experimenten metrorragia intermenstrual durante los 6 primeros meses de tratamiento; sin embargo, este porcentaje disminuye al 10-20 % después de 1 año^{99,100,514}. Aunque este porcentaje de amenorrea con el tratamiento combinado continuo es un logro gratificante, el número de mujeres que experimentan metrorragia intermenstrual es considerable, por lo que se trata de un problema terapéutico difícil. En efecto, el problema individual más molesto y preocupante del tratamiento continuo diario es esta metrorragia intermenstrual.

¿Por qué la llamamos hemorragia intermenstrual? La hemorragia experimentada por las mujeres con el tratamiento combinado continuo es similar a la observada con los anticonceptivos orales. Se origina a partir de un endometrio dominado por la influencia progestacional; por tanto, el endometrio está habitualmente atrófico y aporta poco o nada al instrumento de biopsia exploratorio. La hemorragia intermenstrual se debe a un efecto progestacional en la fortaleza y la integridad vasculares, que origina una fragilidad tendente a la rotura y la hemorragia. Es útil explicar a las pacientes que esta hemorragia representa degradación del tejido a medida que el endometrio se adapta a su nueva estimulación hormonal. A partir de nuestra experiencia con los anticonceptivos orales, hemos aprendido a sentirnos cómodos con este tipo de hemorragia. Hemos aprendido que, en la mayoría de las pacientes, la incidencia de hemorragia intermenstrual con los anticonceptivos orales es máxima en los primeros meses de tratamiento y que habitualmente desaparece en la mayoría de las mujeres. De hecho, éste es el mismo patrón que muestran las mujeres posmenopáusicas con el tratamiento combinado continuo, por lo cual la estrategia terapéutica más eficaz es la educación y el apoyo de la paciente.

No hay ningún método eficaz avalado por estudios clínicos, ni una gran experiencia de alteración o sustitución de fármacos para tratar esta metrorragia intermenstrual. La tasa de metrorragia intermenstrual es sólo ligeramente mejor con una dosis alta de progestágeno (5 mg de acetato de medroxiprogesterona) que con una dosis baja (2,5 mg)^{99,514}. Por tanto, no hay ningún motivo de peso para emplear la dosis alta, lo que reducirá al mínimo los efectos secundarios. Lo mejor es ganar tiempo, porque la mayoría de las pacientes dejan de sangrar. Esto significa buena información de la paciente de antemano y contactos telefónicos frecuentes para calmar la ansiedad y estimular la persistencia. Las combinaciones de estrógenos-progestágenos que contienen un progestágeno de 19-nortestosterona (p. ej., acetato de noretindrona) se caracterizan por el mismo patrón de hemorragia, pero son menos las pacientes que sangran en los primeros 6 meses y la tasa de amenorrea al cabo de 1 año es mayor⁵¹⁵⁻⁵¹⁷.

OPCIONES PARA LA HEMORRAGIA PERSISTENTE

Tratamiento secuencial.

Histerectomía vaginal.

Ablación endometrial.

DIU con progestágeno.

Hay un grupo difícil de pacientes (10-20 % al final del primer año) que continúan sangrando. Cuanto más reciente haya sido la hemorragia de una paciente (por su estado premenopáusico o por haber recibido un método secuencial con hemorragia por privación), más probabilidades tiene de experimentar metrorragia intermenstrual. Por consiguiente, algunos médicos prefieren comenzar con el método secuencial cerca de la menopausia y luego pasar al método continuo algunos años más tarde. Nosotros preferimos empezar con el método continuo porque estas mujeres que logran la amenorrea se muestran muy agradecidas. En el caso de las pacientes en que persiste la hemorragia intermenstrual, es mejor volver al programa secuencial con el fin de tener las hemorragias por privación previstas y ordenadas en vez de la irregularidad de la hemorragia intermenstrual.

Algunas pacientes pueden elegir la ablación endometrial para resolver el problema de la metrorragia intermenstrual. Sin embargo, hay que recordar la preocupación por la posibilidad de que un endometrio residual aislado evolucione a un carcinoma sin advertirlo. Otra opción que merece considerarse es el dispositivo intrauterino (DIU) con progestágeno. La liberación local del progestágeno es eficaz para suprimir la respuesta endometrial y prevenir la hemorragia, aunque hay una cantidad importante de hemorragia intermenstrual en el primer año de uso. Se puede dejar implantado el DIU que libera levonorgestrel durante 10 años, lo que supone una clara ventaja^{136,518}. Por último, en algunas pacientes, la histerectomía vaginal puede ser una alternativa aceptable.

INDICACIONES PARA LA BIOPSIA PREVIA AL TRATAMIENTO

Características asociadas a alto riesgo de enfermedad.

Tratamiento previo con estrógenos sin oposición.

INDICACIONES PARA LA BIOPSIA ENDOMETRIAL DURANTE EL TRATAMIENTO

Ansiedad clínica.

Ansiedad de la paciente.

Tratamiento con estrógenos sin oposición.

Espesor endometrial mayor de 4 mm.

Antecedentes de tratamiento con estrógenos sin oposición.

No es esencial realizar sistemáticamente biopsias endometriales antes del tratamiento. Las anomalías endometriales en las mujeres posmenopáusicas asintomáticas son muy poco frecuentes^{514,519,520}. Un planteamiento económico razonable sería limitar las biopsias previas al tratamiento (empleando un dispositivo de plástico de aspiración endometrial en el consultorio) a las pacientes con mayor riesgo de alteraciones endometriales: mujeres con trastornos relacionados con la exposición crónica a los estrógenos (obesidad, hemorragia uterina disfuncional, anovulación y esterilidad, hirsutismo, gran consumo de alcohol, hepatopatía, problemas metabólicos como la diabetes mellitus y el hipotiroidismo) y mujeres que presentan una hemorragia irregular con el tratamiento con estrógenos-progestágenos. En ausencia de una hemorragia anómala, está justificada cierta confianza en los efectos protectores de los gestágenos, y las biopsias periódicas sistemáticas no son necesarias. ***Con todo, las mujeres que optan por el tratamiento con estrógenos sin oposición deben ser objeto de vigilancia endometrial al menos una vez al año.***

Es conveniente efectuar una biopsia por aspiración endometrial cuando la ansiedad de la paciente generada por la posibilidad de una afección exige esta respuesta. También es oportuno realizar una biopsia cuando el médico está preocupado; con la experiencia cada vez mayor con este método, se necesita cada vez más para preocuparse. Si la hemorragia persiste durante 6 meses, hay que considerar la histeroscopia en el consultorio, que descubrirá un número impresionante de pólipos y fibromas intrauterinos.

Es más frecuente encontrar un endometrio anómalo en pacientes que reciben estrógenos-progestágenos en combinación cuando han sido tratadas previamente durante un período con estrógenos sin oposición. La hemorragia intermenstrual o la hemorragia no prevista en estas pacientes requieren vigilancia endometrial porque el mayor riesgo de cáncer de endometrio persiste más allá del período de exposición a los estrógenos sin oposición, y se desconocen qué medida será eficaz la exposición protectora posterior a un progestágeno⁵²¹⁻⁵²³. Es prudente evaluar el endometrio en estas pacientes antes de sustituir el tratamiento sin oposición por el tratamiento combinado. Los médicos deben sentirse muy preocupados en el caso de las pacientes tratadas previamente con estrógenos sin oposición.

Una pauta combinada de estrógenos-progestágenos no evita totalmente el cáncer de endometrio⁵²². Sin embargo, la vigilancia del médico detectará el cáncer endometrial en un estadio inicial, que se puede tratar con resultados excelentes.

Es frecuente que las mujeres que reciben una pauta secuencial empiecen a sangrar cuando están a la mitad de la administración del progestágeno. Se ha sugerido que el momento de la hemorragia por privación en las mujeres que reciben una pauta secuencial de estrógenos-progestágenos es un método de cribado para la decisión en cuanto a la biopsia. En las mujeres que reciben una serie de progestágenos durante 12 días de cada mes, la hemorragia en el día 10 (o antes) después de la adición del progestágeno se asociaría a endometrio proliferativo. En cambio, la hemorragia que comenzaba el día 11 o más tarde se asociaría a endometrio secretor, que probablemente indicaba menos necesidad de biopsia⁵²⁴. Pero, ¿se relaciona esto con el riesgo de hiperplasia y cáncer? Según un estudio de 413 mujeres posmenopáusicas, el día de la hemorragia **NO** predecía la seguridad endometrial⁵²⁵. La hemorragia por privación regular con un programa secuencial no garantiza al 100 % que no haya hiperplasia y quizá cáncer de endometrio. Esta incertidumbre con el programa secuencial es otro motivo para optar por el método mixto diario, con el cual la hemorragia irregular y la medición ecográfica de mayor espesor endometrial son buenas indicaciones para la biopsia endometrial.

Si una paciente presenta hemorragia recurrente a pesar de la repetición del tratamiento médico, debe sospecharse la presencia de miomas submucosos o pólipos endometriales. Un legrado minucioso puede pasar por alto estos procesos, por lo que puede ser útil otro estudio diagnóstico. La histerosalpingografía con instilación lenta de colorante y la exploración radioscópica o la ecografía meticulosas con instilación de solución salina en la cavidad uterina o la histeroscopia pueden descubrir un mioma o un pólipo. La histeroscopia también puede guiar una biopsia más exacta del endometrio.

Medición del espesor endometrial mediante ecografía transvaginal

El espesor del endometrio posmenopáusico medido con ecografía transvaginal en las mujeres posmenopáusicas se relaciona con la presencia o la ausencia de patología. Sin embargo, la intensidad de las alteraciones patológicas no se relaciona con el espesor medido⁵²⁶. Un espesor endometrial (las dos capas de las paredes anterior y posterior en el eje longitudinal) menor de 5 mm es tranquilizador y permite un tratamiento conservador^{527,528}. Un espesor endometrial mayor de 4 mm requiere biopsia; se calcula que el 50-75 % de las pacientes que sangran con tratamiento hormonal y evaluadas con ecografía necesitan biopsia^{526,529}. Un espesor endometrial menor de 5 mm en mujeres que reciben tratamiento hormonal, ya sea una pauta secuencial o una combinación diaria de estrógenos-progestágenos, es tranquilizador^{528,530,531}. Parece lógico que el espesor endometrial medido por ecografía en las pacientes que reciben una pauta secuencial pueda verse afectado por el día del ciclo de tratamiento, por lo cual la evaluación ecográfica debe realizarse hacia el final de la fase con el progestágeno o al principio del ciclo⁵³²⁻⁵³⁴. En un estudio italiano se concluyó que el espesor endometrial medido poco después de la hemorragia por privación en mujeres tratadas con una pauta secuencial era semejante al espesor de las mujeres tratadas con una pauta combinada continua de estrógenos-progestágenos⁵³⁵. Cuando un endometrio grueso se asocia a un endometrio atrófico en la biopsia, suele haber pólipos. Se puede conseguir mayor exactitud con la instilación de solución salina en la cavidad uterina durante la ecografía⁵³⁶. El velocímetro Doppler no mejora la exactitud para discriminar entre endometrio normal y anómalo⁵³⁷. ***El médico no debe quedarse tranquilo con unos resultados «normales» en la ecografía si la paciente tiene una hemorragia persistente. La investigación de una hemorragia anómala a pesar de resultados «normales» debe reducir a prácticamente cero los casos pasados por alto de patología***⁵³⁸. ***En esta circunstancia, se recomienda la histeroscopia.***

Prueba de estimulación con progestágenos

R. Don Gambrell Jr. ideó la administración de un progestágeno (p. ej., 10 mg de acetato de medroxiprogesterona durante 2 semanas) como medio para detectar la presencia de endometrio dependiente de estrógenos en mujeres posmenopáusicas⁵³⁹. Una hemorragia por privación indicaría la aparición de una respuesta endometrial al progestágeno, una respuesta que requiere estimulación endometrial previa por estrógenos y señala la necesidad de evaluación del endometrio. En otras palabras, la ausencia de hemorragia por privación es un hecho tranquilizador para el médico y la paciente. Esta maniobra clínica ha suscitado preocupación por la posible presencia de falsos negativos y falsos positivos. Ahora se dispone de varios estudios que respaldan la eficacia y la validez de este método⁵⁴⁰⁻⁵⁴². Los datos publicados indican que la mayoría de las mujeres, aunque quizá no todas, con proliferación, hiperplasia e incluso cáncer de endometrio responden con una hemorragia de privación después de una prueba con progestágenos, y que la medición ecográfica del espesor endometrial es mayor de 4 mm^{543,544}. En un experimento con monas, 1 de 14 animales tratados con estrógenos no sangraron y 5 de 13 sí lo hicieron⁵⁴⁵. El problema es que los estudios realizados hasta la fecha no consiguieron reunir a muchas pacientes, y todavía no se ha resuelto la cuestión de si una paciente con endometrio anómalo sangrará siempre en respuesta al tratamiento con progestágenos y a la privación de estas hormonas.

Volver al principio

Riesgos y efectos beneficiosos del tratamiento con estrógenos-progestágenos

Enfermedad cardiovascular: datos de ciencia básica

Efecto favorable en los lípidos y las lipoproteínas

Los efectos más importantes en los lípidos del tratamiento posmenopáusico con estrógenos son la reducción del colesterol LDL y el aumento del colesterol HDL. Los estrógenos aumentan las concentraciones de triglicéridos y el catabolismo del colesterol LDL, así como el número y la actividad de los receptores de lipoproteínas, lo que se traduce en una disminución del colesterol LDL⁵⁴⁶⁻⁵⁴⁸. Los estrógenos inducen un cambio en el colesterol LDL hacia unas partículas más pequeñas y más densas, pero en forma de un recambio más rápido en la circulación, lo que da menos tiempo para la oxidación y la adquisición del colesterol^{549,550}. El incremento de las cifras de colesterol HDL, en particular de la subfracción colesterol HDL₂, es en gran medida la consecuencia de la inhibición de la actividad de las lipasas hepáticas, que convierte el colesterol HDL₂ en colesterol HDL₃. El tratamiento posmenopáusico con estrógenos con o sin progestágenos también reduce las concentraciones circulantes de lipoproteína(a)^{551,552}.

Las variaciones de las concentraciones circulantes de apoproteínas reflejan las de las lipoproteínas: las concentraciones de apolipoproteína B (la proteína de superficie principal del colesterol LDL) disminuyen en respuesta a los estrógenos, en tanto que la apolipoproteína A-I (la principal apolipoproteína del colesterol HDL) aumenta. Los incrementos del colesterol HDL y de los triglicéridos

inducidos por los estrógenos se atenúan si se añaden progestágenos en dosis suficientes^{100,102,553-558}. La administración concomitante de estrógenos y un inhibidor de la HMG-CoA reductasa (pravastatina) produjo una modificación más favorable del perfil lipídico en mujeres con hipercolesterolemia que cualquiera de estos tratamientos por separado⁵⁵⁹.

Efectos antiateroescleróticos directos

Estudios importantes con monos apoyan la acción protectora de los estrógenos contra la aterosclerosis, lo que pone de relieve mecanismos independientes del perfil de colesterol-lipoproteínas. La administración oral de una combinación de estrógenos y una dosis alta de progestágeno a monos alimentados con una dieta rica en colesterol disminuyó el grado de aterosclerosis coronaria a pesar de una reducción del colesterol HDL⁵⁶⁰⁻⁵⁶². En experimentos ligeramente similares, el tratamiento con estrógenos impidió con claridad el desarrollo de lesiones arteriales en conejos, y este defecto no se redujo al añadir progestágenos al tratamiento⁵⁶³⁻⁵⁶⁶. Estas observaciones de un efecto directo contra la aterosclerosis dan a entender que las mujeres con perfiles de colesterol ya favorables se beneficiarían de esta acción adicional. Y, al considerar el efecto de los progestágenos, el descenso del colesterol HDL no es necesariamente aterógeno si se acompaña de un incremento del efecto estrogénico.

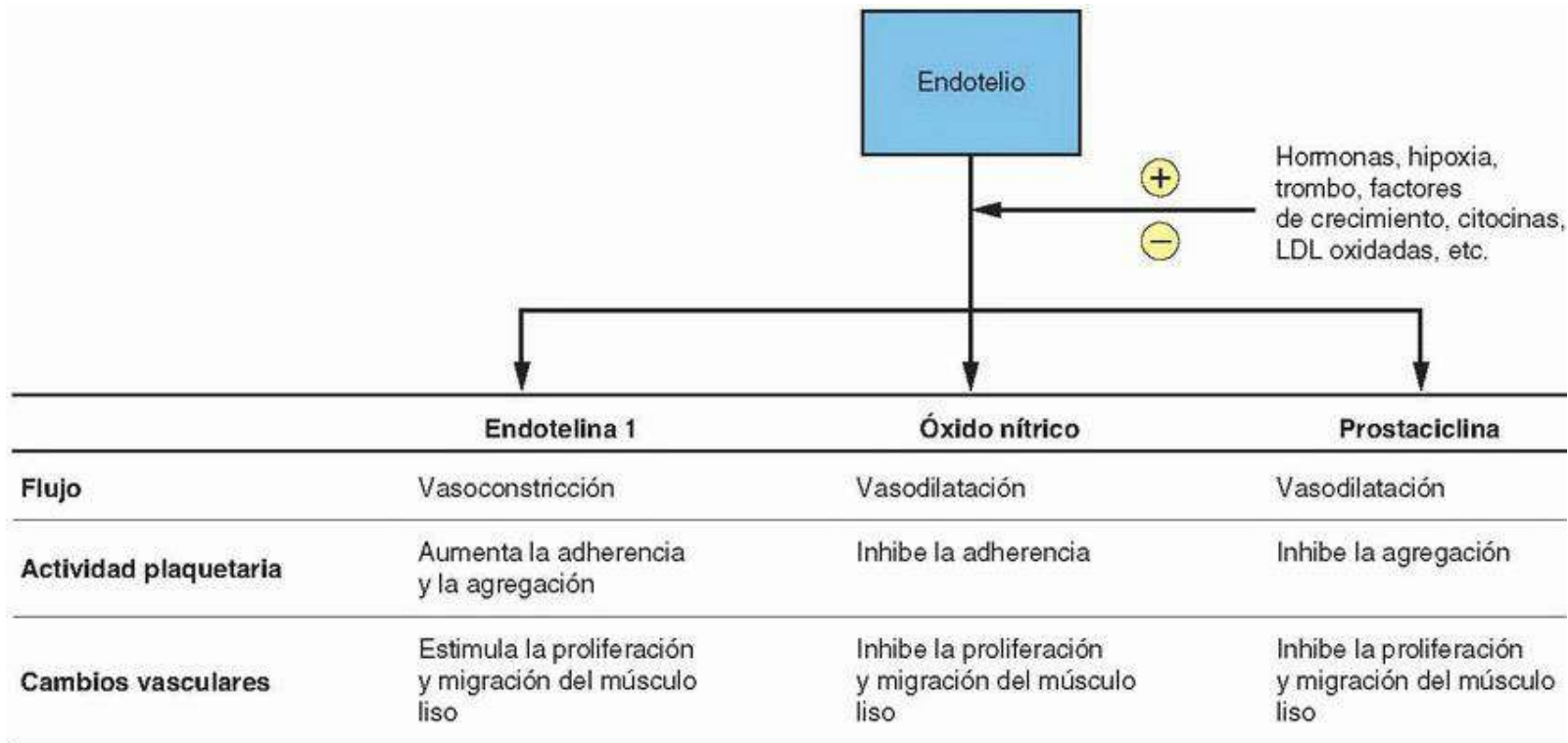
Los estudios con monos se extendieron a un modelo posmenopáusico (monas ovariectomizadas). En comparación con la ausencia de tratamiento hormonal, el tratamiento con estrógenos solos o estrógenos con progesterona de una manera secuencial redujo significativamente la aterosclerosis, de nuevo con independencia del perfil de lípidos y lipoproteínas circulantes^{567,568}. Se pudo demostrar en estas monas alimentadas con una dieta muy aterógena una inhibición directa de la acumulación del colesterol LDL y un incremento del metabolismo de dicho colesterol en los vasos arteriales⁵⁶⁹. La administración diaria de acetato de medroxiprogesterona en este modelo de mona no impidió el efecto beneficioso de los estrógenos conjugados en la aterosclerosis coronaria⁴⁰⁸.

Hay bajas concentraciones de ésteres de ácidos grasos de estradiol en la circulación, transportados en lipoproteínas. Estos ésteres son potentes estrógenos y protegen contra la oxidación del colesterol LDL; en efecto, la eficacia antioxidante del estradiol puede requerir esterificación e incorporación al colesterol LDL⁵⁷⁰. Las concentraciones de ésteres de ácidos grasos de estradiol aumentan con los estrógenos administrados por vía oral pero no por vía transdérmica⁵⁷¹.

Vasodilatación dependiente del endotelio y antiagregación plaquetaria

El endotelio regula el grado de contracción y función del músculo liso circundante, primordialmente mediante la liberación de factores relajantes y constrictores derivados del endotelio. En la hipertensión y en otras enfermedades cardiovasculares, la liberación de factores relajantes (que probablemente se trata de un factor, el óxido nítrico) está atenuada, mientras que la liberación de factores constrictores (el más importante de ellos es la endotelina 1) está aumentada. Las endotelinas constituyen una familia de péptidos que actúan de forma paracrina en las células musculares lisas. Al parecer, la endotelina 1 es sintetizada exclusivamente por las células endoteliales. La vasoconstricción inducida por las endotelinas es una consecuencia de una acción directa en las células musculares lisas vasculares, una acción que invierte el óxido nítrico. Por lo tanto, la alteración de la liberación del óxido nítrico potencia la acción de las endotelinas. Se cree que la hipertensión y la aterosclerosis están influidas por el equilibrio entre estos factores. Las mujeres presentan menores concentraciones circulantes de endotelina, concentraciones que son incluso más bajas durante el embarazo y descienden en respuesta al tratamiento oral y transdérmico con estrógenos^{572,573}.

El óxido nítrico (y los estrógenos) también inhiben la adherencia y la agregación de las plaquetas de una manera sinérgica con la prostaciclina (también un vasodilatador potente derivado del endotelio)^{574,575}. Se puede observar un incremento rápido del flujo sanguíneo por vasodilatación y disminución de la resistencia periférica tras la administración de estrógenos. Esta respuesta se puede producir con la administración transdérmica y oral⁵⁷⁶⁻⁵⁷⁸. La síntesis y la secreción de óxido nítrico (el potente producto de vasodilatación endotelial) pueden ser estimuladas directamente por los estrógenos en preparaciones experimentales *in vitro* de arterias coronarias⁵⁷⁹. Tanto en mujeres posmenopáusicas normales como en mujeres con hipertensión, hipercolesterolemia, diabetes mellitus o enfermedad coronaria, la infusión intrarterial de cantidades fisiológicas de estradiol en el antebrazo potencia la vasodilatación dependiente del endotelio, y hay una relación dosis-respuesta^{580,581}. Se ha descrito una dilatación similar de la arteria humeral con 0,3 mg y 0,625 mg de estrógenos conjugados⁵⁸². Al comparar las respuestas en dicha arteria de las mujeres que usan hormonas a largo plazo (con o sin progestágenos) y de las que no las usan, se pudo observar una mejoría de la vasodilatación dependiente del endotelio con dosis convencionales⁵⁸³. En estudios aleatorizados meticulosos, la adición de acetato de noretindrona o acetato de medroxiprogesterona no redujo el efecto beneficioso de los estrógenos sobre el flujo arterial periférico^{584,585}. Sin embargo, no todos los estudios coinciden; en un estudio danés de las respuestas de la arteria humeral, no se observaron diferencias entre las mujeres posmenopáusicas tratadas con una pauta de combinación de estrógenos-progestágenos a largo plazo con las mujeres posmenopáusicas no tratadas⁵⁸⁶.



Herramientas de imágenes

La síntesis del óxido nítrico está implicada en la regulación del tono vascular (y gastrointestinal) y en la actividad neuronal. Una familia de isozimas (sintasas del óxido nítrico) cataliza la oxidación de la L-arginina a óxido nítrico y citrulina. La acción de la sintasa del óxido nítrico en el endotelio depende del calcio, y su síntesis está mediada específicamente por los estrógenos⁵⁸⁷. En experimentos con animales, la liberación basal endotelial de óxido nítrico es mayor en las hembras, una diferencia de sexos mediada por los estrógenos^{579,588}. En las mujeres tratadas con estrógenos después de la menopausia y acetato de ciproterona o acetato de medroxiprogesterona, el óxido nítrico circulante (como se refleja en las concentraciones de nitrito-nitrato) está aumentado, como consecuencia de la producción de óxido nítrico en el endotelio inducida por los estrógenos^{589,590}. En cambio, el tratamiento a largo plazo con estradiol y acetato de noretindrona no modificó el óxido nítrico, la endotelina 1, la prostaciclina ni el tromboxano A₂⁵⁹¹.

La acetilcolina provoca vasoconstricción en las arterias coronarias; sin embargo, la administración directa de estradiol en dosis fisiológicas en las arterias coronarias de mujeres posmenopáusicas con y sin enfermedad coronaria convierte la vasoconstricción inducida por acetilcolina en vasodilatación con aumento del flujo⁵⁹². Esta respuesta vasomotora favorable a la acetilcolina también puede demostrarse en experimentos a corto plazo con la administración transdérmica de estradiol (alcanzando concentraciones sanguíneas de 67-89 pg/ml)⁵⁹³. Esta misma respuesta relacionada con los estrógenos se observa en mujeres con aterosclerosis coronaria al comparar las que utilizan estrógenos con las que no⁵⁹⁴. Ésta es una respuesta dependiente del endotelio, mediada en un grado importante por un incremento del óxido nítrico⁵⁹⁵. La administración de dosis habituales de estrógenos (con o sin progestágeno diario) a mujeres con enfermedad coronaria reduce el grado de isquemia, retrasa la aparición de signos de isquemia miocárdica en los electrocardiogramas y aumenta la tolerancia al esfuerzo⁵⁹⁶⁻⁶⁰⁰. Tal respuesta electrocardiográfica no se observó en las mujeres que presentaban angina inestable⁶⁰¹. En las mujeres sanas, una dosis oral convencional de 0,625 mg de estrógenos conjugados careció de efecto en las respuestas hemodinámicas con el ejercicio en una cinta sin fin⁶⁰². En la mona, la respuesta vasodilatadora a la acetilcolina requirió una concentración sanguínea de estradiol superior a 60 pg/ml⁶⁰³. Es necesario normalizar según las concentraciones sanguíneas de estradiol los estudios con estrógenos transdérmicos que no indican efectos en la función endotelial.

Vasodilatación independiente del endotelio

Los estrógenos relajan las arterias coronarias que están desprovistas de epitelio⁶⁰⁴. La presencia de inhibidores de la sintasa del óxido nítrico o de la sintasa de las prostaglandinas no evita esta respuesta. Así pues, esta vasodilatación se consigue mediante un mecanismo independiente del endotelio vascular, quizá actuando sobre fenómenos mediados por el calcio⁶⁰⁵. La vasodilatación producida por el nitroprusiato sódico es independiente del endotelio. En mujeres posmenopáusicas sanas y mujeres posmenopáusicas con factores de riesgo de aterosclerosis (hipertensión, hipercolesterolemia, diabetes mellitus, enfermedad coronaria), la administración de cantidades

fisiológicas de estradiol aumentó la vasodilatación en el antebrazo inducida por nitroprusiato sódico⁵⁸⁰. Sin embargo, otros autores no han descrito efectos de la administración de estrógenos en la vasodilatación independiente del endotelio⁵⁷⁸.

Acciones en el corazón y los grandes vasos sanguíneos

El tratamiento con estrógenos aumentó el volumen sistólico y el llenado diastólico del ventrículo izquierdo^{606-608,578}. Es probable que este efecto sea una acción inótropa directa de los estrógenos que retrasa las alteraciones de la distensibilidad, relacionadas con la edad, que alteran la relajación cardíaca⁶⁰⁹. En un estudio de 3 meses duración, el acetato de medroxiprogesterona (5 mg/día durante 10 días de cada mes) no aumentó el incremento del gasto ventricular izquierdo (velocidad del flujo sistólico) observado con el tratamiento con estrógenos⁶¹⁰. Por otro lado, otros autores han detectado una atenuación de los efectos beneficiosos de los estrógenos en la distensibilidad (rigidez) asociada al tratamiento combinado con estrógenos-progestágenos⁶⁰⁹⁻⁶¹¹. Por último, otros autores no han sido capaces de demostrar un efecto del tratamiento oral con estrógenos a corto plazo ni del tratamiento transdérmico con estrógenos a largo plazo sobre la estructura y la función cardíacas^{612,613}. No están claros los motivos de estas diferencias.

Mejoría del metabolismo de la glucosa

En la menopausia se inicia un descenso del metabolismo basal relacionado con la edad, asociado a un incremento de la grasa corporal, especialmente la central (androide)^{614,615}. La resistencia a la insulina y las concentraciones circulantes de esta hormona aumentan en las mujeres después de la menopausia, y la alteración de la tolerancia a la glucosa predice un incremento del riesgo de enfermedad coronaria^{616,617}. Los estrógenos (con o sin progestágenos) previenen la tendencia al aumento de la grasa corporal central con el envejecimiento⁶¹⁸⁻⁶²¹. Esto inhibiría la interacción entre adiposidad abdominal, hormonas, resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, presión arterial y perfil lipídico aterógeno. De hecho, en el ensayo clínico aleatorizado Women's Health Initiative se registraron mejorías de las concentraciones de glucosa e insulina en ayunas en el grupo tratado con estrógenos-progestágenos⁶²². La hiperinsulinemia también ejerce un efecto aterógeno en los vasos sanguíneos, quizá secundario a propéptidos de la insulina. Aparte de sus propiedades vasoconstrictoras, la endotelina 1 ejerce un efecto mitógeno y, por tanto, contribuye al proceso aterosclerótico. La insulina estimula directamente la secreción de endotelina 1 en las células endoteliales, y las concentraciones circulantes de endotelina 1 se correlacionan con las concentraciones de insulina⁶²³.

Las mujeres posmenopáusicas tratadas con estrógenos orales tienen menos concentraciones de insulina en ayunas y una respuesta menor de la insulina a la glucosa^{555,622,624-627}. En un estudio aleatorizado de 1 año de duración en el que se compararon los estrógenos conjugados sin oposición con las pautas secuenciales y continuas habituales de estrógenos conjugados y acetato de medroxiprogesterona, no se observaron diferencias en los grupos de tratamiento en las disminuciones favorables de las concentraciones de insulina en ayunas⁵⁵⁵. La administración no oral de estrógenos apenas tiene efecto en el metabolismo de la insulina, salvo que se administre una dosis equivalente a 1,25 mg de estrógenos conjugados^{625,628}. Como una dosis oral menor tiene un efecto beneficioso, esto indica que el efecto de primer paso hepático es importante en esta respuesta, al menos en las mujeres sanas; los estudios con tratamiento hormonal transdérmico han indicado mejorías de la resistencia a la insulina y de la hiperinsulinemia, pero ningún efecto en mujeres con sensibilidad normal a la insulina^{629,630}. En estudios doblemente ciegos, cruzados y controlados con placebo de mujeres posmenopáusicas con diabetes mellitus no insulínica de tipo 2, el tratamiento con estrógenos mejoró todos los parámetros metabólicos de la glucosa (incluida la resistencia a la insulina), el perfil de lipoproteínas y las mediciones de la androgenicidad^{631,632}.

Los indicios indican de manera convincente que el tratamiento con estrógenos después de la menopausia mejora el metabolismo de la glucosa. Los estudios epidemiológicos documentan de manera impresionante que este efecto metabólico favorable asociado al estrógeno reduce la incidencia de la diabetes mellitus de tipo 2 de inicio en la edad adulta. Tres estudios de cohortes a gran escala, el Nurses' Health Study, el Finnish Kuopio Osteoporosis Risk Factor and Prevention Study y el estudio francés E3N, constataron disminuciones en la diabetes de nueva aparición asociada a tratamiento con estrógenos, el 20 % de las enfermeras estadounidenses que siempre recibían estrógenos, el 18 % de las del estudio francés que los recibían siempre y el 69 % de las mujeres finlandesas que los tomaban en el momento del estudio⁶³³⁻⁶³⁵. En la cohorte francesa, no se observó efecto de los gestágenos, y la reducción en la incidencia de diabetes (32 %) fue mayor con la administración oral de estrógeno en comparación con la transdérmica⁶³⁵. Los resultados del estudio clínico coinciden. En el estudio HERS, se observó diabetes en el grupo tratado con hormonas con una frecuencia que era un 35 % inferior comparado con el grupo del placebo⁶²⁷. En el estudio de la Women's Health Initiative se constató una reducción significativa del 21 % en quienes recibían estrógenos y gestágenos, y una reducción del 12 % en aquellas que sólo recibían estrógenos que no alcanzó significación estadística^{57,636}.

Inhibición de la oxidación de las lipoproteínas

La oxidación de las partículas de colesterol LDL es un paso (quizás el inicial) en la formación de la aterosclerosis, y el tabaquismo se asocia a una intensa oxidación de las lipoproteínas. En experimentos con animales, la administración de grandes cantidades de antioxidantes inhibe la formación de aterosclerosis y reduce las lesiones existentes. Los estrógenos son un antioxidante. El estradiol inhibe directamente la oxidación del colesterol LDL en respuesta al cobre y disminuye la formación global de óxidos lipídicos^{637,638}. Es importante señalar que esta acción antioxidante del estradiol está relacionada con concentraciones sanguíneas fisiológicas⁶³⁹. Además, los estrógenos pueden regenerar antioxidantes circulantes (tocoferoles y betacaroteno) y preservar estos antioxidantes en las partículas de colesterol LDL. Esta acción antioxidante de los estrógenos preserva la función vasodilatadora dependiente del endotelio al evitar el efecto perjudicial del colesterol LDL oxidado sobre la producción endotelial de agentes vasoactivos⁶⁴⁰. En una evaluación de la formación de peróxidos por las plaquetas, las mujeres tratadas con estrógenos y acetato de medroxiprogesterona en una pauta secuencial presentaron mayor actividad antioxidante en comparación con los días con estrógenos solos⁶⁴¹. En un estudio de 1 año de duración, la presencia de levonorgestrel no mermó la actividad antioxidante del estradiol⁶⁴².

Efecto favorable en la fibrinólisis

La menopausia se acompaña de incrementos del factor VII, el fibrinógeno y el inhibidor del activador del plasminógeno de tipo 1 (PAI-1)^{643,644}. Estos cambios originan un estado relativamente hipercoagulable y se asocian a un mayor riesgo de episodios cardiovasculares. Las mujeres posmenopáusicas tratadas con estrógenos tienen concentraciones menores de fibrinógeno y plasminógeno. Se han observado menores concentraciones de fibrinógeno, factor VII y PAI-1 en mujeres premenopáusicas que en mujeres posmenopáusicas, y los estrógenos orales solos o combinados con progestágenos evitan el incremento habitual de estos factores de la coagulación relacionados con la menopausia⁶⁴⁵⁻⁶⁴⁹. Esto sería congruente con un incremento de la actividad fibrinolítica, un posible mecanismo cardioprotector probablemente mediado, al menos en parte, por el óxido nítrico y la prostaciclina. La agregación plaquetaria también disminuye con el tratamiento posmenopáusico con estrógenos, y el acetato de medroxiprogesterona atenúa ligeramente esta respuesta⁵⁷⁴. En un estudio aleatorizado de 1 año de duración, la adición de acetato de medroxiprogesterona, de manera secuencial o continua, produjo una modificación más favorable en los factores de la coagulación que los estrógenos sin oposición⁶⁵⁰.

Las vías de administración transdérmica y oral de los estrógenos (combinados con acetato de medroxiprogesterona) presentan diferencias enigmáticas en los efectos descritos sobre la mayoría de los factores de riesgo hemostáticos, como el factor VII, el fibrinógeno, PAI-1 y la antitrombina III. Sin embargo, al menos en un estudio, las concentraciones de antitrombina III disminuyeron con estrógenos orales, pero no con la administración transdérmica; sin embargo, los valores se mantuvieron dentro de límites normales⁶⁵¹. Con respecto al PAI-1, los estudios con estrógenos transdérmicos han proporcionado datos contradictorios; por ejemplo, cambios favorables en las concentraciones de PAI-1 y ausencia de efecto^{32,652,653}. Sin embargo, en un estudio cruzado diseñado para comparar 100 µg de estradiol transdérmico con 0,625 mg de estrógenos conjugados orales (ambos combinados con 2,5 mg de acetato de medroxiprogesterona al día), sólo los estrógenos orales produjeron una reducción favorable de las concentraciones de PAI-1⁶⁵³. Se ha comunicado que dosis apropiadas de tratamiento hormonal no tienen efectos adversos en los factores de la coagulación^{646,654,655}. En un estudio se observó un ligero incremento de la activación de la coagulación con la administración transdérmica de estradiol, pero no variaciones con estrógenos conjugados orales⁶⁵⁶. El fibrinopéptido A es un indicador de la generación de trombina y, en estudios de tres meses de duración, no se registraron alteraciones significativas con 0,625 mg de estrógenos conjugados en uno de ellos, pero sí un incremento en el otro^{657,658}. El enigma de la coagulación es difícil de desentrañar. Quizá uno de los factores que contribuyen a la incertidumbre es una posible diferencia entre los efectos a corto y largo plazo^{652,654,657}.

En general, el tratamiento con estrógenos se asocia a modificaciones favorables compatibles con un incremento de la fibrinólisis^{659,660}. ¿Cómo puede haber cambios favorables que indiquen un aumento de la fibrinólisis y al mismo tiempo un mayor riesgo de trombosis venosa, y por qué en las mujeres de edad avanzada, sobre todo las que presentan enfermedad coronaria clínicamente evidente, los estrógenos parecen tener un efecto protrombótico? Las disminuciones de la antitrombina III y de la proteína S relacionadas con el tratamiento con estrógenos, una modificación hipercoagulable, pueden tener mayor repercusión en el sistema venoso⁶⁵⁸. Puede haber también variaciones sutiles de las predisposiciones hereditarias que inclinan la balanza hacia la trombosis; por ejemplo, se han descrito concentraciones de factores que favorecen la trombosis arterial (inhibidor de la coagulación en la vía de factores tisulares e inhibidor de la fibrinólisis activable por la trombina) en mujeres tratadas con estrógenos⁶⁶¹. Otra posibilidad es que la fibrinólisis sea una respuesta a la actividad de coagulación y, en consecuencia, no necesariamente una respuesta beneficiosa.

Los estrógenos pueden tener efectos adversos en la aterosclerosis ya establecida. Células inflamatorias y células musculares lisas secretan enzimas de las metaloproteinasas de la matriz. Estas enzimas digieren las proteínas en la cápsula fibrosa de la placa aterosclerótica, con lo que ésta se torna inestable y predispuesta a la rotura. Los estrógenos inducen las enzimas de las metaloproteinasas de la matriz y disminuyen sus inhibidores específicos (TIMP); éste podría ser un mecanismo implicado en los efectos

protrombóticos de los estrógenos en presencia de aterosclerosis establecida. Este efecto de los estrógenos podría estar relacionado con la dosis y también se evitaría con la administración transdérmica⁶⁶².

Inhibición del engrosamiento de la íntima

La hipertensión y la aterosclerosis se asocian a una mayor proliferación de las células musculares lisas vasculares. Este crecimiento de las células musculares lisas también se caracteriza por migración a la íntima. El engrosamiento de la íntima arterial es un indicador precoz de aterosclerosis. La proliferación y la migración de las células musculares lisas de la aorta humana en respuesta a factores de crecimiento resultan inhibidas por el estradiol y, lo que es importante, esta inhibición no se suprime en presencia de gestágenos^{663,664}. El óxido nítrico, que está regulado por los estrógenos, también inhibe la proliferación y migración del músculo liso⁶⁶⁵. Estudios de imagen han confirmado una reducción del engrosamiento de la íntima en mujeres posmenopáusicas que utilizan estrógenos en comparación con las que no, y este efecto beneficioso no desaparece con la adición de un progestágeno al régimen de tratamiento^{611,666-668}. Así pues, el tratamiento hormonal posmenopáusico puede reducir la aterosclerosis, y este efecto es semejante al obtenido con un fármaco hipolipemiente⁶⁶⁶⁻⁶⁶⁹.

Protección de las células endoteliales

Las células endoteliales pueden responder a la lesión iniciando el proceso de la coagulación o mediante aterosclerosis. Estudios con animales han indicado que los estrógenos aceleran la curación y la recuperación del endotelio en respuesta a la lesión⁶⁷⁰. Esto se relaciona con la inhibición del engrosamiento de la íntima y la recuperación de funciones importantes como la producción de óxido nítrico. Estudios *in vitro* de células endoteliales humanas han demostrado que los estrógenos pueden inhibir la apoptosis inducida por citocinas⁶⁷¹. En la rata, el acetato de medroxiprogesterona bloqueó la respuesta de curación inducida por los estrógenos después de la lesión de las arterias carótidas⁶⁷².

Inhibición de la formación de células espumosas macrofágicas

Una característica de la formación de la placa aterosclerótica es la infiltración de la pared arterial por monocitos y la formación de células espumosas macrofágicas. En una actividad no antioxidante, los estrógenos inhiben la acumulación de esas células en las lesiones ateroscleróticas⁶⁷³.

Reducción de las concentraciones de ECA y renina

Aunque los estrógenos orales, pero no los estrógenos transdérmicos, aumentan las concentraciones de angiotensinógeno, las concentraciones de ECA (enzima convertidora de la angiotensina) y de renina disminuyen (con o sin gestágenos) con ambas vías de administración^{674,675}. El receptor de la angiotensina II (el receptor AT₁) interviene en la vasoconstricción, la liberación de aldosterona, la retención de sodio y agua, y el crecimiento y la proliferación de las células miocárdicas y vasculares. Los estrógenos inducen la regulación a la baja del receptor AT₁, y la hipercolesterolemia se asocia a la regulación al alza y función del AT₁^{676,677}.

Reducción de las moléculas de adherencia

Las moléculas de adherencia reclutan leucocitos para el endotelio e intervienen en la unión de las plaquetas al endotelio. Estudios con múltiples marcadores han señalado que el tratamiento con estrógenos orales aumenta sólo la proteína C reactiva (PCR), el único marcador sintetizado en el hígado. De hecho, el tratamiento hormonal oral, aunque aumenta la PCR, reduce las concentraciones circulantes de otros marcadores (selectina E, selectina P, molécula de adherencia intercelular 1, molécula de adherencia de las células vasculares 1, proteína quimiotáctica de los monocitos 1 y factor de necrosis tumoral α) con efectos inconstantes en la interleucina 6^{46,47,678,679}. El incremento de las concentraciones de PCR puede deberse al efecto bien conocido de los estrógenos de estimular la síntesis hepática de proteínas, especialmente por el fenómeno de primer paso con la administración oral. Por este motivo, el tratamiento transdérmico con estrógenos reduce los marcadores de adherencia pero no modifica las concentraciones de PCR⁶⁸⁰⁻⁶⁸².

Reducción de la homocisteína

El aumento de las concentraciones circulantes de homocisteína se relaciona con mayor riesgo de aterosclerosis y trombosis. Las concentraciones de homocisteína aumentan después de la menopausia, y se asocian a hipertensión y al grado de aterosclerosis⁶⁸³. Dichas concentraciones descienden significativamente con el tratamiento con estrógenos o estrógenos-progestágenos administrados por vía oral o transdérmica^{684,685}.

Enfermedad cardiovascular: datos de los estudios de observación

La revisión de los estudios de casos y controles de la bibliografía apoya de manera abrumadora una reducción aproximadamente del 50 % del riesgo de enfermedad coronaria en las pacientes que usan estrógenos⁶⁸⁶⁻⁷⁰³. En 3 estudios de mujeres que se hicieron angiografías, la comparación de la obstrucción de las arterias coronarias en usuarias y no usuarias de estrógenos indicó un efecto protector significativo de los estrógenos posmenopáusicos⁶⁹⁵⁻⁶⁹⁷. Se ha descrito que las mujeres que utilizan tratamiento hormonal en el momento de un infarto de miocardio o con insuficiencia cardíaca congestiva presentan una tasa de supervivencia mejor⁷⁰⁴⁻⁷⁰⁵. Se ha prestado poca atención a la enfermedad arterial periférica, pero en un estudio de casos y controles se observó una reducción del riesgo en las usuarias de tratamiento hormonal⁷⁰⁶.

En un número elevado de estudios de cohortes, se constató de manera más regular una reducción de la incidencia de cardiopatía coronaria en quienes recibían estrógenos; sólo en tres los datos eran contradictorios⁷⁰²⁻⁷²². En el Nurses' Health Study con 20 años de seguimiento, el riesgo relativo de enfermedad coronaria ajustado por la edad en usuarias activas de tratamiento hormonal disminuyó un 39 % (RR = 0,61; IC = 0,52-0,71)⁷²³. Se observó el mismo efecto beneficioso con las dosis de 0,625 mg y 0,3 mg de estrógenos conjugados. Dicho efecto empezó a disminuir 3 años después de la suspensión del tratamiento. Se pensó que las dosis altas podrían ser perjudiciales porque hubo un incremento aparente del riesgo de enfermedad coronaria en las mujeres que tomaban más de 0,625 mg de estrógenos conjugados al día. Las usuarias posmenopáusicas de tratamiento hormonal en el Nurses' Health Study han experimentado una reducción del riesgo de mortalidad del 37 %, en gran medida por la protección contra la enfermedad coronaria, un efecto que sigue estando presente tras ajustar respecto a los factores dietéticos, el consumo de alcohol, el uso de vitaminas o ácido acetilsalicílico y el ejercicio⁷¹⁸.

La tomografía de haz electrónico (también denominada tomografía computarizada ultrarrápida) puede evaluar la presencia de enfermedad coronaria al cuantificar la cantidad de calcio en las arterias coronarias, una medición que se relaciona con el grado de enfermedad y el riesgo de episodios coronarios. Estudios con esta técnica han demostrado una prevalencia menor de calcio en las arterias coronarias en mujeres menores de 60 años, una prevalencia semejante a la de los hombres (de cualquier edad) en las mujeres mayores de 60 años, y menos calcio (y, en consecuencia, menos enfermedad coronaria) en aquellas que utilizaban tratamiento hormonal posmenopáusico en comparación con las no usuarias^{724,725}. En las mujeres de 59 años de edad en promedio que habían empleado tratamiento hormonal durante una media de 9 años, la calcificación de las arterias coronarias estaba disminuida significativamente; el efecto era mayor con un uso más prolongado⁷²⁶. Este efecto saludable del estrógeno se confirmó en un subestudio del grupo que sólo recibía estrógeno del estudio de la Women's Health Initiative⁷²⁷.

Se ha criticado a estos estudios de observación argumentando que el tratamiento con estrógenos es un marcador de variables (p. ej., mejor dieta y mejor atención sanitaria) que sitúan a las usuarias de estrógenos después de la menopausia en un grupo de bajo riesgo de enfermedad cardiovascular (el efecto de la «usuaria sana»). En efecto, se ha comunicado que las mujeres que deciden emplear tratamiento hormonal tienen un perfil de riesgo cardiovascular mejor que el de las no usuarias⁷²⁸. Esta cuestión se abordó en el Lipid Research Clinics Study, el Leisure World Study y el Nurses' Health Study^{711,729,730}. Estos epidemiólogos concluyeron que sus datos indicaban con claridad que en las mujeres que recibían estrógenos que tenían los mismos factores de riesgo de enfermedad cardiovascular que las que no los recibían está presente el mismo efecto beneficioso de los estrógenos. Esto es especialmente cierto en el Nurses' Health Study, en el que las participantes pertenecen a un grupo socioeconómico relativamente homogéneo. En un estudio de seguimiento de cohortes realizado en el sudeste de Nueva Inglaterra, se documentaron valores similares de colesterol total, colesterol HDL, índice de masa corporal y presión arterial en las usuarias de estrógenos y las no usuarias, lo que indica que la selección de mujeres significativamente más sanas para el tratamiento con estrógenos no puede explicar del todo el efecto beneficioso de estas hormonas en el riesgo de enfermedad cardiovascular⁷³¹. En una comparación de variables de salud entre usuarias y no usuarias en el sur de Australia no se observaron indicios que apoyasen la presencia de un efecto de «usuaria sana»⁷³². En Chile, usuarias y no usuarias de tratamiento hormonal presentaron factores de riesgo idénticos de enfermedad cardiovascular⁷³³.

Al contrario de los resultados uniformes de los estudios de observación de asociación entre el tratamiento hormonal posmenopáusico y la enfermedad coronaria, los datos epidemiológicos de los últimos 30 años acerca de el uso de estrógenos y el ictus no han sido uniformes. Los numerosos estudios han indicado un pequeño incremento o la ausencia de efecto del tratamiento hormonal posmenopáusico en el riesgo de ictus o una reducción del riesgo asociada al uso de estrógenos o estrógenos-progestágenos^{709,711,717,723,734-743}. Un estudio de cohortes prospectivo realizado en Dinamarca registró un aumento de los ictus isquémicos, pero *sólo* entre mujeres con hipertensión, y un estudio de cohortes a gran escala realizado en Suecia constató la ausencia de relación entre el ictus y la hormonoterapia^{744,745}.

En esta mezcla confusa de resultados sobre el ictus, hay una observación constante. Todos los estudios de cohortes (con un número suficiente de casos) que han evaluado el efecto del tratamiento hormonal en el riesgo de mortalidad por ictus han indicado un efecto beneficioso. Por ejemplo, en el National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) se seleccionó a una cohorte muy amplia

de mujeres en 1971-1975 para análisis epidemiológico. El estudio longitudinal de seguimiento de esta cohorte dio origen a una muestra nacional estadounidense de 1 910 mujeres posmenopáusicas blancas. El uso posmenopáusico de hormonas en dicha cohorte produjo una reducción del 31 % de la incidencia de ictus y una disminución muy significativa (del 63 %), de la mortalidad por ictus⁷³⁸. Estos riesgos relativos persistieron incluso después de ajustar respecto a edad, hipertensión, diabetes, peso corporal, tabaquismo, nivel socioeconómico y enfermedad cardiovascular previa. Este estudio abordó específicamente la crítica de que se debe esperar menos enfermedad en las usuarias de estrógenos porque están más sanas. Tras ajustar respecto a la actividad física como marcador del estado general de salud, los cálculos del riesgo se mantuvieron idénticos.

La hipertensión es tanto un factor de riesgo de mortalidad cardiovascular como un problema habitual en las personas de edad avanzada. Los estudios han demostrado ausencia de efecto o una pequeña, pero estadísticamente significativa, disminución de la presión arterial con el tratamiento con estrógenos⁷⁴⁶⁻⁷⁵¹. Esto ha ocurrido en mujeres normotensas e hipertensas⁷⁵²⁻⁷⁵⁷. La adición de un progestágeno no afectó a esta respuesta^{100,758}. La suspensión del tratamiento hormonal en mujeres con hipertensión no disminuye la presión arterial (una respuesta prevista si el tratamiento la aumentase), y en algunas pacientes la interrupción va seguida de un incremento de la presión arterial⁷⁵⁹. La administración a corto plazo de estrógenos a mujeres con hipertensión produce disminuciones de la presión arterial, la frecuencia del curso y las concentraciones circulantes de noradrenalina⁷⁶⁰. ***Los casos muy poco frecuentes de incremento de la presión arterial con el tratamiento oral con estrógenos representan verdaderamente reacciones idiosincrásicas. Debe medirse la presión arterial cada 6 meses en las mujeres hipertensas tratadas con hormonas posmenopáusicas y, si la presión arterial es lábil, debe medirse cada 3 meses.***

Los estudios observacionales también han descrito que las mujeres que utilizan hormonas tienen menos riesgo de úlceras venosas en las extremidades inferiores o úlceras por presión^{761,762}.

Enfermedad cardiovascular: datos de los ensayos clínicos

Women's Health Initiative

La Women's Health Initiative (WHI) fue organizada por los National Institutes of Health de Estados Unidos en 1992 para estudiar la salud de las mujeres posmenopáusicas, y estaba programado que finalizase en 2007⁷⁶³. De 1993 a 1998, la WHI inscribió a 161 809 mujeres de 50 a 79 años en 40 centros clínicos. Los componentes principales de la WHI son: 1) dos estudios aleatorizados del tratamiento hormonal posmenopáusico de conclusión prevista en 2005; 2) un estudio de modificación dietética en el que se ha aleatorizado a 48 000 mujeres para recibir una dieta autodeterminada o baja en grasas sostenida; 3) un estudio de suplementos de calcio/vitamina D, y 4) un estudio de observación. En uno de los estudios aleatorizados de tratamiento hormonal posmenopáusico, el grupo con estrógenos-progestágenos combinados (0,625 mg de estrógenos conjugados y 2,5 mg de acetato de medroxiprogesterona al día), se distribuyó aleatoriamente a 16 608 mujeres para recibir tratamiento o placebo. En el otro estudio con hormonas, un grupo únicamente con estrógenos (0,625 mg de estrógenos conjugados al día), se distribuyó aleatoriamente a 10 739 mujeres histerectomizadas para recibir tratamiento o placebo.

El 31 de mayo de 2002, el Data and Safety Monitoring Board (DMSB) realizó su revisión periódica de los datos acumulados por la WHI. El DMSB hizo dos recomendaciones que se anunciaron el 9 de julio de 2002: 1) interrumpir el grupo del estudio en el que se administraban estrógenos-progestágenos diarios, y 2) continuar con el grupo del estudio en el que se comparaban los estrógenos sin oposición diarios en mujeres histerectomizadas. El grupo con estrógenos-progestágenos combinados se interrumpió después de unos 5 años de seguimiento como consecuencia de un incremento estadísticamente significativo del cáncer de mama invasivo y de un aumento de los episodios cardiovasculares⁷⁶⁴. Los parámetros estadísticos de beneficio o perjuicio se establecieron en 1997 al principio del estudio. Cuando el incremento del cáncer de mama superó el límite predeterminado, el DMSB se vio obligado a recomendar la interrupción de este grupo del ensayo.

El 2 de marzo de 2004, el National Heart, Lung, and Blood Institute de los National Institutes of Health de Estados Unidos canceló el grupo sólo con estrógenos (0,625 mg de estrógenos conjugados al día) de la WHI. Este grupo de la WHI estaba compuesto por 10 739 mujeres posmenopáusicas histerectomizadas que habían completado un seguimiento medio de 6,8 años. El Data and Safety Monitoring Board de la WHI hizo su última revisión periódica de los datos del estudio en diciembre de 2003. El comité no fue unánime en su decisión; algunos integrantes querían interrumpir el estudio y otros querían proseguirlo después de enviar una carta a las participantes describiendo los resultados. Aunque ninguno de ellos había sobrepasado los límites predefinidos, se tomó la decisión de interrumpir el estudio el 2 de febrero de 2004. Tal decisión se basó en los resultados siguientes⁷⁶⁵:

- Aumento del riesgo de ictus similar al registrado en el grupo cancelado de estrógenos-progestágenos de la WHI.
- Ausencia de incremento o disminución de la enfermedad coronaria.

- Tendencia a un mayor riesgo de probable demencia o deterioro cognitivo leve.
- Reducción de las fracturas de cadera.
- Ausencia de aumento del cáncer de mama.

Con la excepción del cáncer de mama y la enfermedad coronaria, los resultados del grupo de estrógenos sin oposición fueron esencialmente idénticos a los del grupo de estrógenos-progestágenos del estudio. Sin embargo, hay que tener en cuenta que las poblaciones de los dos grupos de los estudios clínicos aleatorizados de la WHI no fueron semejantes⁷⁶⁶. Al considerar los factores de riesgo de enfermedad cardiovascular, las mujeres del grupo de estrógenos sin oposición eran más obesas y menos activas y presentaban más enfermedad cardiovascular preexistente. Este grupo también difería en cuanto a los factores de riesgo de cáncer de mama: más nacimientos prematuros y ovariectomía bilateral, y más tratamiento hormonal previo y más largo. ***Por tanto, se trata de dos ensayos diferentes con dos poblaciones y tratamientos distintos, por lo cual las comparaciones directas no son adecuadas.***

Los resultados publicados del estudio de la WHI coinciden con más de 30 años de datos de casos y controles y de cohortes con la salvedad (como presentó en un principio la WHI) de los resultados cardiovasculares. Los resultados actualizados del riesgo de enfermedad coronaria (EC) del grupo de estrógenos-progestágenos cancelado de la WHI reflejaron la adjudicación central de los diagnósticos cardíacos en contraste con el informe inicial basado en los diagnósticos locales⁷⁶⁷. El informe final abarca un promedio de 5,6 años de seguimiento, en comparación con 5,2 años en el informe inicial. Basándose en estos datos, habría un incremento de 6 casos de EC por 10 000 mujeres por año en el grupo tratado.

La adjudicación central discrepó con el 10 % de los diagnósticos de infarto de miocardio y el 3 % de muerte por enfermedad coronaria. Este pequeño desacuerdo modificó la solidez de las conclusiones al comparar el informe inicial⁷⁶⁴ con el informe actualizado. Por definición, los resultados globales no alcanzaron significación estadística en el informe de seguimiento, y únicamente los resultados del primer año fueron estadísticamente significativos en el análisis año por año, una conclusión basada en una diferencia de sólo 19 casos. En todos los informes de la WHI, los análisis por intención de tratar se ajustaron respecto a variables múltiples, el ajuste de Bonferroni. Todos los resultados ajustados no fueron estadísticamente significativos. Resulta difícil entender el significado clínico de esta manipulación, pero la mayoría cree que esto indica una conclusión matemática ligeramente inferior a la presentada en los datos no ajustados. Evidentemente, esto debilitaría aun más la potencia de los resultados descritos.

Hay que considerar también la posibilidad de un sesgo diagnóstico. El 40,5 % del grupo de estrógenos-progestágenos en la WHI (casi 5 000 de las 8 500 en el grupo tratado), a diferencia del 6,8 % del grupo placebo, estaba en régimen abierto por hemorragia vaginal. ¿Cuál fue el efecto en el diagnóstico y el tratamiento finales de los médicos cuando se les dijo que las pacientes estaban en el estudio WHI y presentaban hemorragia vaginal? Este problema afecta a los datos no sólo en cuanto a la enfermedad cardiovascular, sino también en cuanto al cáncer de mama. El desenmascaramiento no fue un problema en el grupo de estrógenos sin oposición de la WHI y no se registró un incremento de la enfermedad coronaria: ¿se debió esto a la ausencia de un sesgo diagnóstico en el grupo de estrógenos sin oposición?

Las características de las participantes son ahora bien conocidas:

Grupo de estrógenos-progestágenos Grupo de estrógenos solos

Promedio de edad	63,3 años	63,6 años
Tasa de retiradas	42 %	53,8 %
Tasa de incorporaciones (empezaron a usar hormonas)	6,2 %	5,7 %

Las mujeres del subgrupo que recibían estrógenos y gestágenos llevaban algo más de 12 años desde la menopausia⁷⁶⁵. La mayoría no había recibido hormonoterapia durante más de una década. En el grupo que sólo recibía estrógenos, los resultados publicados no especifican el número de años desde la menopausia, pero es posible que este intervalo sea incluso mayor, influido por las edades de la salpingoovariectomía bilateral. Se excluyó del estudio a las mujeres con síntomas menopáusicos intensos para evitar una tasa sumamente elevada de retiradas en el grupo placebo. Se dijo que no participasen a las mujeres que habían recibido

tratamiento hormonal (cerca del 25 % de las participantes en el grupo de estrógenos-progestágenos y del 35 % en el grupo de estrógenos sin oposición) y luego se sometieron a un período de «lavado» de 3 meses y experimentaron síntomas menopáusicos (alrededor del 12,5 % de las participantes en el grupo de estrógenos-progestágenos refirieron síntomas vasomotores en el momento de inclusión, pero manifestaron su deseo de que se les asignase placebo, por lo cual es improbable que sus síntomas tuviesen un efecto molesto importante). Está exclusión significa que sólo algunas mujeres de la WHI estaban próximas a la edad de la menopausia (en torno al 16,5 % de las participantes en el grupo de estrógenos-progestágenos habían pasado la menopausia hacía menos de 5 años). Por ejemplo, había sólo en total 574 mujeres de 50-54 años en el grupo de estrógenos-progestágenos⁷⁶⁸.

Durante los estudios, las participantes suspendieron su medicación a un ritmo siempre creciente, de forma que al final casi la mitad ya no seguía el tratamiento. Según los investigadores de la WHI, la elevada tasa de retiradas pudo provocar una infravaloración de los efectos adversos; sin embargo, esto no ocurriría si un tratamiento más prolongado ejerce un efecto beneficioso. Por ejemplo, un estudio de casos y controles en el Reino Unido reveló una reducción significativa del riesgo de infarto de miocardio sólo con el uso de tratamiento hormonal durante más de 5 años⁷⁶⁹. En efecto, se observó una tendencia a una protección emergente contra la enfermedad coronaria en ambos grupos de la WHI con el aumento de la duración del tratamiento. El análisis de submuestras de la WHI reveló que el grupo tratado había experimentado mayores reducciones del colesterol total, el colesterol LDL, la glucosa y la insulina, y mayores aumentos del colesterol HDL y de los triglicéridos. Es tentador relacionar estos resultados con la prueba de tendencia que puso de manifiesto una disminución favorable del riesgo relativo con el tiempo, que alcanzó significación estadística. Sin embargo, este análisis se vio dificultado por la disminución de las cifras de participantes con el tiempo, por lo que la conclusión no es sólida.

En los análisis de subgrupos, únicamente las mujeres que habían pasado la menopausia hacía 20 o más años presentaron un riesgo significativamente mayor, en términos estadísticos, de enfermedad coronaria (1,71; IC = 1,20-2,50). Tras eliminar este grupo del resto de las participantes, se observó que la enfermedad coronaria tenía una prevalencia idéntica en el grupo tratado y el grupo placebo. No es apropiado concluir, basándose en la WHI, que el tratamiento hormonal aumenta el riesgo de episodios clínicos coronarios en todas las mujeres posmenopáusicas; esta conclusión sólo puede aplicarse a un grupo de mujeres específico de edad avanzada. En realidad, ya en el año 2004, los datos del grupo de estrógenos sin oposición indicaron que las mujeres más jóvenes habían experimentado una reducción del riesgo de enfermedad coronaria con el tratamiento con estrógenos⁷⁶⁵.

Un nuevo análisis de los datos sobre cardiopatía coronaria del grupo donde se canceló el tratamiento con estrógenos y gestágenos del estudio de la WHI, publicado 7 años después del primer informe, no aportó ningún dato nuevo, lo que confirma que el aumento estadísticamente significativo de episodios coronarios tuvo lugar en mujeres que hacía 10 años o más que habían entrado en la menopausia⁷⁷⁰.

Una respuesta a las publicaciones de la WHI ha sido un esfuerzo científico y clínico para evaluar y utilizar dosis inferiores de estrógeno. Se ha demostrado que la mitad de la dosis habitual de estrógenos equinos conjugados sirve para tratar de manera eficaz los síntomas de la menopausia y para evitar la disminución de la masa ósea. Es razonable preguntarse si los síntomas y el hueso son especialmente sensibles a los efectos del estrógeno y si dosis menores de estrógeno influirían de un modo favorable en otros tejidos diana. Es obvio que la preocupación radica en el sistema cardiovascular porque ya era evidente que dosis inferiores de estrógeno tienen un menor efecto en los lípidos y las lipoproteínas de la circulación.

Clarkson y cols. estudiaron los efectos de un estudio con dosis menores de estrógenos en un modelo experimental de aterosclerosis coronaria en monos⁷⁷¹. Los animales recibieron una dieta aterógena durante 10 meses, calculada para inducir aterosclerosis comparable a la observada en mujeres al principio de la posmenopausia. Después de la ovariectomía, los animales fueron asignados aleatoriamente para recibir tratamiento durante 2 años con placebo o con una dosis de estrógenos equinos conjugados equivalente a 0,3 mg/día en las mujeres. Esta dosis no tuvo efecto alguno en la concentración de lípidos en la circulación; sin embargo, en los animales tratados, se observó una reducción media del 52 % de la aterosclerosis coronaria. Este grado de protección era similar a los estudios de este modelo con una dosis de estrógenos conjugados equivalente a 0,625 mg/día.

La fiabilidad y el valor de los resultados obtenidos en el modelo experimental con monos de Clarkson han resistido la prueba del tiempo. Se ha demostrado repetidamente que los resultados de este modelo son predictivos de efectos hormonales en mujeres. En consecuencia, este experimento con una dosis menor de estrógeno es importante, ya que proporciona información en relación con el efecto de una dosis menor sobre la aterosclerosis coronaria. De acuerdo con algunos informes de mujeres, la dosis menor de estrógeno no tuvo efecto alguno en la concentración del colesterol de las LDL, el colesterol de las HDL o los triglicéridos. Pero el tratamiento redujo notablemente la extensión de la aterosclerosis coronaria, otra indicación de que la inhibición de la aterosclerosis inducida por estrógeno tiene lugar en gran medida independientemente de cambios en los lípidos y las lipoproteínas. En el estudio clínico dosis-respuesta que llevó a la aprobación de la FDA de dosis menores de estrógenos equinos conjugados, la dosis de 0,3 mg siguió produciendo cambios favorables estadísticamente significativos en los lípidos y las lipoproteínas, y esta dosis evitó la disminución de la masa ósea^{108,114}.

En la WHI se registró un aumento global en el grupo de estrógenos-progestágenos del ictus isquémico, pero no un incremento de los ictus mortales⁷⁶⁴⁻⁷⁷². El aumento de los ictus no mortales en el grupo de estrógenos sin oposición de la WHI fue de magnitud parecida^{765,773}. Se realizó un estudio aleatorizado, doblemente ciego y controlado con placebo de prevención secundaria (estudio WEST) con 1 mg diario de estradiol en mujeres posmenopáusicas después de un ictus isquémico o un accidente isquémico transitorio recientes (en los 90 días previos) (25 % de las mujeres)⁷⁷⁴. Tras un promedio de 2,8 años de seguimiento (intervalo, 16-50 meses), no se observaron diferencias significativas al comparar el grupo de tratamiento y el grupo placebo en ninguno de los criterios de valoración evaluados, como el ictus no mortal, el ictus mortal, la muerte de origen coronario, el infarto de miocardio no mortal o el accidente isquémico transitorio. En el estudio WEST, se analizó de modo retrospectivo la evolución de los episodios cerebrovasculares y se observó un incremento significativo del riesgo de ictus a los 6 meses basado en 21 ictus en el grupo de estradiol y 9 en el grupo placebo.

Una limitación importante del estudio WEST fue el escaso cumplimiento terapéutico como consecuencia de los problemas relacionados con el tratamiento con estrógenos sin oposición. Durante un período de 3 años, 116 mujeres del grupo de estradiol suspendieron el tratamiento (34 %) en comparación con 79 en el grupo placebo (24 %). **No obstante, el significado está claro: las pacientes no deben recibir estrógenos después de un episodio vascular con la expectativa de que los episodios vasculares recurrentes se evitarían con el inicio del tratamiento con estrógenos. Sin embargo, esta recomendación va dirigida específicamente a las mujeres con enfermedad vascular existente.**

El Nurses' Health Study informó de una actualización de sus datos sobre administración de hormonoterapia e ictus, centrando la atención en el momento de inicio del tratamiento y el efecto de las dosis de estrógeno⁷⁷⁵. En los análisis ajustados por edad, IMC, concentración de colesterol, diabetes, hipertensión, tabaquismo y antecedentes familiares de cardiopatía coronaria precoz, se observaron los siguientes riesgos relativos para ictus isquémico (no se observó aumento significativo alguno del ictus hemorrágico):

Uso actual de estrógeno solo RR = 1,43 (IC = 1,17-1,74)

Uso actual de estrógeno-gestágenos RR = 1,53 (IC = 1,21-1,95)

Al comparar el inicio de la hormonoterapia cerca de la menopausia con el inicio 10 años o más después de la menopausia, no se observaron diferencias importantes.

El Nurses' Health Study también informó de un aumento del riesgo de ictus con una dosis mayor de estrógeno:

0,3 mg estrógeno 25 casos RR = 0,93 (IC = 0,62-1,40)

0,625 mg 268 casos RR = 1,54 (IC = 1,31-1,81)

1,25 mg 60 casos RR = 1,62 (IC = 1,23-2,14)

No es fácil extraer una conclusión del informe Nurses' Health Study. Los autores afirmaron que sus observaciones eran «prácticamente idénticas a las de los estudios de la WHI». No obstante, en el último informe de la WHI, cuando se excluyó a las mujeres con una enfermedad cardiovascular previa o a aquellas de más de 60 años, el riesgo de ictus en mujeres con menos de 10 años transcurridos desde el inicio de la menopausia no aumentó de manera significativa⁷⁷⁶. Por lo tanto, hay desacuerdo.

En las mujeres con factores de riesgo de ictus, es prudente utilizar dosis bajas de estrógeno y tratar de manera enérgica los factores de riesgo, como puede ser la hipertensión. ¿Es más segura la vía de administración transdérmica? Ésta es una cuestión importante que no puede responderse a causa de la ausencia de datos, pero puesto que el riesgo de ictus se limita a los acontecimientos isquémicos y es posible que la vía transdérmica tenga un menor riesgo de trombosis, parece prudente fomentar esta vía de administración en mujeres posmenopáusicas de mayor edad y en mujeres con factores de riesgo de ictus.

Heart and Estrogen-progestin Replacement Study

El Heart and Estrogen-progestin Replacement Study (HERS) fue un estudio clínico aleatorizado, doblemente ciego y controlado con placebo diseñado para determinar si el tratamiento diario con 0,625 mg de estrógenos conjugados y 2,5 mg de acetato de medroxiprogesterona reducía los episodios coronarios en mujeres con enfermedad coronaria previa⁷⁷⁷⁻⁷⁷⁹. Se admitió a 2 763 mujeres (promedio de edad de 66,7 años) en 20 centros clínicos estadounidenses y se distribuyeron aleatoriamente para recibir tratamiento o placebo empezando en febrero de 1993 y terminando en julio de 1998. En total, se produjeron 172 infartos de miocardio y muertes de origen coronario en el grupo de tratamiento hormonal y 176 en el grupo placebo, lo que, obviamente, no supone diferencia alguna.

Al inicio, la administración de estatinas y de ácido acetilsalicílico era básicamente igual en el grupo tratado y en el del placebo (aproximadamente, un 40 % de los pacientes recibía estatinas y un 80 % ácido acetilsalicílico). No obstante, más mujeres del grupo del placebo empezaron un tratamiento con estatinas, de manera que hacia el final del período de seguimiento, la diferencia del 69 % frente al 65 % al comparar el placebo con el tratamiento era estadísticamente significativa. Los autores trataron este posible factor de confusión ajustando la diferencia en la administración de estatinas (así como otros factores de confusión) y concluyeron que los análisis ajustados eran fundamentalmente idénticos a los análisis originales. No obstante, no se menciona el hecho de que el porcentaje en la administración de estatinas es impresionantemente elevado. ¿Qué ocurre si desaparece cualquier efecto favorable del estrógeno a causa de la influencia del tratamiento con estatinas? En realidad, en un primer estudio preventivo, sólo se observó inhibición de la aterosclerosis con el tratamiento con estrógenos en mujeres que NO recibían estatinas⁷⁸⁰. Los investigadores del HERS compararon la incidencia de cardiopatía en el grupo tratado con hormonas con la del grupo placebo en mujeres que no recibían estatinas ni ácido acetilsalicílico, y no observaron diferencia alguna, pero esta posible explicación muy importante de la ausencia de efecto favorable del estrógeno en el HERS no puede responderse mediante el análisis de los datos del HERS, porque el tratamiento con estatinas y ácido acetilsalicílico no era aleatorizado y el número de episodios observados en las mujeres que recibían estatinas o ácido acetilsalicílico era muy reducido.

De las 2 763 mujeres posmenopáusicas del estudio HERS, 2 321 (93 %) accedieron a participar en una evaluación de seguimiento adicional. El estudio original⁷⁷⁷ duró 4,1 años y el seguimiento medio ampliado, 2,7 años, lo que supone en total una media de 6,8 años. Al principio del período de seguimiento, el promedio de edad de las participantes era de 71 años (67 en el momento basal y 74 en el momento de cierre). Los investigadores no detectaron diferencias significativas en las tasas de episodios coronarios ni de acontecimientos cardiovasculares secundarios al comparar el grupo tratado con el grupo placebo. No hubo una tendencia estadística a un efecto beneficioso del tratamiento hormonal al prolongarlo. Dada la ausencia de diferencias, el período de seguimiento, con una duración prevista de 4 años, se interrumpió prematuramente.

El período de seguimiento adicional fue abierto; las pacientes y los médicos podían optar por continuar, suspender o iniciar el tratamiento hormonal u otro tratamiento. El uso de hormonas en el grupo tratado original de HERS disminuyó del 81 % después de 1 año al 45 % durante el sexto año (y el 11 % estaba utilizando preparados distintos del original con 0,625 mg de estrógenos conjugados y 2,5 mg de acetato de medroxiprogesterona). Durante el sexto año, el 8 % del grupo placebo estaba recibiendo tratamiento hormonal. Además, se había iniciado raloxifeno o tamoxifeno, 3 % en el grupo de tratamiento hormonal y 4 % en el grupo placebo. Los investigadores reconocieron este problema admitiendo que su potencia para detectar un efecto beneficioso creciente estaba mermada por los cambios de tratamiento; sin embargo, su análisis indicó capacidad para detectar al menos una reducción del 18 % del riesgo cardíaco.

El informe original del HERS indicaba un aumento 2-3 veces superior en la incidencia de trombosis venosa y embolia pulmonar en el grupo tratado con hormonas. En el período de seguimiento, ya no se observaron aumentos estadísticamente significativos en la incidencia de trombosis venosa profunda. No hubo reducción en la incidencia de embolia pulmonar, pero el número de episodios era demasiado pequeño para proporcionar una evaluación precisa. La incidencia de trombosis venosa fue de 5,9 por cada 1 000 mujeres por año de tratamiento y 2,8 en el grupo del placebo. En general, se constataba un aumento del 48 % en el riesgo de cirugía del tracto biliar en el grupo tratado, 6 casos más cada 1 000 mujeres por año comparado con el placebo.

El análisis por intención de tratar compara todos los pacientes del grupo tratado con todos los del grupo placebo, con independencia del cumplimiento o de la finalización individuales del estudio. Los defensores indican que éste es el mejor método de análisis de los estudios clínicos porque refleja el efecto completo de la aleatorización. Los que se oponen indican que este método es intuitivamente erróneo; ¿cómo se puede evaluar el efecto beneficioso a largo plazo de un tratamiento si se incluye a los pacientes que lo reciben únicamente durante un período breve? En el HERS II se efectuó un análisis «de las pacientes que completaron el tratamiento», centrándose en las mujeres con un cumplimiento del 80 % o mayor, y se observaron riesgos instantáneos relativos (al igual que el riesgo relativo) similares a los del análisis por intención de tratar. Sin embargo, el riesgo instantáneo relativo en el análisis de las pacientes que completaron el tratamiento para los episodios coronarios primarios en HERS II fue menor, si bien no estadísticamente significativo (CRI = 0,81; IC = 0,52-1,32). Los episodios fueron menores en los análisis de las pacientes que completaron el tratamiento porque sólo el 37 % de los episodios reunía los requisitos. Se hizo un ajuste respecto al uso de estatinas únicamente en el análisis por intención de tratar («sólo un

efecto trivial en los resultados»). Los resultados del estudio clínico HERS que reflejan análisis de intención de tratar se ven afectados por una dificultad a la hora de detectar un efecto prolongado, y los resultados que reflejan el análisis como tratado se ven afectados por algunos acontecimientos a causa de los problemas relacionados con el cumplimiento del tratamiento y el abandono del mismo. Por lo tanto, quedan por resolver varias cuestiones: si los incrementos descritos de los episodios cardiovasculares poco después de iniciar el tratamiento hormonal reflejan un verdadero riesgo de dicho tratamiento o el efecto de episodios reducidos en los grupos placebo como consecuencia del inicio del tratamiento con estatinas (y ácido acetilsalicílico), o un efecto limitado a las mujeres con enfermedad coronaria previa importante.

Otros estudios de prevención secundaria

Los resultados de un estudio multicéntrico (Estrogen Replacement and Atherosclerosis, ERA) examinaron el efecto del tratamiento hormonal posmenopáusico en la progresión de la aterosclerosis coronaria evaluada mediante angiografía⁷⁸¹. Se distribuyó aleatoriamente a un total de 309 mujeres para recibir estrógenos sin oposición, 0,625 mg de estrógenos conjugados al día, una combinación diaria de estrógenos y progesterona, 0,625 mg de estrógenos conjugados y 2,5 mg de acetato de medroxiprogesterona o placebo. Durante 3,5 años de tratamiento, la angiografía no detectó diferencias en la progresión de la enfermedad entre ninguno de los grupos. Las mujeres de este estudio presentaban cardiopatía confirmada en el momento de inclusión y eran un grupo relativamente mayor de mujeres (promedio de edad de 65,8 años). La mitad había sufrido anteriormente un infarto de miocardio. No se registraron incrementos de los episodios cardíacos en ninguno de los tres grupos de tratamiento.

El estudio ERA se suma al estudio HERS en la demostración de la ausencia de efecto preventivo secundario del tratamiento hormonal posmenopáusico en mujeres de edad avanzada con enfermedad coronaria grave. ***Sin embargo, al comparar los dos estudios, se puede hacer una observación importante. El estudio ERA contenía un grupo de estrógenos sin oposición, y la ausencia de diferencias entre el grupo de estrógenos solos y el grupo de estrógenos-progestágenos es un argumento en contra de un efecto negativo debido a la administración diaria de acetato de medroxiprogesterona.***

En otro estudio de prevención secundaria de tres años de duración (Women's Estrogen-progestin Lipid-Lowering Hormone Atherosclerosis Regression Trial, WELL-HART), se examinó si el estradiol sin oposición o una pauta secuencial de estradiol y acetato de medroxiprogesterona podían retrasar la progresión de la aterosclerosis⁷⁸². En este estudio doblemente ciego y controlado con placebo participaron 226 mujeres posmenopáusicas con un promedio de edad de 63,5 años (intervalo 48-75), las cuales ya presentaban al menos una lesión coronaria demostrada. Los resultados se basaron en la angiografías de seguimiento de 59 mujeres en el grupo placebo, 54 en el grupo de estradiol y 53 en el grupo de estradiol-acetato de medroxiprogesterona. Se consiguió una reducción del colesterol LDL a menos de 130 mg/dl con la dieta, pero la angiografía coronaria para medir la variación de la estenosis porcentual con respecto al momento basal no demostró diferencia alguna entre los grupos que recibieron placebo, 1 mg diario de estradiol sin oposición o 1 mg diario de estradiol y 5 mg de acetato de medroxiprogesterona 12 días de cada mes. ***Tampoco hubo diferencias en los episodios cardiovasculares durante el tratamiento. Los resultados indican que el acetato de medroxiprogesterona administrado en una pauta secuencial no tiene efectos cardiovasculares adversos.***

Al menos otros tres ensayos de prevención secundaria en mujeres con enfermedad coronaria no han demostrado efecto beneficioso alguno del tratamiento hormonal⁷⁸³⁻⁷⁸⁵. En estos estudios se examinaron estrógenos conjugados orales, valerato de estradiol por vía oral y estradiol transdérmico combinado con acetato de medroxiprogesterona o noretindrona. ***Los resultados de los estudio de prevención secundaria en mujeres de edad avanzada con cardiopatía establecida indican en todo momento ausencia de efectos beneficiosos del tratamiento hormonal, y los datos muestran que los distintos estrógenos y progestágenos se comportan de forma similar.***

Hipótesis del momento adecuado

La hipótesis del momento adecuado defiende que el estrógeno puede reducir el riesgo de cardiopatía coronaria cuando se administra a mujeres posmenopáusicas relativamente jóvenes antes de que la aterosclerosis haya evolucionado hasta la fase de placas inestables (placas con necrosis e inflamación).

Los investigadores de la WHI llevaron a cabo un segundo análisis de los dos grupos del estudio clínico que fueron cancelados⁷⁷⁶. Los resultados del grupo que sólo recibía estrógenos, del grupo que recibía estrógenos y gestágenos y combinando los participantes se separaron en grupos de edad en la asignación aleatoria (50-59, 60-69 y 70-79) y de acuerdo con los años transcurridos desde la menopausia (< 10, 10-19, y 20 o más). ***Se observó un mayor riesgo de cardiopatía coronaria sólo en las mujeres de mayor edad de los estudios. No se observaron aumentos en la incidencia de cardiopatía coronaria, ictus o mortalidad total en mujeres de 50-59 años. De hecho, sólo el aumento en la incidencia de cardiopatía coronaria en mujeres en quienes habían transcurrido 20 o más años desde la menopausia alcanzó significación estadística. No hubo ningún aumento aparente del riesgo de enfermedad***

cardiovascular en las mujeres tratadas cerca del momento de la menopausia. En realidad, se constataba un riesgo menor estadísticamente significativo de la mortalidad total en mujeres de 50-59 años.

Los datos del informe de la WHI de 2007 no eran nuevos. Una lectura minuciosa de los informes iniciales revela que el riesgo de cardiopatía coronaria sólo existía en las mujeres de los ensayos de mayor edad^{767,786}. En análisis de subgrupos, el único aumento significativo en la incidencia de ictus tuvo lugar en el grupo tratado únicamente con estrógeno y formado por mujeres de 60-69 años. Pero, tal como se ha señalado anteriormente, cuando se excluyó a las mujeres que habían sufrido con anterioridad una enfermedad cardiovascular o a las de más de 60 años, el riesgo de ictus en mujeres en quienes habían transcurrido menos de 10 años desde la menopausia no aumentó de manera significativa.

¿Servirá la hormonoterapia iniciada cerca del momento de la menopausia, y mantenida durante un tiempo relativamente largo, para evitar la incidencia de cardiopatía coronaria (prevención primaria)? El diseño de los grupos que fueron cancelados del ensayo de la WHI no permitió responder a esta pregunta. Como se había señalado anteriormente, las mujeres con síntomas menopáusicos significativos fueron excluidas del estudio para evitar un índice de abandono excesivamente elevado en el grupo tratado con placebo. La WHI resolvió este problema señalando que los índices de episodios cardiovasculares en los grupos tratado y con placebo eran los mismos cuando se evaluaban por edades, de 50-59, 60-69 y 70-79 años. Sin embargo, este no fue el análisis esencial. Al excluir a las mujeres con síntomas menopáusicos, es muy probable que un número reducido de las participantes estuviera cerca de la edad de la menopausia. Sólo 574 de ambos grupos, tratado y con placebo, tenían entre 50 y 54 años en el grupo tratado con estrógenos y gestágenos, y es probable que incluso algunas de estas mujeres estuvieran relativamente lejos del inicio de la menopausia. Incluso con el análisis apropiado de acuerdo con los años transcurridos desde la menopausia, los resultados están limitados por un número muy reducido de mujeres que hace poco que han entrado en la menopausia. Además, el índice elevado de abandono en estos estudios clínicos elimina la potencia estadística para evaluar año por año el tratamiento nuevo con estatinas o con ácido acetilsalicílico.

En un estudio de prevención primaria a pequeña escala se distribuyeron aleatoriamente 199 mujeres posmenopáusicas sanas para recibir una dosis diaria de 1 mg de estradiol o placebo, y se las sometió a un seguimiento de 2 años, determinando mediante ecografía la existencia de cambios en el grosor de las capas íntima y media de la carótida⁷⁸⁰. En las mujeres que recibían estradiol, se constató una pequeña disminución en el grosor de las capas íntima y media en contraste con un aumento notable en el grupo placebo. Curiosamente, en aquellas participantes que tomaban medicamentos que reducían los lípidos, no se observaron diferencias entre el tratamiento con estrógenos y el placebo (en ambos grupos se constató una ligera disminución del grosor), lo que indica que los fármacos que reducen los lípidos y el estrógeno tenían efectos favorables similares sobre la aterosclerosis que no se sumaban. Se han realizado otros dos estudios con ecografía parecidos. Un estudio de 2 años de duración realizado en los Países Bajos no pudo conseguir una diferencia significativa al comparar el tratamiento con el placebo, pero los resultados estuvieron influenciados por un índice muy elevado de abandono y por problemas con el seguimiento⁷⁸⁷. En un estudio realizado en Alemania en el que no se observó efecto alguno de la hormonoterapia, participaron mujeres en quienes ya había tenido lugar un aumento del grosor de las capas íntima y media, y la duración del estudio fue de únicamente 1 año⁷⁸⁸.

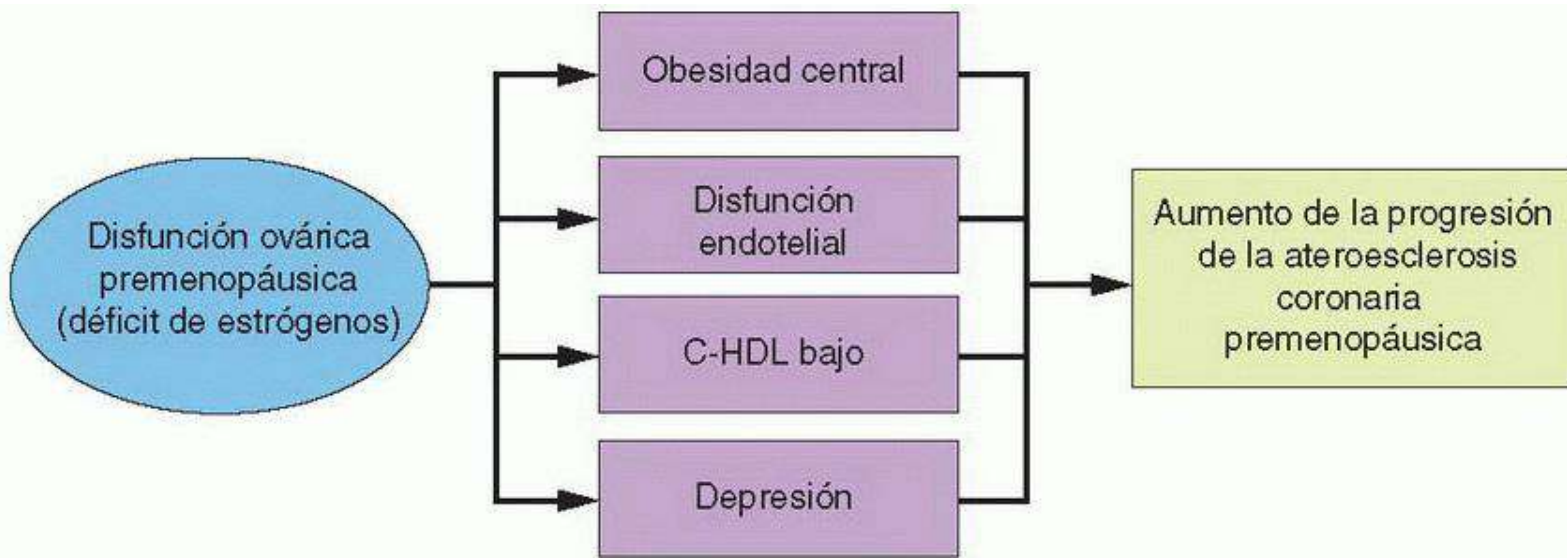
Un metaanálisis llevado a cabo con 23 ensayos de hormonoterapia aleatorizados concluyó que el tratamiento reducía el riesgo de sufrir cardiopatía isquémica en un 32 % en las mujeres jóvenes, comparado con las mujeres de mayor edad (10 o más años desde la menopausia o más de 60 años de edad)⁷⁸⁹. Ésta es una conclusión que es menos convincente de lo que parecía al principio, porque la mayoría de estos ensayos no fueron diseñados para determinar un criterio de valoración de enfermedad cardiovascular. No obstante, otro metaanálisis de los mismos autores concluyó que la hormonoterapia reducía la mortalidad global en las mujeres con una edad promedio inferior a 60 años⁷⁹⁰. Cada vez se dispone de más información según la cual la toma suficiente de estrógenos antes del inicio de acontecimientos clínicos proporciona protección ante enfermedad cardiovascular.

La hipótesis del momento adecuado se originó en los estudios sobre hormonas realizados con monos por el grupo Wake-Forest encabezado por Tom Clarkson⁷⁹¹. Se trata de una prueba procedente de estudios aleatorizados, aunque sea en monos, y los resultados deben encabezar la lista de observaciones que corroboran la hipótesis del momento adecuado:

- El tratamiento con estrógenos iniciado inmediatamente después de la menopausia en monos inhibió la progresión de la aterosclerosis coronaria en aproximadamente un 70 %. Cuando se retrasaba el tratamiento 2 años (lo que equivale a unos 6 años en las mujeres), no había efecto alguno⁷⁹¹.
- A continuación, de acuerdo con la solidez de los indicios según nuestra opinión, estarían los informes de la WHI acerca de una reducción del calcio de la arteria coronaria en las mujeres tratadas con estrógeno y un aumento de los episodios cardíacos sólo en las mujeres de mayor edad de los estudios^{727,776}. El problema de baja incidencia de episodios en las mujeres más jóvenes del estudio de la WHI se resolvió agrupando, bajo un cociente de riesgos instantáneos 1, infarto de miocardio, muerte coronaria, revascularización coronaria y angina de pecho confirmada: el riesgo en mujeres de 50 a 59 años para todos estos acontecimientos

se redujo considerablemente (CRI = 0,66; IC = 0,45-0,96)⁷⁸⁶. Además, la WHI determinó el calcio en la arteria coronaria en un subestudio del grupo del estudio tratado sólo con estrógenos, y constató un aumento de la incidencia de cardiopatía coronaria en mujeres sometidas a ovariectomía bilateral que no recibían tratamiento con estrógenos⁷⁹².

- En cada mujer se constata una trayectoria en la aparición de aterosclerosis, la pendiente de la cual determina la edad de inicio de episodios clínicos. Las mujeres premenopáusicas con una menor concentración de estrógenos presentan más factores de riesgo cardiovascular y sufren cardiopatía coronaria antes y con mayor frecuencia⁷⁹³. Esto incluye la inhibición de la función ovárica asociada a estrés, depresión o actividad deportiva. La importancia del estrógeno premenopáusico también está corroborada por los estudios de Clarkson realizados con monos. En las monas premenopáusicas con función ovárica normal es menor la evolución de aterosclerosis coronaria en comparación con las monas con función ovárica alterada⁷⁹¹. El Mayo Clinic Cohort Study of Oophorectomy and Aging incluyó 1 274 mujeres premenopáusicas sometidas a ovariectomía unilateral (con una mediana de seguimiento de 29,5 años) y 1 091 mujeres premenopáusicas sometidas a ovariectomía bilateral (con una mediana de seguimiento de 25 años) cuya intervención quirúrgica tuvo lugar entre 1950 y 1987, comparado con 2 383 mujeres de la misma población de mujeres que no habían sufrido ovariectomía⁷⁹⁴. En aquellas sometidas a ovariectomía bilateral antes de los 45 años se constató un aumento cinco veces mayor en el riesgo de mortalidad por enfermedad neurológica o mental. El estudio de la Clínica Mayo también indicaba que en las mujeres sometidas a ovariectomía bilateral antes de los 45 años era casi el doble el aumento de la mortalidad por enfermedad cardiovascular, mayor el riesgo de parkinsonismo, alteración cognitiva y demencia, y se constataba un aumento de los síntomas depresivos y de ansiedad en momentos posteriores de la vida⁷⁹⁵⁻⁷⁹⁸.
- El Nurses' Health Study comparó, al cabo de 24 años de seguimiento, la conservación de los ovarios (13 035 mujeres) y la ovariectomía bilateral (16 345 mujeres) en el momento de llevar a cabo la histerectomía premenopáusica⁷⁹⁹. Fue necesaria la ovariectomía bilateral en 220 mujeres para reducir cáncer de mama y ovarios en un caso. No obstante, la mortalidad total por cáncer aumentó, se produjo un aumento más notable en el cáncer de pulmón, un caso después de cada una de las 190 intervenciones quirúrgicas. *Se observó un aumento de la mortalidad por cualquier causa, de la cardiopatía coronaria y del ictus en aquellas mujeres que nunca habían recibido estrógenos después de la intervención quirúrgica; jello ascendía a una defunción adicional cada nueve intervenciones quirúrgicas!*
- Los resultados de estudios de observación indican claramente que la hormonoterapia en mujeres posmenopáusicas jóvenes reduce el riesgo de cardiopatía coronaria. En el Nurses' Health Study, la reducción fue de aproximadamente el 50 %⁷²³. En las mujeres del Nurses' Health Study que tenían menos de 60 años cuando iniciaron la hormonoterapia se constató una reducción significativa del riesgo de cardiopatía coronaria, comparado con la ausencia de efecto en mujeres de más de 60 años⁸⁰⁰. Se observó una reducción similar en el grupo de observación del estudio WHI⁸⁰¹. De hecho, después de ajustar los factores de confusión en el grupo de observación del estudio de la WHI como la conducta, la dieta, la actividad física y los factores de riesgo cardiovascular, los riesgos relativos de sufrir enfermedad cardiovascular fueron un 30 % a un 38 % inferiores que en los estudios clínicos. Estos datos procedían de poblaciones de mujeres habitualmente tratadas con hormonoterapia posmenopáusica, mujeres de edad cercana a la menopausia.
- En un primer estudio preventivo que utilizaba la determinación mediante ecografía del grosor de las capas íntima y media de la arteria carótida, en las mujeres tratadas con estradiol era más lenta la evolución de la aterosclerosis⁷⁸⁰. Estos mismos investigadores demostraron ausencia de efecto del tratamiento con estrógenos en mujeres ancianas en cuyas ecografías había indicios de aterosclerosis coronaria⁷⁸².



Herramientas de imágenes

*El mensaje de los diversos estudios de prevención secundarios es claro: no debe prescribirse estrógenos a las mujeres con una cardiopatía coronaria esperando que el tratamiento reducirá posteriores episodios cardíacos. También hay pruebas convincentes de que las sustancias progestágenas no producen efectos cardiovasculares adversos. Sigue siendo muy posible, en realidad probable, que la prevención primaria de la cardiopatía coronaria pueda conseguirse con la administración de estrógenos en el momento adecuado de la vida. Estamos a la espera de los resultados de los dos estudios de prevención primaria en curso, que determinan el grosor de las capas íntima y media de la carótida mediante ecografía, el estudio **KEEPS** (www.kronosinstitute.org/keeps.html) y el estudio **ELITE** (<http://clinicaltrials.gov/show/NCT00114517>).*

Un objetivo razonable es mantener una concentración saludable de estrógenos durante los años premenopáusicos y al inicio del período posmenopáusico. Aunque la hipótesis del momento adecuado no se ha demostrado mediante estudios clínicos aleatorizados, el conjunto de las pruebas es impresionante y a nuestro parecer suficiente para concluir que la hormonoterapia al inicio del período posmenopáusico puede proporcionar prevención primaria ante una cardiopatía coronaria. Las decisiones clínicas reflejan todos nuestros conocimientos (nuestra formación, la bibliografía médica y nuestra experiencia), no sólo los datos procedentes de estudios clínicos aleatorizados.

Cardiopatía coronaria. Conclusión

La conclusión de la WHI (y de numerosas personas y organizaciones) es que el tratamiento hormonal no es una intervención viable para la prevención primaria de la enfermedad coronaria. No podemos quejarnos de la conclusión de que el tratamiento hormonal posmenopáusico no reduce ni retrasa la progresión de la enfermedad coronaria establecida. Sin embargo, la WHI no estudió la población apropiada en el período adecuado para establecer que el tratamiento hormonal no ejerce un efecto preventivo primario sobre el riesgo de enfermedad coronaria.

Los resultados de los estudios de prevención secundaria proporcionan una base razonablemente sólida para no recomendar el tratamiento hormonal posmenopáusico en el caso de las mujeres con aterosclerosis confirmada para prevenir futuros episodios cardiovasculares. Los resultados también indican que no hay necesidad de evitar el uso de acetato de medroxiprogesterona, porque no se observaron diferencias al comparar las mujeres tratadas sólo con estrógenos con las tratadas con estrógenos y progestágenos.

Los resultados cardiovasculares de los últimos años respaldan un aspecto nuevo, es decir, que es necesario un **endotelio sano** para responder a los estrógenos. Datos experimentales en la mona indican que los efectos beneficiosos del tratamiento hormonal disminuyen progresivamente con el aumento de la aterosclerosis⁸⁰². En las mujeres posmenopáusicas, los efectos vasodilatadores de los estrógenos desaparecen con el incremento de la edad⁸⁰³. Cuando la aterosclerosis afecta al endotelio, es demasiado tarde para que los estrógenos ejerzan un efecto beneficioso. Los informes de los estudios clínicos indican que la estrategia óptima para el tratamiento hormonal posmenopáusico consiste en iniciarlo cerca de la menopausia, lo que evita un período de exposición significativo a bajas concentraciones de estrógenos antes de iniciar el tratamiento. Y continúa habiendo buenos motivos (una combinación de datos biológicos y de acuerdo uniforme en un gran número de estudios de observación) para pensar que el tratamiento hormonal puede ser beneficioso en la prevención primaria de la enfermedad coronaria.

Trombosis venosa

Los resultados de múltiples estudios indican que el tratamiento hormonal posmenopáusico duplica el riesgo de tromboembolia venosa, sobre todo en los 2 primeros años de tratamiento, una conclusión avalada por los resultados publicados del grupo cancelado de estrógenos-progestágenos de la WHI^{764,804}. El riesgo absoluto en el grupo del estudio de la WHI tratado con estrógenos y gestágenos fue de 18 casos adicionales por cada 1 000 mujeres por año. En el grupo de la WHI tratado sólo con estrógenos, se observó un menor aumento de la trombosis venosa profunda y un aumento estadísticamente no significativo de la embolia pulmonar^{765,805}. Hay algunas observaciones notables en relación con los datos sobre trombosis venosa. La mayoría de los casos tuvieron lugar los primeros 2 años de la exposición y el riesgo fue mayor en las mujeres de más 70 años y en aquellas con sobrepeso. El riesgo fue mayor en mujeres que tenían factores de riesgo de sufrir trombosis venosa, sobre todo en aquellas con la mutación Leiden. Esto plantea una cuestión muy importante: ¿es posible que el riesgo de trombosis venosa sea muy bajo en mujeres posmenopáusicas normales y más jóvenes?

Hay que subrayar que el riesgo de TEV parece aplicarse sólo a las mujeres que empiezan a recibir tratamiento hormonal; las que ya lo han recibido pueden sentirse tranquilas en el sentido de que los datos indican que el mayor riesgo de trombosis venosa se concentra en los primeros 1-2 años de tratamiento. El riesgo real es muy bajo por la escasa frecuencia de este episodio. Si el riesgo relativo se duplica, esto aumentaría la incidencia de tromboembolia venosa en unos 2 casos por 10 000 mujeres por año de uso de hormonas. Además, la trombosis venosa tiene un riesgo muy bajo de mortalidad, de alrededor del 1 %, y la mayor parte de los casos mortales han tenido que ver con trombosis venosa relacionada con traumatismos, cirugía o una enfermedad grave.

La tromboembolia venosa es un riesgo que se reduce con la administración de estatinas y una dosis baja de ácido acetilsalicílico^{806,807}, aunque se desconoce si la administración de estatinas y ácido acetilsalicílico protegería por completo ante el mayor riesgo asociado a la hormonoterapia.

Los médicos han señalado que la administración transdérmica de estrógenos es más segura con respecto al riesgo de tromboembolia venosa, al considerar que el efecto de primer paso en el hígado es un factor importante en el efecto protrombótico de los estrógenos orales. Por ejemplo, se ha comunicado que la administración oral de estrógenos, en comparación con la administración transdérmica, a transexuales varón a mujer se asocia a un mayor estado protrombótico y de riesgo de trombosis venosa; no obstante, este efecto podría atribuirse al menos en parte a diferencias importantes en las dosis de estrógenos⁸⁰⁸. Sería mejor disponer de datos no influidos por la posología, y con esta finalidad podemos considerar las respuestas de la resistencia a la proteína C activada, reconocida como un marcador del riesgo de trombosis venosa. En un estudio aleatorizado, el tratamiento oral con estrógenos aumentó la resistencia a la proteína C activada, pero los estrógenos transdérmicos no difirieron de placebo³⁷. Otro estudio aleatorizado reveló que ambas vías de administración aumentaban la resistencia a la proteína C activada; sin embargo, el incremento con los estrógenos orales puede ser aproximadamente cuatro veces mayor que con los estrógenos transdérmicos³⁶. En un estudio francés de casos y controles se concluyó que se había producido un incremento de cuatro veces de la tromboembolia venosa con el uso de estrógenos orales, pero ningún aumento del riesgo con los estrógenos transdérmicos³⁸. Además, este estudio notificó que el tratamiento con estrógenos orales se añade al riesgo de tromboembolia venosa asociada a la obesidad, mientras que la administración transdérmica de estrógeno no⁸⁰⁹. En el estudio francés, también se constató (aunque limitado por el número reducido de participantes) que el tratamiento transdérmico, al contrario que el tratamiento oral, no aumenta posteriormente el riesgo de tromboembolia venosa asociada a las mutaciones Leiden o en la protrombina³⁹.

Existen algunos problemas con el estudio francés de casos y controles. Los intervalos de confianza son amplios para el cociente de posibilidades significativo asociado al tratamiento oral con estrógenos. Habitualmente, esto refleja un número reducido de participantes, pero el número de casos y controles de este estudio debería permitir mayor precisión. Es posible que esta conclusión poco exacta esté influenciada por el hecho de que los casos y controles difieren considerablemente en varias características que influyen en el riesgo de tromboembolia venosa, en concreto mayor peso corporal y antecedentes familiares de tromboembolia venosa. Se sabe que se constata un aumento doble del riesgo de tromboembolia venosa, incluso a partir de los datos del ensayo de la WHI^{804,805}. Es muy probable que el cálculo del estudio francés sea mayor comparado con la duplicación habitual a causa de las diferencias de confusión entre sus casos y controles. ***Merece la pena señalar que en el estudio de la WHI, los casos de trombosis venosa se concentraban en los primeros años de exposición, en las mujeres de mayor edad del estudio y en las mujeres de mayor peso del estudio.***

El estudio francés de casos y controles no observó un aumento del riesgo de tromboembolia venosa asociado a estrógenos combinados con progesterona o sustancias derivadas del pregnano, y sí un aumento en el caso de las sustancias no derivadas del pregnano. El grupo del pregnano incluye gestágenos sintéticos conocidos, como el acetato de medroxiprogesterona, la clormadinona y la ciproterona. Los norpregnanos (progesterona sin el carbono 19) incluyen dos gestágenos, acetato de nomegestrol y promegestona, que no se utilizan en Estados Unidos (el acetato de nomegestrol es el gestágeno en Uniplant, un anticonceptivo implantable de una sola varilla, y combinado con el estradiol en un anticonceptivo oral). Pero, ¿se puede sacar la conclusión de que los norpregnanos son trombógenos? El intervalo de confianza en el grupo de los norpregnanos fue muy amplio, de nuevo aparentemente no debido a un número reducido de participantes, lo que hace que esta conclusión sea poco sólida y dudosa. Se observaron resultados similares en el estudio de cohortes francés E3N, con

un mayor riesgo de tromboembolia venosa de 1,7 (IC = 1,1-2,8) asociado al tratamiento oral (un cociente de riesgos instantáneos más conforme con la duplicación observada en la bibliografía médica) y ausencia de aumento con el estrógeno transdérmico⁴¹. De nuevo, se observó un aumento con los gestágenos norpregnanos, esta vez con intervalos de confianza más estrechos.

En los estudios franceses, las mujeres que recibían hormonas orales tomaban casi exclusivamente estradiol en dosis que, de promedio, se situaban en torno a 1,5 mg/día. En la administración transdérmica, se recibía habitualmente una dosis de estradiol de 50 µg o menos diarios. Para comparar de manera legítima los métodos oral y transdérmico, convendría asegurarse de que en los dos grupos la concentración sanguínea era parecida, para explicar la amplia variación en el metabolismo y el aclaramiento o depuración entre las distintas mujeres. Es posible que la diferencia entre los grupos con tratamiento oral y transdérmico represente diferencias en las dosis del estrógeno. Sin embargo, las conclusiones del estudio francés cuentan con el apoyo de un estudio de casos y controles a gran escala (23 505 casos de tromboembolia venosa) que utilizó la General Practice Research Database del Reino Unido²⁷². La administración de estrógeno transdérmico solo o combinado con un gestágeno no se asoció a un aumento de tromboembolia venosa, comparado con un aumento aproximado de 1,5 veces con la administración oral de estrógenos únicamente y con la administración oral de estrógenos y gestágenos.

Una mayor seguridad con la administración transdérmica de estrógeno con respecto a la tromboembolia venosa tiene sentido dada la menor influencia conocida en las proteínas coagulantes cuando se evita el efecto de primer paso hepático. Esto cuenta con el apoyo del efecto transdérmico prácticamente negligible sobre la resistencia de la proteína C activada cuando se compara con el tratamiento oral^{36,810}. ***Por lo tanto, los estudios de observación corroboran la elección clínica de un método transdérmico para las mujeres con mayor riesgo de tromboembolia venosa. Los datos son demasiado poco fiables para poder establecer afirmaciones fiables en relación con el efecto de los diversos gestágenos.***

En ocasiones, se ha de considerar el tratamiento hormonal posmenopáusico en una paciente que ha experimentado un episodio de trombosis venosa idiopática. Un estudio aleatorizado de evaluación del riesgo de tromboembolia venosa recurrente en mujeres con episodios previos tratadas con hormonas por vía oral se suspendió después de 1 año, cuando ocho mujeres del grupo tratado sufrieron una trombosis venosa recurrente en comparación con una en el grupo placebo⁸¹¹. Se estudió de manera retrospectiva a las ocho mujeres, y seis de ellas tenían una predisposición hereditaria a la trombosis venosa. Las cifras no son grandes, pero los resultados constituyen un sólido argumento a favor de las recomendaciones detalladas en el capítulo 22 respecto a los anticonceptivos orales. No hay ningún indicio de que anomalías hereditarias en el esquema de la coagulación aumenten el riesgo de tromboembolia venosa. Los datos son contradictorios en el caso de la trombosis arterial, pero la mayoría no muestra una relación entre defectos hereditarios específicos (trombofilia) y la trombosis arterial, aunque ésta es una cuestión que sigue pendiente⁸¹²⁻⁸¹⁵.

Si una paciente tiene un familiar cercano (padre o hermano) o un episodio previo de tromboembolia idiopática, está justificada una evaluación en búsqueda de una anomalía subyacente en el sistema de la coagulación antes de exponer a la paciente al tratamiento con hormonas exógenas. Se recomiendan las siguientes mediciones, y los resultados anómalos requieren consulta con un hematólogo con respecto al pronóstico y el tratamiento profiláctico. La lista de pruebas analíticas es larga y, como éste es un campo dinámico y en constante cambio, lo mejor es consultar con un hematólogo. Cuando se establece el diagnóstico de un trastorno congénito, se debe ofrecer una evaluación selectiva a los otros familiares.

Trastornos de hipercoagulación Detección de la trombofilia

Carencia de antitrombina III	Antitrombina III
------------------------------	------------------

Carencia de proteína C	Proteína C
------------------------	------------

Carencia de proteína S	Proteína S
------------------------	------------

Mutación del factor V de Leiden	Índice de resistencia a la proteína C activada
---------------------------------	--

Mutación del gen de la protrombina	Tiempo de tromboplastina parcial activada
------------------------------------	---

Síndrome antifosfolípidos	Tiempo de tromboplastina parcial activada hexagonal
	Anticuerpos anticardiolipina
	Anticoagulante lúpico
	Fibrinógeno
	Mutación de la protrombina G (prueba del ADN)
	Tiempo de trombina
	Concentración de homocisteína
	Hemograma completo

Otros factores de riesgo de tromboembolia que deben considerar los médicos son una predisposición adquirida, como la presencia de anticoagulante lúpico o una neoplasia maligna, y la inmovilidad o un traumatismo. Las varices no constituyen un factor de riesgo salvo que sean muy extensas, y a diferencia de la trombosis arterial, fumar no tiene efecto alguno o como mucho es un factor de riesgo de tromboembolia venosa poco importante. El raloxifeno (y el tamoxifeno) comparten con el estrógeno un mayor riesgo de tromboembolia venosa¹⁸⁶. La valoración del riesgo es comparable para los tres medicamentos, aproximadamente un aumento doble.

Si la paciente tiene una predisposición congénita a la trombosis venosa o si está considerada de alto riesgo de tromboembolia venosa, el médico y la paciente pueden considerar la combinación de tratamiento hormonal (preferentemente, administración transdérmica) y anticoagulación prolongada, tras consultar con un hematólogo, eligiendo entre estatinas, ácido acetilsalicílico en dosis baja (75 mg a 162 mg) o warfarina en dosis baja.

No se dispone de estudios de la tromboembolia venosa después de procedimientos quirúrgicos en usuarias posmenopáusicas de hormonas. ***Recomendamos un tratamiento anticoagulante profiláctico apropiado en las usuarias de hormonas anticipando la inmovilidad con hospitalización, sobre todo si hay otros factores de riesgo (en particular, obesidad). Algunas pacientes pueden optar por suspender el tratamiento hormonal 4 semanas antes de una intervención de cirugía mayor (si cabe esperar una inmovilidad prolongada), pero ésta es una decisión individual empírica. El tratamiento hormonal se puede reanudar cuando la paciente empieza a andar.***

Volver al principio

Cáncer de mama y hormonoterapia posmenopáusica

A las mujeres y a los médicos se les recuerda regularmente la amenaza de cáncer de mama, en los medios de comunicación, mediante advertencias, o a través de la experiencia de una amiga o de un miembro de la familia que lucha para combatir esta enfermedad. El cáncer de mama es una de las principales preocupaciones en el ámbito de la salud y los cuidados de las mujeres posmenopáusicas porque su frecuencia aumenta con la edad. Aproximadamente el 95 % de todos los casos de cáncer de mama y el 97 % de los fallecimientos por esta enfermedad en Estados Unidos tienen lugar en mujeres de más de 40 años⁸¹⁶. En consecuencia, hay buenas razones por las que esta enfermedad constituye uno de los principales factores a la hora de tomar decisiones clínicas en relación con la hormonoterapia posmenopáusica.

La administración prolongada de hormonoterapia posmenopáusica se ha visto dificultada por datos cuya interpretación indica que el riesgo de cáncer de mama aumenta en quienes siguen el tratamiento. El debate y la publicidad sobre este tema han complicado la toma de decisiones tanto a los médicos como a las pacientes. ***La cuestión más importante todavía sin responder es si el tratamiento***

hormonal posmenopáusico inicia el crecimiento de nuevos cánceres de mama o si los resultados epidemiológicos reflejan una influencia sobre tumores preexistentes.

Plausibilidad biológica

La razón más convincente para creer que la administración prolongada de estrógenos posmenopáusicos aumenta el riesgo de cáncer de mama es la plausibilidad biológica inherente. Se sabe que los factores que aumentan la exposición al estrógeno de una mujer aumentan el riesgo de cáncer de mama; por ejemplo, se observa una ligera disminución del riesgo en la menarquia tardía y un aumento moderado del riesgo en la menopausia natural tardía⁸¹⁷. En las mujeres premenopáusicas con sobrepeso, el riesgo de cáncer de mama es inferior comparado con mujeres con un peso normal, y en las mujeres posmenopáusicas, el exceso de peso está relacionado con un mismo riesgo o ligeramente mayor⁸¹⁸⁻⁸²⁰. Esto se atribuye a un aumento de la concentración total de estrógeno y de la de estrógeno libre en mujeres posmenopáusicas con sobrepeso, lo que contrasta con concentraciones inferiores con un mayor peso en mujeres premenopáusicas. Las mujeres obesas posmenopáusicas entraron más tarde en la menopausia, presentan mayor producción de estrona y mayor concentración de estradiol libre (menor concentración de globulina fijadora de hormonas sexuales), así como un riesgo ligeramente mayor de sufrir cáncer de mama⁸²¹. La mayor densidad ósea, que se cree que constituye un marcador de la exposición a los estrógenos, también se relaciona con un mayor riesgo de cáncer de mama⁸²²⁻⁸²⁴.

Los estudios que buscan una relación entre los niveles circulantes de hormonas sexuales y el cáncer de mama han dado resultados confusos. En la cohorte Rancho Bernardo, no pudo demostrarse relación alguna entre la concentración de estrógeno, de andrógeno y de globulina fijadora de hormonas sexuales y la incidencia de cáncer de mama⁸²⁵. Utilizando suero recogido en una etapa posterior de la vida, no pudieron detectarse diferencias en las hormonas endógenas en 51 mujeres que a continuación sufrieron cáncer de mama; ni tan siquiera con los diversos estrógenos, progesterona, androstenodiona e incluso globulina fijadora de hormonas sexuales⁸²⁶. Por otro lado, en un estudio de cohortes a muy gran escala llevado a cabo en Italia, la concentración de estradiol, de testosterona y de globulina fijadora de hormonas sexuales fue mayor en mujeres posmenopáusicas que a continuación sufrieron cáncer de mama⁸²⁷. Según un informe británico, en las mujeres que a continuación sufrieron cáncer de mama era mayor la concentración de estradiol⁸²⁸. En dos estudios de cohortes realizados en Estados Unidos, también se observó una mayor concentración de estrógeno en las mujeres que a continuación sufrieron cáncer de mama y, lo que es más impresionante, un aumento creciente del riesgo de cáncer de mama se relacionaba con una mayor concentración del estradiol libre^{829,830}. En otro estudio, las mujeres que sufrieron cáncer de mama presentaban una mayor concentración de estradiol libre, no unido, y una menor concentración de globulina fijadora de hormonas sexuales⁸³¹. En el Nurses' Health Study, se constató una relación entre un mayor riesgo de cáncer de mama y una mayor concentración de estradiol, estrona y sulfato de deshidroepiandrosterona, mientras que no pudo demostrarse relación alguna con el porcentaje de estradiol libre o la cantidad de estradiol, androstenodiona, testosterona o deshidroepiandrosterona biodisponibles⁸³². ***Las discrepancias entre los distintos estudios que buscan una relación entre la concentración sanguínea de hormonas y el riesgo de cáncer de mama reflejan el hecho de que las diferencias son muy pequeñas, y es una lucha conseguir significación estadística.***

En general, la plausibilidad biológica de un vínculo entre el estrógeno y el cáncer de mama es un argumento admirable. Este argumento es reforzado posteriormente por el efecto favorable demostrado del tamoxifeno, un antiestrógeno, en la reducción de la incidencia de cáncer de mama. No obstante, como se verá, establecer una relación clínicamente real de causa y efecto con datos epidemiológicos requiere algo más que el fundamento de la plausibilidad biológica.

- ***El riesgo de cáncer de mama aumenta con la mayor duración de la exposición a estrógenos a lo largo de la vida.***
- ***Las mujeres posmenopáusicas con sobrepeso presentan un riesgo ligeramente mayor de sufrir cáncer de mama.***

Resultados de estudios de observación

En el último decenio, los estudios de casos y controles y de cohortes han indicado un riesgo ligeramente mayor de cáncer de mama con el tratamiento con estrógenos-progestágenos. En conjunto, la mayor parte de estos estudios indicó un mayor riesgo relacionado con estrógenos-progestágenos en comparación con los estrógenos sin oposición⁸³³⁻⁸⁴⁹.

Nuevo análisis de la bibliografía mundial

Antes de las publicaciones de la Women's Health Initiative, el informe de 1997 de un nuevo análisis de la bibliografía médica de todo el mundo era el artículo con más referencias sobre este tema. Un equipo de epidemiólogos invitó a todos los investigadores que habían estudiado anteriormente la relación entre el uso posmenopáusico de hormonas y el de riesgo de cáncer de mama (51 estudios) a enviar sus datos originales para un nuevo análisis combinado en colaboración, más riguroso que un metaanálisis convencional. En este análisis

se llegó a las siguientes conclusiones⁸⁵⁰:

- Las mujeres que habían utilizado alguna vez hormonas posmenopáusicas tenían un mayor riesgo relativo global de cáncer de mama de 1,14.
- Las usuarias activas durante 5 años o más tenían un riesgo relativo de 1,35 (IC = 1,21-1,49), y el riesgo aumentaba con un uso más prolongado.
- Las usuarias activas y recientes tenían indicios de presentar sólo enfermedad localizada (ausencia de enfermedad metastásica) y las usuarias en algún momento tenían menos enfermedad metastásica.
- No hubo efecto de los antecedentes familiares de cáncer de mama.

Ésta fue la primera indicación importante de que en las mujeres con antecedentes familiares de cáncer de mama no hay un aumento posterior del riesgo con hormonoterapia, observación también constatada en el ensayo de la Women's Health Initiative⁸⁵¹. Se extrajeron otras dos conclusiones notables: todo el aumento en el riesgo de cáncer era enfermedad localizada, y en las mujeres sometidas a tratamiento hormonal que sufrieron cáncer de mama era mejor la supervivencia que en las que no recibían tratamiento hormonal; estas observaciones se han confirmado repetidamente.

Million Women Study

En el Million Women Study participaron 1 084 110 mujeres entre 1996 y 2001 de las invitadas por el National Health Service Breast Screening Programme del Reino Unido a someterse a una mamografía de detección sistemática cada 3 años (aproximadamente la mitad nunca se había sometido a hormonoterapia posmenopáusica)⁸⁴⁴. Los datos del estudio se registraron a partir de cuestionarios respondidos antes de la realización de la primera mamografía, y las mujeres se sometieron a seguimiento para determinar la incidencia de cáncer y mortalidad. El estudio es digno de mención por el número elevado de participantes y los ajustes a factores bien identificados asociados a riesgo de cáncer de mama. No se determinó aumento alguno en el riesgo de cáncer de mama en pacientes que con anterioridad hubieran tomado cualquier preparado hormonal, independientemente del tiempo transcurrido desde que interrumpieron dicho tratamiento, desde menos de 5 años a 10 años o más (excepto en el caso de que la interrupción hubiera tenido lugar el año anterior al diagnóstico), e independientemente de la duración de dicho tratamiento. A partir del seguimiento medio de 2,6 años (una exposición muy corta; en realidad las neoplasias de mama se diagnosticaron en un promedio de 1,2 años tras el inicio del estudio), el riesgo relativo de cáncer de mama en quienes recibían solamente estrógenos en el momento actual fue de 1,30 (IC = 1,22-1,38), y para quienes recibían estrógenos y gestágenos fue de 2 (IC = 1,91-2,09).

El Million Women Study ha recibido muchas críticas. Por ejemplo, el estudio constató un menor riesgo de cáncer de mama en mujeres perimenopáusicas y posmenopáusicas comparado con mujeres premenopáusicas a pesar del hecho bien establecido de que el riesgo de cáncer de mama aumenta con la edad. Se observaron muchas diferencias al comparar a mujeres en tratamiento y mujeres sin él, lo que requirió muchos ajustes. Antes de iniciar el estudio, se estableció la premisa de si se recibían o no hormonas y, ésta no cambió durante el seguimiento a pesar de las múltiples modificaciones en el tratamiento entre las mujeres. La validación de los datos del cuestionario se basó en información obtenida a partir de únicamente 570 mujeres. La mortalidad por cáncer de mama se evaluó después de un seguimiento medio de 4,1 años a partir de un total de 517 defunciones; sin embargo, el diagnóstico de cáncer de mama era muy rápido (un promedio de 1,2 años) y las defunciones tenían lugar con rapidez (dentro de un período medio de 1,7 años). Las personas que habían recibido hormonas en el pasado y las que seguían recibéndolas se compararon con las que nunca las habían recibido, y aunque el riesgo de mortalidad aumentó, no alcanzó significación estadística (1,22; IC = 1-1,48). Se resaltó esta observación porque difería de la explicación sólida constatada en la bibliografía médica a lo largo de una década de que entre quienes tomaban hormonas la supervivencia era mayor. El Million Women Study calculó el riesgo de mortalidad dividiendo el número de defunciones por cáncer de mama por el número total de mujeres que tomaban hormonas y que no tomaban. Cuando se vuelven a calcular los datos de manera apropiada dividiendo las defunciones por cáncer de mama por el número total de casos de cáncer de mama en el grupo tratado con hormonas y en el que no, los resultados coinciden con la bibliografía médica: el riesgo de la mortalidad se redujo en aproximadamente un 27 % entre quienes tomaban hormonas.

Danish Nurse Cohort

El Danish Nurse Cohort, realizado con 10 874 mujeres, se estableció en 1993⁸⁵². Los resultados reflejaban una variedad de productos hormonales y pautas posológicas, y a la hormonoterapia se asoció un mayor cociente de riesgos instantáneos para el cáncer de mama (CRI = 2,42; IC = 1,81-3,26), con una duplicación de la mortalidad por cáncer de mama. Dicho de un modo sencillo, entre las mujeres que tomaban hormonas era mayor la mortalidad a causa de cáncer de mama porque había más casos de cáncer de mama. Y aunque el índice de mortalidad era mejor (pronóstico más favorable), la mayor incidencia produjo un efecto neto de un aumento en la mortalidad.

Los estudios de casos y controles y de cohortes realizados en Dinamarca se caracterizan por la información obtenida minuciosamente a partir de registros nacionales. Sin embargo, el estudio tenía limitaciones importantes. El problema más flagrante era que no todas las causas de defunción podían verificarse, y que se daba por supuesto que el fallecimiento de una mujer con un diagnóstico de cáncer de mama se debía a esa enfermedad. Los autores afirmaron que este problema podría equilibrarse si el número de participantes en ambos grupos era similar, pero esto es sólo una suposición. En esta población de mujeres de mayor edad, cabría esperar que la mortalidad por otras causas superara la mortalidad por cáncer de mama. Esta suposición simple por parte de los epidemiólogos podría haber variado los resultados.

Además, los cálculos del índice de mortalidad y de la mortalidad por cáncer de mama se ajustaron sólo por edad. Los autores afirmaron que un número relativamente reducido de defunciones excluía el ajuste múltiple. Pero hay muchos factores que influyen en el riesgo de cáncer de mama, entre ellos la edad de la menarquía, la edad de la menopausia, la edad del primer embarazo a término, el número de partos y la edad en el momento del diagnóstico, haberse sometido a mamografías, la presencia de patología mamaria benigna (sobre todo con hiperplasia atípica), el tamaño corporal y el consumo de alcohol. ¿Cómo se puede saber que los resultados no reflejan un desequilibrio de alguno de estos factores?

Hormonoterapia y cáncer de mama lobulillar

Un estudio demográfico de casos y controles se añade a los informes anteriores del grupo de epidemiólogos de Seattle centrados en la relación entre la hormonoterapia posmenopáusica y el subtipo histológico de cáncer de mama⁸⁵³. Las principales conclusiones son un mayor riesgo de tumores de tipo lobulillar o con un componente lobulillar, y un aumento del cociente de posibilidades que apareció al cabo de 3 o más años de recibir tratamiento mixto de estrógenos y gestágenos. Se observaron resultados parecidos en estudios de casos y controles realizados en Suecia y Alemania^{847,854}.

Es una conclusión lógica que los resultados reflejan mayores proporciones de tejido sensible a las hormonas. Los tumores lobulillares son característicamente positivos para receptores estrogénicos y más sensibles a las hormonas. Si la hormonoterapia afecta a tumores preexistentes, cabría esperar que las neoplasias lobulillares sensibles a hormonas se detectaran antes.

- ***En estudios de casos y controles y de cohortes se ha constatado un mayor riesgo de sufrir cáncer de mama asociado al tratamiento hormonal, mayor con la combinación de estrógenos y gestágenos.***
- ***El mayor riesgo observado de cáncer de mama asociado a hormonoterapia se debe a tumores positivos en receptoras de estrógenos, quizá principalmente a tumores de tejido lobulillar.***
- ***Se observa un mayor riesgo de cáncer de mama sólo en quienes reciben hormonas en ese momento, y se detecta de una forma relativamente rápida.***

Women's Health Initiative

La impresión adquirida a partir de los datos de observación que concluyen que la exposición a estrógenos y gestágenos era más perjudicial se reforzó cuando los médicos tuvieron que hacer frente a los resultados de dos grupos cancelados del ensayo de la WHI.

El segundo informe de la WHI sobre cáncer de mama en el grupo tratado con estrógenos y gestágenos no era muy distinto del informe inicial en lo que respecta a cocientes de riesgos instantáneos⁸⁵⁵. El cáncer de mama invasivo aumentaba, 199 casos en el grupo tratado y 150 en el grupo con placebo (CRI = 1,24; IC = 1,01-1,54). El riesgo absoluto era de 4-6 neoplasias adicionales cada 10 000 mujeres por año. La WHI realizó análisis de subgrupos que centraron la atención en cómo había influido el anterior tratamiento hormonal sobre el riesgo de cáncer de mama observado en el grupo del estudio tratado con estrógenos y gestágenos⁸⁵⁶. Las mujeres que con anterioridad se habían sometido a tratamiento hormonal sumaban un total de 4 311 participantes (26 %), con un 42 % que afirmaba estar en tratamiento desde hacía menos de 2 años (el 17 % había tomado hormonas los 5-10 años anteriores, y el 26 % durante más de 10 años antes de participar en el estudio WHI). En las mujeres que habían tomado hormonas con anterioridad, el cociente de riesgos instantáneos era mayor, comparado con el placebo (1,96; IC = 1,17-3,27), en contraposición con la ausencia de aumento entre las mujeres que nunca tomaron hormonas (1,02; IC = 0,77-1,36). El WHI concluyó que esta diferencia podría reflejar un aumento del riesgo con la exposición acumulada a la hormonoterapia.

Muchos de los factores asociados al riesgo de cáncer de mama predominaban ligeramente, pero de un modo significativo, en el grupo formado por mujeres que habían tomado hormonas del WHI, por ejemplo, la menor edad, un nivel más elevado de formación, menor masa corporal, más actividad física, tabaquismo, consumo de alcohol, síntomas vasomotores y menor densidad ósea. El riesgo global de cáncer de mama en el grupo tratado con estrógenos y gestágenos era el mismo que el observado anteriormente en el WHI (1,24; IC = 1,02-1,50)⁸⁵⁵. No obstante, después del ajuste para múltiples factores que influían en el riesgo de cáncer de mama, *el cociente de*

riesgos instantáneos era de 1,20, y ya no era estadísticamente significativo (IC = 0,94-1,53). En el grupo tratado con placebo, no pudo demostrarse un aumento relacionado con la edad a lo largo de todo el estudio, y el grupo sometido a tratamiento y el grupo con placebo diferían con respecto a los factores de riesgo de cáncer de mama, lo que obligó a los investigadores a realizar múltiples ajustes. ¿Por qué la asignación aleatoria de un gran número de participantes no evitó este problema de confusión? La solidez de la conclusión del estudio WHI se ve limitada por el hecho de que las participantes en los grupos de tratamiento y placebo diferían considerablemente.

Los resultados actualizados del grupo tratado únicamente con estrógenos del WHI que se canceló no pudieron detectar un aumento del riesgo de cáncer de mama asociado a la hormonoterapia; en realidad, el grupo cumplió el tratamiento y pudo demostrarse una reducción estadísticamente significativa del cáncer de mama invasivo (CRI = 0,67; IC = 0,47-0,97)⁸⁵⁷. Esta llamativa diferencia entre los dos grupos cancelados del estudio llevó a muchos a concluir que los resultados indicaban un efecto adverso de la exposición a los gestágenos o, dicho sin rodeos, que no es mayor el riesgo con un tratamiento exclusivo con estrógenos durante 5 años en contraposición con un mayor riesgo con estrógenos y gestágenos.

No puede insistirse demasiado en que no es apropiado comparar los dos grupos cancelados del ensayo de la WHI y concluir que las diferencias reflejan los efectos de la exposición a los gestágenos. Incluso los investigadores del estudio de la WHI aconsejaron a los médicos evitar la comparación entre los dos grupos del estudio porque las participantes de ambos grupos diferían considerablemente⁷⁶⁶. Con respecto al cáncer de mama, en las mujeres del grupo tratado únicamente con estrógenos era mayor el índice de exposición previa a las hormonas y mayor la duración a dicha exposición. Es posible que haber recibido un tratamiento hormonal antes y durante más tiempo antes de participar en el estudio llevara a identificar a aquellas mujeres con tumores preexistentes que fueron excluidas del estudio, lo que explicaría la menor incidencia de cáncer de mama en el grupo tratado. **Los resultados relativos a cáncer de mama del estudio de la WHI no permiten responder a la importante cuestión de si la exposición a estrógenos y gestágenos tiene un mayor riesgo de cáncer de mama o de si los tumores preexistentes responden de un modo distinto a los diversos tratamiento hormonales, lo que explicaría las diferencias observadas en los informes epidemiológicos.**

Administración prolongada de hormonas

En un estudio de cohortes se evaluó el riesgo de cáncer de mama en mujeres finlandesas posmenopáusicas que tomaban estrógenos por vía oral, transdérmica o vaginal, o productos que combinaban estrógenos y gestágenos que contenían estradiol o estriol^{858,859}. La administración de estradiol durante 5 años o más y la administración de estrógenos y gestágenos durante 3 años o más se asociaron a un aumento estadísticamente significativo del riesgo. El riesgo era similar si se comparaban los tratamientos oral y transdérmico. Se observó un aumento tanto en la enfermedad localizada como en la metastásica. También se constató un aumento estadísticamente significativo del carcinoma *in situ*.

Sólo el 7 % de las mujeres finlandesas posmenopáusicas recibió tratamiento hormonal durante más de 5 años. Este estudio constató un aumento del riesgo de cáncer de mama en este grupo de mujeres tratadas durante un período de tiempo prolongado. No se detectó aumento del riesgo de cáncer asociado a la administración oral de estriol ni a los productos estrogénicos vaginales; no obstante, es poco apropiado concluir que estas formulaciones pueden administrarse sin riesgo alguno. Para extraer esta conclusión, las mujeres que recibían estas formulaciones y las que no las recibían tendrían que ser idénticas en cuanto a factores de riesgo de cáncer de mama, y ser comparables en cuanto a concentración sanguínea bioequivalente de estrógenos. Sólo entonces podría establecerse una comparación válida. Este estudio no pudo ajustarse para estos factores.

La administración de hormonoterapia posmenopáusica en Finlandia puede registrarse con precisión porque todos los tratamientos deben ser prescritos y a continuación pagados por la Seguridad Social Nacional. Sin embargo, el estudio se vio afectado por un problema aplastante: los resultados son cuestionables dada la imposibilidad de controlar los factores de confusión. El riesgo se expresaba como cociente de incidencia, calculado dividiendo el número observado de casos por el número esperado (según datos estadísticos generales en Finlandia). Por lo tanto, no podían controlarse los factores de confusión. Es fácil que los cocientes de riesgo inferiores a 2 sean incorrectos porque reflejan factores de confusión. Se ha demostrado que las mujeres que reciben hormonas difieren de las que no las reciben en cuanto a los factores de riesgo identificados de cáncer de mama. La diferencia también incluye un mayor predominio de mamografías entre las que recibían hormonas. Un buen ejemplo es el del informe del Nurses' Health Study que, como la cohorte de Finlandia, indica un mayor riesgo de cáncer de mama entre las que recibieron sólo estrógenos durante un período prolongado⁸⁶⁰. Entre las que recibieron un tratamiento prolongado del Nurses' Health Study fue mayor la incidencia de salpingoovariectomía bilateral, mayor la nuliparidad, más enfermedades mamarias benignas, mayor el consumo de alcohol, y en general eran mujeres más delgadas: factores todos que dificultan establecer comparaciones entre mujeres que reciben tratamiento hormonal y las que no.

Para reducir al mínimo el problema de los factores de confusión, en el informe finlandés se argumentaba que «no hay diferencias socioeconómicas entre las mujeres que reciben tratamiento hormonal posmenopáusico y la población general de Finlandia», citando un informe anterior. La afirmación no es del todo correcta. El informe anterior de 1999 se basaba en estudios de población, y sólo

determinaba dos cosas: duración de la formación y vida rural frente a vida urbana⁸⁶¹. Entre las mujeres finlandesas de menos de 55 años no había diferencias en cuanto a la formación, pero las mujeres posmenopáusicas de mayor edad habían recibido formación durante más tiempo. Además, se constataban diferencias regionales en todas las edades, siendo más frecuente la hormonoterapia en el área de Helsinki (sobre todo entre las mujeres de mayor edad). En consecuencia, el estudio de 1999 no presupone ausencia de diferencias entre quienes reciben tratamiento hormonal en Finlandia, de hecho es justo lo contrario. En los informes sobre cáncer de mama no se proporciona información relativa a la edad, pero las mujeres que recibían un tratamiento hormonal prolongado eran probablemente un grupo de mayor edad y, de acuerdo con el informe finlandés de 1999, diferían cuando se comparaban con la población general de Finlandia. Recuérdese que este estudio de cohortes no compara a mujeres que reciben tratamiento con las que no. Compara a las mujeres que lo reciben con datos estadísticos de la población general. Por lo tanto, no se puede saber si los resultados de este estudio reflejan la administración prolongada de estrógenos o si los resultados reflejan una mayor prevalencia de los factores de riesgo y las mamografías en el grupo que recibe hormonas.

- ***En el grupo del estudio de la WHI tratado con estrógenos y gestágenos que se canceló, se observó un ligero aumento del riesgo de cáncer de mama que era significativo al quinto año de exposición.***
- ***En el grupo del estudio de la WHI tratado sólo con estrógenos que se canceló no pudo observarse ningún aumento del riesgo de cáncer de mama.***
- ***No es apropiado comparar los dos grupos del estudio de la WHI que fueron cancelados y extraer conclusiones clínicas porque las participantes de los dos grupos diferían considerablemente entre sí.***
- ***Se carece de datos convincentes que relacionen el tratamiento prolongado con estrógeno con un aumento del riesgo de cáncer de mama.***

Hormonoterapia y evolución del cáncer de mama

La mayoría de los estudios que han analizado la mortalidad por cáncer de mama en mujeres que seguían un tratamiento hormonal posmenopáusicas en el momento del diagnóstico han documentado un aumento de la supervivencia^{718,729,737,862-871}. Incluso en un estudio que indicaba una reducción en la sensibilidad mamográfica también se constató la existencia de tumores más pequeños y más diferenciados entre las que recibían tratamiento en comparación con las que no lo recibían³⁰³. Los datos indican que en quienes reciben hormonas los tumores son más pequeños, mejor diferenciados y se encuentran en una fase anterior, datos que coinciden con los efectos sobre tumores preexistentes y que indican que el sesgo de vigilancia/detección no es la única explicación para una mayor supervivencia^{843,870-888}. Los tumores bien diferenciados existen incluso cuando no hay diferencias en el predominio de mamografías al comparar a mujeres que reciben tratamiento con las que no o cuando los datos se ajustan al método de detección^{866,868,879,889}. La explicación no es del todo regular, puesto que en al menos un estudio prospectivo se concluyó que las mujeres que recibían estrógenos y gestágenos presentaban tumores bien diferenciados y tumores anaplásicos en distintos estadios evolutivos⁸⁴³. No obstante, casi todos los informes indican que en quienes reciben hormonas se detectan más tumores por cribado con mamografía, y cuando se evalúan los resultados en todos los tumores detectados por mamografía, se constata que en quienes reciben hormonas es mayor la incidencia de tumores ductales *in situ*, mayor la incidencia de cáncer sin afectación ganglionar, los tumores son más pequeños y la enfermedad menos invasiva y, en consecuencia, la supervivencia es mayor^{871,884}.

Por el contrario, los resultados del estudio de la WHI del grupo tratado con estrógenos y gestágenos indicaban una aparición anterior de tumores *peores* que los anteriormente comunicados en estudios de cohortes y de casos y controles. La WHI argumentó que los resultados (tanto los tumores de mama invasivos como las observaciones mamográficas) concidían con la estimulación del crecimiento de los tumores malignos de mama establecidos (corroborado por la ausencia de diferencia estadística en los tumores *in situ*), pero que al mismo tiempo reflejaban un retraso en el diagnóstico. Esto ciertamente pone a prueba la idea de que quienes reciben hormonas tienen un mejor desenlace porque son detectados antes. La WHI sugirió que este desacuerdo podía deberse a una diferencia en la realización de la mamografía en los estudios de observación. No obstante, como se ha señalado, incluso en los estudios que analizan las características de los tumores y el desenlace clínico en mujeres que reciben hormonoterapia y que no la reciben que se han sometido igualmente a mamografía se identifica enfermedad bien diferenciada y en un estadio evolutivo anterior con un mejor desenlace clínico entre quienes reciben tratamiento^{866,868,884}. Además, según un estudio de cohortes prospectivo, es poca la influencia del tratamiento hormonal en la especificidad de las mamografías⁸⁹⁰.

Contrariamente a varios informes de la bibliografía médica, la WHI concluyó que sus resultados indicaban que el cáncer de mama invasivo diagnosticado en mujeres que recibían tratamiento hormonal puede tener un peor pronóstico, basando esta conclusión en las diferencias observadas en el tamaño del tumor y en la dispersión de la enfermedad. Por ahora, está claro que las participantes en el

estudio de la WHI representan una población posmenopáusica de mayor edad (promedio de edad de 63 años y un promedio de 12 años transcurridos desde la menopausia en el grupo tratado con estrógenos y gestágenos). Es más probable que esta población de mayor edad tenga tumores preexistentes ocultos que podrían detectarse rápidamente tras la estimulación hormonal. Además, el tejido mamario en mujeres posmenopausicas de mayor edad puede responder a la estimulación hormonal de un modo diferente a como lo hace el tejido mamario de las mujeres que están cerca de la menopausia. Es posible que los resultados del estudio de la WHI sean un reflejo de esta población de mayor edad que podría tener tumores ocultos que, de hecho, son mayores y con mayor tendencia a responder a la estimulación hormonal que los tumores de las mujeres más jóvenes.

Existe otro problema con los datos de la WHI sobre el tamaño del tumor y el estadio evolutivo de la enfermedad. En el estudio de la WHI se constató que quienes recibían estrógenos y gestágenos presentaban tumores ligeramente más grandes (tamaño promedio de 2 mm) y enfermedad menos localizada. Sin embargo, hay razones, tanto aparentes como no, de por qué los datos de la WHI no coinciden con el mayor volumen de datos de la bibliografía médica. En primer lugar, no se analizaron ganglios en casi el 10 % de las mujeres que sufrían cáncer de mama; se carecía de información sobre la afectación ganglionar en el 4 % del grupo tratado y en el 4,7 % del grupo con placebo, y sobre el tamaño del tumor en el 6,5 % del grupo tratado y en el 6 % del grupo con placebo. Puesto que el número de casos no era elevado, una alteración en algunos casos cambiaría las conclusiones. A continuación, los investigadores de la WHI supusieron que un tamaño inferior a 1 cm sin información ganglionar debería clasificarse como enfermedad localizada, y cuando el tamaño era superior a 1 cm no se estadificaban. De acuerdo con los datos del SEER de Estados Unidos, en los tumores mamarios de 1 cm de diámetro se constataba una incidencia del 20 % de afectación ganglionar⁸⁹¹. Por último, hay un problema más importante difícil de explicar. La conclusión de la WHI de enfermedad menos localizada en quienes reciben tratamiento hormonal se basa, de nuevo, en una diferencia en el grupo tratado con placebo, una incidencia sorprendentemente baja de ganglios afectados. Hay una relación lineal entre el diámetro del tumor y el porcentaje de casos con afectación ganglionar⁸⁹¹. El tamaño medio del tumor en el grupo placebo fue de 1,5 cm y, de acuerdo con los datos de Estados Unidos, esto debe proporcionar una incidencia aproximada del 25 % de la afectación ganglionar, no del 15,8 %, tal como se constató⁸⁹¹⁻⁸⁹⁴. ¿Por qué el grupo tratado con placebo es distinto? Independientemente de la razón, esto influye en la conclusión.

Los investigadores de la WHI documentaron resultados sanitarios al cabo de 3 años de haber cancelado el grupo del estudio clínico tratado con estrógenos y gestágenos⁸⁹⁵. Este informe de seguimiento incluía 15 730 participantes que se sometieron a seguimiento desde julio de 2002 hasta abril de 2005 (95 % de las mujeres asignadas aleatoriamente). En el período de seguimiento no se observó aumento alguno en los episodios cardiovasculares, incluida la trombosis venosa, en las mujeres tratadas con estrógenos y gestágenos. En el período de seguimiento se identificaron 79 casos de cáncer de mama invasivo en el grupo tratado, en comparación con los 60 del grupo con placebo, una diferencia que proporcionó un cociente de riesgos instantáneos de 1,27, pero que no era estadísticamente significativa. No se observaron diferencias en los casos de cáncer colorrectal ni en las fracturas, y se constató una disminución no significativa del cáncer endometrial en el grupo tratado. Durante el período de seguimiento, la mortalidad fue mayor en el grupo sometido a tratamiento, pero esta diferencia era reducida y estadísticamente no significativa.

Los datos epidemiológicos sobre cáncer de mama reflejan una influencia de la hormonoterapia en los tumores preexistentes. Este informe de seguimiento de la WHI concluyó que la tendencia al aumento de cáncer de mama durante el estudio no se extendió al período de seguimiento. Este es el patrón que cabría esperar si la hormonoterapia permite detectar antes los tumores preexistentes en quienes reciben tratamiento. Una interpretación adversa del informe de seguimiento de la WHI se basó en un aumento reducido y no significativo de la mortalidad en el grupo tratado, a causa de las defunciones por diversos tumores malignos, pero fundamentalmente cáncer de pulmón (comentado posteriormente).

- ***Los tumores bien diferenciados y en un estadio evolutivo inferior explican la mayor supervivencia en quienes reciben hormonas y sufren cáncer de mama, comparado con quienes no las reciben.***
- ***En las mujeres que reciben tratamiento hormonal y presentan cáncer de mama, normalmente la detección del tumor es anterior.***
- ***Los resultados relativos a la supervivencia y a la detección coinciden con una influencia de la hormonoterapia sobre los tumores preexistentes.***
- ***Los resultados de la WHI relativos al grado de diferenciación y al estadio evolutivo de la enfermedad no coinciden con informes claramente contrarios de la bibliografía médica.***

Influencia de la hormonoterapia en la densidad mamaria

En las mujeres tratadas con hormonoterapia posmenopáusica y que sufren mastalgia, se observa una mayor incidencia de aumento de la densidad mamaria mamográfica⁸⁹⁶. De acuerdo con los estudios clínicos PEPI y WHI, aproximadamente un 25-30 % de las mujeres que

reciben combinaciones de estrógenos y gestágenos terminan sufriendo mastalgia^{896,897}.

La cuestión de mayor relevancia clínica es, según nuestra opinión, la conexión entre mastalgia mamaria y densidad mamaria, y finalmente la influencia en el riesgo de cáncer de mama. Aunque el aumento en la mastalgia o mastodinia de inicio reciente se asocia a un mayor aumento de la densidad mamaria mamográfica comparado con mujeres que no sufren mastalgia, merece la pena señalar que, en un estudio cuyo objetivo era saber si las alteraciones inducidas por hormonas en la densidad mamaria aumentaban el riesgo de cáncer de mama, no pudieron hallarse indicios de que esto fuera así⁸⁹⁸.

Un informe de la WHI concluyó que la mastalgia de inicio reciente en el grupo tratado con estrógenos y gestágenos que fue cancelado se relacionaba con un mayor riesgo de cáncer de mama (CRI = 1,48; IC = 1,08-2,03), cuando se comparaba con mujeres que no sufrieron mastalgia⁸⁹⁷. En el informe de la WHI daba la impresión de que esta relación era de suficiente magnitud como para constituir una preocupación clínica importante, pero hay razones para considerarlo desde un punto de vista distinto.

La WHI comparó las cifras para sensibilidad, especificidad y valor predictivo positivo con el modelo de Gail, suponiendo que sería de utilidad clínica dado el parecido de ambos. No obstante, el valor diagnóstico de un resultado positivo de mastalgia de inicio reciente en el estudio de la WHI fue del 2,7 %, lo que significa que cabría esperar que el 97,3 % de las mujeres no sufriese cáncer de mama. Además, en las referencias citadas por la WHI para reforzar la utilidad del modelo de Gail, una conclusión era que en realidad el modelo de Gail no es particularmente sensible para identificar a mujeres con riesgo y la otra era un estudio de cribado con mamografía de resultado falso positivo^{899,900}. Un valor diagnóstico de un resultado positivo del 2,7 % no es clínicamente sólido.

El informe de la WHI reconoce el aumento de mastalgia o mastodinia señalado en algunas mujeres posmenopáusicas tratadas con hormonoterapia y la relación entre la mastalgia y un aumento de la densidad mamográfica. Sin embargo, a continuación, el informe de la WHI comenta estos temas como si estuviera aceptado que el aumento de la densidad inducido por hormonas se asocia a un mayor riesgo de cáncer de mama. Consideremos ambas cuestiones. El aumento de la densidad dificulta la detección de masas mamarias⁹⁰¹. El hecho de no poder detectar masas a causa de la densidad elevada produce un aumento en los tumores de intervalo (neoplasias que aparecen entre las mamografías de cribado, en otras palabras, cáncer diagnosticado tras una mamografía negativa)⁹⁰². Las dificultades para leer mamografías de densidad elevada también ocasionan repeticiones de las pruebas ante un resultado falso positivo (pacientes a los que se vuelve a llamar para que se sometan a evaluación y se constata que no tienen cáncer). Ser convocada nuevamente para evaluación después de haberse sometido a una primera mamografía causa un estrés psicológico considerable⁹⁰³. Además, por lo menos el 25 % del coste total del cribado mamográfico de un programa de Estados Unidos se atribuyó a investigaciones de lecturas de un resultado falso positivo⁹⁰⁰. Estos dos problemas, un aumento de las neoplasias de intervalo (una disminución en la sensibilidad mamográfica) y un aumento de las nuevas convocatorias por un resultado falso positivo (una disminución en la especificidad mamográfica), coinciden con una posible disminución en la detección de cáncer. Así, el problema con las mamas densas en las mujeres posmenopáusicas es una calidad reducida de las mamografías, que disminuiría la capacidad de detectar de manera precoz el cáncer de mama.

Los factores que se relacionan con una mayor densidad mamaria son: nuliparidad, mayor edad al tener el primer hijo y estar recibiendo hormonoterapia posmenopáusica⁹⁰⁴. Las mamas mamográficamente densas reflejan una proporción elevada de tejido del estroma, ductal y glandular, asociada a una proliferación de células del estroma y epiteliales⁹⁰⁵. La probabilidad de que las mamas sean densas en mujeres que no reciben tratamiento hormonal disminuye con la edad y el aumento del peso corporal a medida que el tejido glandular es sustituido por grasa⁹⁰⁴. La relación con la nuliparidad corrobora la limitación de que un embarazo a término a una edad temprana produce un cambio en la estructura mamaria que persiste durante toda la vida y que se asocia a resistencia a la proliferación.

La evaluación de la influencia de la densidad mamaria sobre el riesgo de cáncer de mama se complica por la presencia de dos factores que producen datos heterogéneos: 1) los resultados de programas con cribado bianual son menos favorables cuando se comparan con un cribado anual y los datos disponibles proceden de ambos, y 2) los resultados de los últimos años son mejores, lo que refleja mejoras en la tecnología. Sin embargo, se constata que la densidad mamaria elevada (75 % de densidad) en la mamografía en las *mujeres que no reciben hormonas* está asociada a un riesgo 4-6 veces mayor de cáncer de mama⁹⁰⁶⁻⁹⁰⁹. ***Aunque la hormonoterapia aumenta la densidad mamaria en algunas mujeres, no es cierto que el aumento a corto plazo de la densidad con la hormonoterapia altere los riesgos de cáncer de mama a nivel individual.***

En las mujeres que usan más actualmente hormonoterapia se observa más densidad mamaria que en las no usuarias^{904,910-913}. En las mujeres de menos de 55 años, es difícil observar diferencias entre las que usan hormonas y las que no¹⁷⁸. El efecto está esencialmente limitado a las mayores de 55 años, y es un efecto que se produce rápidamente; así, el uso prolongado carece de efecto¹⁷⁸. En el estudio PEPI, un estudio aleatorizado de 3 años de duración, casi todos los aumentos se produjeron en el primer año, observándose un aumento de la densidad mamaria en el 8 % de las mujeres que tomaban estrógenos y en el 19-24 % de las que usaban gestágenos, y sólo en el 2

% de las del grupo con placebo⁹¹⁴. Las mujeres con pautas mixtas de estrógenos y gestágenos tenían mayor riesgo de presentar mamas densas que las que seguían tratamiento sólo con estrógenos (7-13 veces más en el estudio PEPI, sin observarse diferencias al comparar el acetato de medroxiprogesterona con la progesterona micronizada)⁹¹⁴. En el WHI, el uso de estrógenos-gestágenos aumentó la densidad en un promedio de un 6 % de usuarias en el primer año, con atenuación en el segundo año al 4,9 %⁹¹⁵. En estudios minuciosos, se ha observado que las pautas diarias continuas de combinación de estrógenos-gestágenos tienen un mayor efecto que las pautas secuenciales, con un aumento de la densidad en los primeros meses de tratamiento que, a continuación, se mantiene sin cambio alguno^{302,303,916-918}.

Por lo tanto, la hormonoterapia aumenta la densidad mamaria principalmente en mujeres posmenopáusicas de edad avanzada, hay más mujeres que responden a las pautas combinadas de estrógenos-gestágenos (especialmente, los programas continuos, diarios) y el efecto se produce en los primeros meses de uso y se mantiene estable, sin cambios ni atenuación, al aumentar la duración del uso. No obstante, este efecto sólo se observa como mucho en aproximadamente un 25 % de las mujeres en tratamiento con estrógenos y gestágenos, pero habitualmente en torno a un 10 % de quienes reciben hormonoterapia; en realidad, debería resaltarse que la mayoría de las mujeres no responden de esta forma.

En general, los estudios indican que quienes reciben hormonas presentan una disminución de la sensibilidad mamográfica con un menor impacto en la especificidad (número de nuevas convocatorias por resultado falso positivo). No obstante, los estudios se basan en un número reducido de neoplasias de intervalo y es dudoso cuán real o cuán profundo es este efecto dadas las dificultades para controlar factores de confusión (p. ej., edad, edad en el momento de la menopausia y tiempo transcurrido desde la menopausia). Si la eficacia del cribado de cáncer de mama se reduce a causa de la hormonoterapia posmenopáusica, cabría esperar una influencia adversa en la mortalidad por cáncer de mama. En realidad, en un estudio que indicaba una reducción en la sensibilidad mamográfica también se observaron tumores más pequeños, mejor diferenciados (grado I) entre quienes recibían tratamiento comparado y quienes no lo recibían³⁰³, y la mayor parte de los estudios que han analizado la mortalidad por cáncer de mama en mujeres que se han sometido a hormonoterapia posmenopáusica, tal como se ha revisado anteriormente, han documentado una mayor supervivencia.

Si la densidad mamaria y el cáncer de mama fueran sólo un reflejo de la exposición hormonal, cabría esperar un predominio notable de tumores con receptores estrogénicos en mujeres con mayor densidad. No obstante, en las mujeres con mayor densidad se ha demostrado un aumento igual del riesgo de cáncer de mama con receptores estrogénicos como del cáncer de mama sin receptores estrogénicos, y en un estudio se constató predominio de tumores sin receptores estrogénicos en quienes tomaban hormonas con glándulas mamarias densas^{919,920}. Esto sugiere que hay otros factores, además de la exposición hormonal, que intervienen en la relación entre densidad y cáncer de mama. Por ejemplo, existe una asociación entre la densidad mamaria y los antecedentes familiares de cáncer de mama, lo que indica una base genética subyacente tanto para la densidad como para el cáncer de mama⁹²¹. En un estudio de casos y controles que evaluaba la relación entre hormonoterapia y densidad mamaria, era más probable que las mujeres más delgadas sufrieran aumento de la densidad mamaria con la hormonoterapia, pero no había relación alguna entre la respuesta a las hormonas y los antecedentes familiares, una mayor edad al tener el primer hijo o los antecedentes de enfermedad mamaria benigna; el estudio llegó a la conclusión de que los factores de riesgo identificados influían en la respuesta a la hormonoterapia sólo en menor grado, lo que sugiere de nuevo que intervienen factores genéticos desconocidos⁹²². En un estudio diseñado para relacionar las observaciones histológicas del tejido mamario denso, se observó que el aumento del estroma fibroso y los lobulillos de tipo 1 predominaba en quienes recibían tratamiento, pero estos cambios también se observaban en mujeres no tratadas, y en general no había diferencias estadísticamente significativas entre las características histológicas y la densidad mamaria en mujeres que se sometían a mastectomía a causa de cáncer de mama⁹²³. Si la densidad mamaria en las mujeres posmenopáusicas se relacionara de manera rigurosa con el entorno hormonal, una reducción drástica del entorno estrogénico de la mama debería tener una influencia favorable en la densidad. El estudio aleatorizado MAP1 evaluó el efecto del tratamiento con letrozol en la densidad mamaria; no se observó efecto alguno de la administración de inhibidores de la aromataasa en la densidad mamaria a pesar de 1 año de tratamiento⁹²⁴.

El aumento de la densidad mamaria asociado a la hormonoterapia posmenopáusica parece, en algunos estudios, un cambio transitorio, reversible, un cambio no compatible con un efecto *persistente* sobre la proliferación celular. Tras interrumpir la hormonoterapia, se documentó que la densidad mamaria disminuye rápidamente, de modo que las usuarias anteriores no muestran un aumento en comparación con las nuevas usuarias^{904,913,925,926}. En un análisis retrospectivo, se observó que se producía la regresión de las anomalías inducidas por las hormonas a las 2 semanas de cesar el tratamiento⁹²⁶. Se observaron resultados similares en un estudio prospectivo que detectó una reducción de la densidad 3 semanas después de interrumpir el tratamiento⁹²⁷. Sin embargo, en un estudio aleatorizado a gran escala, realizado con 1 704 mujeres de entre 45 y 80 años, aunque la suspensión de la hormonoterapia durante 1 o 2 meses produjo una disminución pequeña pero significativa de la densidad, el índice de nueva convocatoria mamográfica del 10 % al 12 % no se vio afectado⁹²⁸. Y un estudio no aleatorizado llevado a cabo antes y después (aunque con sólo 47 mujeres) no detectó cambios significativos en la densidad mamográfica después de suspender durante 4 semanas la hormonoterapia⁹²⁹. Además de interrumpir la

hormonoterapia, otro enfoque es considerar dosis inferiores de la misma; hay algunos indicios de que el tratamiento con dosis inferiores tiene poco efecto en la densidad mamaria⁹³⁰. La combinación del sistema DIU de levonorgestrel y el tratamiento con estrógenos en mujeres posmenopáusicas no aumenta la densidad mamaria⁹³¹.

- ***Algunas mujeres sufrieron un aumento de la densidad mamaria con la administración de hormonoterapia posmenopáusica, con mayor frecuencia asociada a una pauta continua y combinada de estrógenos y gestágenos.***
- ***Cuanto mayor es una paciente posmenopáusica, mayor es el riesgo de que muestre un aumento de la densidad mamaria con la hormonoterapia.***
- ***No hay indicios sólidos que indiquen que la mastalgia de inicio reciente o el aumento de la densidad con hormonoterapia altere el riesgo de cáncer de mama a nivel individual.***
- ***Las pruebas a favor de recomendar la interrupción de la hormonoterapia durante varias semanas antes de realizar una mamografía en mujeres con mamas densas son mixtas, y el único estudio aleatorizado no pudo hallar influencia alguna de la suspensión del tratamiento en el índice de convocatoria mamográfica de aproximadamente un 10 %. Sin embargo, es una buena recomendación.***
- ***En las mujeres que sufren mastalgia, un aumento de la densidad, o ambas cosas, con la hormonoterapia posmenopáusica, es conveniente considerar una reducción de la dosis de hormonas administradas.***

Efecto de la hormonoterapia en el cribado mamográfico

La influencia de la mamografía de cribado se ha establecido en múltiples estudios aleatorizados: aproximadamente una reducción del 22 % en la mortalidad por cáncer de mama en mujeres de 50 años o más, y de un 15 % en mujeres de entre 40 y 49 años. Pero al mismo tiempo se ha observado que con la mamografía es difícil detectar masas no calcificadas, sobre todo en las mamas densas. Este problema de sensibilidad se ha mejorado con la mamografía digital, pero no se ha resuelto del todo.

¿Altera el efecto hormonal sobre la densidad mamaria el cribado mamográfico? En otras palabras, ¿tiene lugar algún aumento de los tumores de intervalo y de las convocatorias por un resultado falso positivo en las mujeres que reciben tratamiento hormonal posmenopáusico? En una revisión de siete estudios, se constataron relativamente pocos tumores de intervalo en los grupos tratados; no obstante, en seis de los siete estudios se documentó una disminución de la sensibilidad mamográfica en quienes recibían hormonas, con un pequeño aumento de los tumores de intervalo en quienes recibían tratamiento frente a las que no lo recibían⁹³². Excluyendo a las mujeres de menos de 50 años, el riesgo relativo de cáncer de intervalo se resumió como 1,7 (IC = 1,2-2,4). Los estudios realizados en Estados Unidos, Escocia y Australia han indicado una disminución del 5-20 % en la sensibilidad mamográfica en las mujeres que reciben hormonas y con mamas densas⁹³³⁻⁹³⁶. Un estudio finlandés concluyó que, en las mujeres con glándulas mamarias más densas y que recibían tratamiento hormonal, era mayor el riesgo relativo de sufrir cáncer de mama, pero esta conclusión sólo se basaba en cuatro casos de cáncer de mama en mujeres con mamas densas⁹³⁷.

El riesgo de ser convocado de nuevo por un resultado falso positivo (especificidad mamográfica) se analizó en cinco estudios^{933,937-940}. El índice de nuevas convocatorias por un resultado falso positivo en mujeres que no reciben tratamiento hormonal oscilaba entre el 2,1 % en el Reino Unido y una cifra de hasta el 14,7 % en un programa estadounidense; en cuatro de los cinco estudios se constató un ligero aumento del riesgo de ser nuevamente convocado por un resultado falso positivo entre quienes recibían tratamiento hormonal. En un estudio francés, la sensibilidad mamográfica se redujo del 92 % al 71 % en las mujeres que recibían tratamiento, debido a una incidencia de tumores de intervalo que era 3,5 veces superior a la de quienes no lo recibían dentro del primer año del análisis inicial, y 1,7 veces mayor durante los 2 años siguientes⁹³⁸. La mayoría de quienes recibían hormonas lo hacían con un tratamiento combinado de estrógenos y gestágenos. El índice de nuevas convocatorias por un resultado falso positivo fue sólo ligeramente mayor, del 3,3 % en quienes recibían tratamiento y del 2,8 % en quienes no lo recibían. Un estudio de cohortes de mamografías de cribado del Massachusetts General Hospital concluyó que los índices de nueva convocatoria eran fundamentalmente los mismos si se comparaba a quienes recibían tratamiento con quienes no lo recibían, y que la hormonoterapia casi nunca causa un dilema diagnóstico⁹³⁹. No obstante, en New Hampshire, el aumento de la densidad mamaria y el uso de tratamiento hormonal aumentaron de manera independiente la necesidad de recurrir a técnicas de diagnóstico por la imagen complementarias⁹⁴⁰.

El tratamiento con estrógenos solos o combinados con gestágenos del ensayo de la WHI se asoció a más mamografías anómalas comparado con el placebo^{857,941}. La diferencia fue de aproximadamente el 12 % con estrógenos y gestágenos y del 8 % con estrógenos solos, pero es conveniente recordar que las características de las participantes diferían en ambos grupos del estudio clínico. Sin embargo,

El mayor predominio con estrógenos y gestágenos coincide con los demás estudios de la bibliografía médica. En general, los estudios indican una disminución de la sensibilidad mamográfica con un menor impacto en la especificidad (índice de nueva convocatoria por resultado falso positivo).

Adición de ecografía a la mamografía

El American College of Radiology llevó a cabo un estudio de cohortes, multicéntrico y aleatorizado, en 21 centros de Estados Unidos, con 2 725 mujeres, diseñado para validar la eficacia del cribado mediante ecografía junto con mamografía en mujeres con mamas densas y con un riesgo elevado de cáncer de mama⁹⁴². Cada una de las pacientes se sometió a una mamografía y ecografía en una secuencia aleatorizada. Se diagnosticaron 40 casos de cáncer, 12 sólo con ecografía, 12 sólo con mamografía, 8 se sospecharon con ambas técnicas y 8 fueron exploraciones negativas. La adición de la ecografía sirvió para detectar otros 4,2 casos de cáncer por cada 1 000 mujeres con riesgo. El índice de resultados falsos positivos fue del 4,4 % sólo con mamografía, del 8,1 % sólo con ecografía y de un 10,4 % combinando mamografía y ecografía. ***Así, la adición de ecografía al cribado con mamografía en las mujeres de riesgo elevado con mamas densas mejoró la sensibilidad del cribado, pero aumentó la incidencia de exploraciones con un resultado falso positivo. La mortalidad por cáncer de mama no era un criterio de valoración de este ensayo, pero el hecho de que los tumores detectados mediante ecografía sean habitualmente asintomáticos, sin afectación ganglionar y no se detecten mediante mamografía debiera dar lugar a una reducción de la mortalidad.***

El cribado con ecografía puede detectar tumores no visualizados en la mamografía y su realización no está afectada por la densidad del tejido mamario. Añadir la ecografía al programa de cribado parece sencillo, pero su influencia en la reducción de la mortalidad no ha sido determinada en un estudio a gran escala. En los estudios de cribado con ecografía llevados a cabo en un solo centro que se han publicado, los tumores se han detectado únicamente con la ecografía, y la mayoría eran tumores pequeños y en un estadio evolutivo incipiente. Un estudio multicéntrico realizado en Italia constató la detección de 29 tumores malignos mediante ecografía en una población de 6 499 mujeres con mamas densas y mamografías negativas⁹⁴³. No obstante, en la mayoría de los centros no se ofrece cribado con ecografía debido a la falta de personal cualificado y de protocolos estandarizados. El problema con todos los métodos de cribado es un índice considerable de resultados falsos positivos. En el estudio estadounidense, el 91,4 % de observaciones sospechosas con ecografía eran benignas⁹⁴². El valor diagnóstico de un resultado positivo para la ecografía fue tan sólo del 8,6 %, pero el valor para la mamografía fue del 14,7 %. Es conveniente recordar que la ecografía tiende a detectar tumores más incipientes. La cuestión crucial es cuántos resultados falsos positivos compensan el aumento en el diagnóstico de otros cánceres. En el estudio estadounidense, el aumento era de un 29 % adicional (el número de tumores detectados sólo con ecografía). En las mujeres con riesgo elevado, parece que ello merece la pena. ***En las mujeres con riesgo elevado probablemente es mayor el miedo ante un diagnóstico tardío de cáncer de mama que ante un resultado falso positivo.***

Combinar la resonancia magnética (RM) con la mamografía consigue una sensibilidad muy elevada, y eso es lo que se recomienda ahora en las mujeres con un riesgo muy elevado de cáncer de mama. Evidentemente, la RM es la técnica más sensible, pero es muy cara, requiere la inyección intravenosa de contraste y no siempre es bien tolerada por los pacientes. La ecografía tiene la ventaja de que es más barata, se tolera más fácilmente y su disponibilidad es amplia. Por tanto, la combinación de ecografía y mamografía parece ser lo mejor en las mujeres con riesgo intermedio. La ecografía tiene el inconveniente de que no detecta el carcinoma ductal *in situ*, que sí detectan la mamografía y la RM.

Cribado mamográfico. Conclusión

El protocolo final para el mejor uso en el cribado de las tres modalidades, mamografía, ecografía y RM, también deberá tener en cuenta los costes. El coste total es una suma compleja de la tecnología, el tiempo empleado, el aumento de la ansiedad y el malestar en la paciente, y el gasto de pruebas adicionales a causa de los resultados falsos positivos. ***Sin embargo, ahoraparece que los indicios son suficientes para individualizar la decisión y recomendar algo más que la simple mamografía en las pacientes con riesgo elevado (definida como una combinación de factores que producen una triplicación del riesgo), en especial en mujeres con mamas densas. Hasta aquí, más del 90 % de los cánceres detectados sólo con ecografía lo han sido en mujeres con mamas densas. Por lo tanto, parece aconsejable añadir la ecografía a la mamografía en mujeres que reciben hormonas y con mamas densas y la densidad persiste a pesar de un corto período sin hormonoterapia. Además, el cribado con mamografía digital es superior al cribado convencional en mujeres con mamas densas***⁹⁴⁴.

- En las mujeres que reciben hormonas y sufren un aumento de la densidad mamaria se observa una ligera reducción en la sensibilidad mamográfica y un aumento de las nuevas convocatorias por resultado falso positivo.
- Una influencia adversa de este aumento de la densidad mamaria no es aparente en los datos estadísticos de mortalidad por cáncer de mama en quienes reciben hormonas.

- La mamografía digital es preferible en las mujeres con mamas densas.
- Debe añadirse ecografía al cribado mamográfico en las mujeres que reciben hormonas y que tienen mamas densas sin regresión al cabo de un período reducido sin tratamiento hormonal.

Efecto de los gestágenos en los tratamientos mixtos

Estudios recientes corroboran la conclusión de que el riesgo relativo de cáncer de mama es mayor en las mujeres que reciben un tratamiento mixto con estrógenos y gestágenos. El efecto se limita a los tumores con receptores estrogénicos y con receptores de la progesterona (RE+/RP+), principalmente cánceres lobulillares. ***¿Qué sucede si esta conclusión refleja la detección precoz de tumores bien diferenciados, consecuencia de una respuesta favorable de los tumores preexistentes a la exposición a estrógenos y gestágenos?***

En casi todos los estudios donde se ha constatado un aumento del riesgo de cáncer de mama con el tratamiento hormonal posmenopáusico, se ha observado el aumento a los pocos años. Recuérdese que, aunque el tiempo de duplicación del cáncer de mama es muy variable, en general, un tumor duplica su tamaño cada 100 días. Así, una célula maligna necesita aproximadamente 7 años para ser detectable mediante mamografía, y 10 años para crecer hasta un tamaño clínicamente detectable de 1 cm⁹⁴⁵. La observación rápida de un mayor riesgo a los pocos años indica que los estudios epidemiológicos detectan cánceres preexistentes.

Los estudios anteriores sobre el contenido de receptores hormonales en el cáncer de mama diagnosticado en las mujeres que seguían tratamiento hormonal se vieron limitados por el número reducido de participantes. Además, estudios recientes que analizaron la situación de los receptores son probablemente más precisos en cuanto a que ha mejorado la situación de los estudios sobre receptores. En el Nurses' Health Study, la hormonoterapia posmenopáusica se ha asociado a un aumento significativo del cáncer de mama con RE+/RP+, pero no de la enfermedad sin receptores⁹⁴⁶. Esta relación, mayor en mujeres delgadas, fue más intensa y se observó antes con la administración de estrógenos y gestágenos, un aumento significativo tras 5 años o menos de tratamiento mixto, y ausencia de aumento al cabo de 5 años o menos de tratamiento sólo con estrógenos. En una cohorte de mujeres del área de Lund, Suecia, se documentó un mayor riesgo de cáncer de mama sólo en quienes recibían un tratamiento continuo y mixto de estrógenos y gestágenos, y este aumento se observó a los 2 años de la administración del tratamiento⁹⁴⁷. Otros estudios epidemiológicos han constatado un aumento del riesgo parecido en quienes recibían el tratamiento continuo, que combinaba estrógenos y gestágenos, concentrado en la enfermedad con receptores estrogénicos^{839,842,845,948,949}. En realidad, la administración de hormonoterapia es el mayor factor de predicción de enfermedad con receptores estrogénicos⁹⁵⁰. En un estudio retrospectivo del programa Northern California Kaiser, sólo el hecho de estar recibiendo tratamiento mixto de estrógenos y gestágenos aumentó el cociente de posibilidades de tumores con receptores estrogénicos⁹⁵¹.

El E3N es un estudio de cohortes francés iniciado en 1990 que concluyó que sería preferible administrar progesterona o dihidroprogesterona porque la administración de estrógenos con estos dos gestágenos no se asociaba a un aumento del riesgo relativo de cáncer de mama invasivo^{952,953}.

Para cualquier gestágeno dado, la vía de administración del estrógeno (oral o transdérmica) no tuvo efecto alguno sobre el riesgo relativo. Un aumento estadísticamente significativo en el riesgo relativo se asoció a la administración de estrógeno solo, RR = 1,29 (IC = 1,02-1,65) y con gestágenos distintos de la progesterona o la dihidroprogesterona, RR = 1,69 (IC = 1,50-1,91). El aumento de los riesgos relativos parecía disiparse rápidamente tras la interrupción del tratamiento; aunque este análisis se vio en un inicio limitado por el número reducido de participantes, se confirmó en un seguimiento posterior⁹⁵⁴.

El estudio francés argumentó que sus resultados indican que los gestágenos «naturales» son más seguros que los «sintéticos». Aunque para diferenciar con precisión entre las distintas sustancias uno tendría que estar seguro de que las dosis administradas representaban dosis bioequivalentes en términos de influencia sobre el tejido diana, algo que sería difícil de hacer. Centremos la atención en la rapidez con que se identificaron los casos de cáncer de mama. La administración de estrógenos combinados con «otros gestágenos» aumentó el riesgo relativo incluso con menos de 2 años de exposición, RR = 1,37; IC = 1,07-1,72. En su primer informe, era evidente un aumento del riesgo relativo incluso con menos de 1 año de exposición a estrógenos combinados con gestágenos sintéticos⁹⁵². ***Los resultados del estudio francés podrían deberse a la detección anterior de tumores preexistentes, un efecto acelerado por gestágenos específicos con mayor potencia.***

Un informe de seguimiento del estudio francés indicaba que el mayor riesgo de cáncer de mama sólo era obvio en las mujeres que hacía poco que seguían un tratamiento hormonal y no en aquellas que lo habían seguido en el pasado⁹⁵⁴. Además, el riesgo con el tratamiento a corto plazo se limitaba a tratamiento hormonal con gestágenos sintéticos durante 2 años o menos en el período de 3 años inmediatamente después de la menopausia. Con una mayor duración del tratamiento hormonal, el riesgo era evidente incluso en aquellas mujeres que

iniciaron el tratamiento años después de la menopausia. La conclusión lógica es que esta observación sorprendente del tratamiento a corto plazo en los primeros años después de la menopausia refleja una influencia de la hormonoterapia en tumores preexistentes.

Los estudios de biología molecular corroboran un efecto favorable de la exposición a estrógenos y gestágenos. Los estudios *in vitro* que utilizan análisis de micromatriz multigénica (genochips de ADN) han determinado el conjunto de genes cuyo aumento y disminución son regulados por el estrógeno⁹⁵⁵. Los genes regulados al alza por los estrógenos, disminuyen por el tratamiento con estrógenos y gestágenos⁹⁵⁶. Al comparar a mujeres que siguen tratamiento hormonal con las que no lo siguen, 276 genes fueron activados por la exposición a las hormonas (11 de las 13 mujeres siguieron un tratamiento con estrógenos y gestágenos, las otras 2 únicamente con estrógenos). Ninguna de las pacientes de este grupo sufrió recaída alguna al cabo de 5 años del diagnóstico. En una cohorte de 131 mujeres, aquellas pacientes con un perfil genético asociado a la exposición de estrógenos y gestágenos se beneficiaron de un tratamiento con tamoxifeno⁹⁵⁶. En este estudio sueco se constató que la administración de estrógenos y gestágenos sólo alteraba el perfil de expresión genética de los cánceres con receptores estrógenicos. Entre los genes regulados, muchos participaban tanto en la reparación de ADN como en la regulación del ciclo celular. Por ejemplo, se constataba sobreexpresión del gen *p63*, que interviene en la diferenciación tumoral, en las mujeres que seguían un tratamiento con estrógenos y gestágenos. En informes anteriores, se constató que este gen se expresaba en tejido sano, se expresaba parcialmente en la hiperplasia ductal y no se expresaba en los cánceres invasivos⁹⁵⁷.

Está claro que el embarazo precoz hace que la glándula mamaria sea resistente a la carcinogénesis. En los roedores, esto se consigue con un tratamiento con estrógenos y con un gestágeno. El fenotipo resistente que se produce está asociado a los cambios inducidos por los gestágenos en la expresión genética involucrada en la proliferación celular⁹⁵⁸.

El receptor de la progesterona es inducido por los estrógenos a nivel de transcripción, y tanto a nivel de la transcripción como de traducción son los gestágenos los que regulan su disminución (probablemente, a través de la fosforilación del receptor)⁹⁵⁹. El receptor de la progesterona (de un modo similar al receptor del estrógeno) tiene dos formas, designadas receptores A y B⁹⁶⁰. Ambas formas son expresadas por un único gen, una consecuencia de la transcripción de promotores claramente distintos, en un sistema complejo de regulación de la transcripción⁹⁶¹. Las sustancias gestágenas pueden provocar diversas respuestas determinadas por la producción, por parte del tejido diana, y la actividad de las dos formas de receptores con dimerización como AA y BB (homodímeros) o AB (heterodímeros).

Las isoformas RP-A y RP-B se expresan en cantidades variables en las estirpes celulares de cáncer de mama y cáncer endometrial. Los estudios indican que los dos receptores pueden regularse independientemente; por ejemplo, los niveles relativos difieren en el endometrio durante el ciclo menstrual⁹⁶². La especificidad tisular con el receptor de la progesterona se ve influenciada por qué receptor y qué dímero es activo y, además, las actividades de transcripción de las isoformas RP-A y RP-B dependen de diferencias en las células diana, en especial en el contexto de los promotores. En la mayoría de las células, la isoforma RP-B es el regulador positivo de los genes sensibles a la progesterona y RP-A inhibe la actividad de RP-B. Así, la represión de la actividad transcripcional de los receptores estrogénicos humanos (así como la transcripción de glucocorticoides, mineralocorticoides y andrógenos) depende de la expresión de RP-A^{963,964}. Los receptores de progesterona RP-A y RP-B tienen distintas funciones moleculares, que afectan a distintos genes, y, por lo tanto, la respuesta del tejido diana a la progesterona se verá influenciada por la expresión diferencial de cada receptor y la proporción de sus concentraciones, así como el contexto del tejido diana de las proteínas adaptadoras^{965,966}.

Las células mamarias con RP-A crecen con mayor intensidad, y las isoformas RP-A predominan en ausencia de progesterona.

Incluso sin su ligando, la isoforma RP-A puede ejercer regulación génica en estirpes celulares mamarias con receptores estrogénicos⁹⁶⁷. En ausencia de progesterona, la RP-A regula al alza los genes que se sabe que están asociados a la invasión y el mal pronóstico, incluidos aquellos genes que proporcionan resistencia a la apoptosis. Con progesterona, la isoforma RP-B es un mejor regulador de la transcripción génica. Las mamas de las mujeres sanas expresan cantidades iguales de RP-A y RP-B.

¡El exceso de RP-A y el cáncer de mama están relacionados! Los tumores con receptores estrogénicos con una mayor incidencia de recurrencia son abundantes en la isoforma RP-A⁹⁶⁷. Cuando el cáncer de mama es menos diferenciado, en los tumores metastásicos predominan la RP-A y la RP-B. Los tumores con abundancia de RP-A y con un cociente Rp-A:RP-B bajo tienen peor pronóstico y responden peor al tamoxifeno⁹⁶⁸. También se observa exceso de RP-A en el tejido mamario de mujeres con las mutaciones *BRC A*⁹⁶⁹.

Así, los receptores de progesterona no son tan sólo marcadores pasivos de la actividad estrogénica. Los tumores RE+/RP+ están bien diferenciados y tienen mejores desenlaces clínicos. En ausencia de progesterona, la isoforma RP-A no unida puede influir de manera adversa en la biología celular de los tumores con receptores estrogénicos. Es más probable que las células con abundantes RP-A sean invasivas, poco diferenciadas y de mayor malignidad. En los monos, la concentración mamaria de RP-A no se alteró al cabo de 3 años de tratamiento con estrógenos conjugados solos⁹⁷⁰. El tratamiento con estrógenos conjugados y acetato de medroxiprogesterona produjo un

descenso en la concentración de RP-A que repercutió con un cambio 10 veces más favorable en el cociente RP-A:RP-B. ***Es posible que la exposición de un tumor con receptores estrogénicos a un tratamiento con estrógenos y gestágenos pueda evitar un cociente desfavorable RP-A:RP-B, lo que facilita acciones favorables de RP-B. Además, los gestágenos pueden activar los receptores androgénicos, un factor que se ha demostrado que inhibe el crecimiento y causa apoptosis en células de cáncer de mama***^{971,972}.

En una serie de experimentos *in vitro*, el estradiol y sus metabolitos catecol indujeron la transformación neoplásica en células de epitelio mamario humano⁹⁷³. Esto, obviamente, sería compatible con una influencia genómica del estrógeno que inicia el cáncer de mama, un efecto anterior a la influencia estimuladora en un cáncer ya establecido. Sin embargo, es difícil transferir efectos *in vitro* de estirpes celulares a la situación *in vivo*, algo especialmente cierto con el tejido mamario sumergido en una amplia y compleja serie de sustancias estimulantes e inhibitoras. Además, las células de los experimentos *in vitro* fueron negativas tanto para receptores de estrógeno como de progesterona. Estas células malignas sin receptores pueden muy bien ser distintas de los tumores sin receptores asociados a la hormonoterapia posmenopáusicas.

Los efectos favorables de la exposición a gestágenos se ven reflejados en los estudios sobre la asociación entre la concentración endógena de hormonas y el riesgo de sufrir cáncer de mama. En un análisis de nueve estudios de cohortes realizados con mujeres posmenopáusicas, se concluyó que el riesgo de cáncer de mama aumenta con el incremento de la concentración de todos los estrógenos y andrógenos endógenos, incluidos el estradiol, la estrona, el sulfato de estrona, la androstenodiona, el sulfato de deshidroepiandrosterona y la testosterona⁹⁷⁴. El aumento global del riesgo de cáncer de mama fue aproximadamente el doble comparando las concentraciones endógenas más bajas de las mujeres posmenopáusicas con las concentraciones más altas. Las mujeres que finalmente sufren cáncer de mama no presentan una concentración distinta de progesterona⁸²⁶. Las mujeres posmenopáusicas con sobrepeso sufren un mayor riesgo de cáncer de mama, y en un análisis que ajustaba el aumento de los estrógenos circulantes asociado a la obesidad se concluyó que el aumento del riesgo con el aumento de peso corporal es el resultado del aumento de estrógenos⁹⁷⁵.

Al contrario de lo que sucede en el endometrio, la proliferación de células epiteliales en la mama normal y en los tumores con receptores estrogénicos alcanza un valor máximo durante la fase lútea con predominio de progesterona del ciclo menstrual⁹⁷⁶⁻⁹⁷⁹. Esta observación ha sido la fuerza motriz detrás del argumento de que la progesterona (gestágenos) es el mitógeno hormonal principal en la mama. No obstante, los estudios no corroboran la existencia de una función importante de una influencia adversa de los gestágenos. En modelos animales, es el estrógeno el principal inductor de la proliferación y no la progesterona. De hecho, las pruebas indican que, con el aumento de la duración de la exposición, la progesterona puede limitar el crecimiento epitelial mamario igual que hace con el epitelio endometrial⁹⁸⁰⁻⁹⁸². Los estudios *in vitro* de células epiteliales mamarias normales revelan que los gestágenos inhiben la proliferación⁹⁸³. La cuestión con las muestras de tejido mamario humano eliminadas después de que las pacientes fueran tratadas con estradiol y gestágenos es más confusa, lo que indica por un lado que los gestágenos inhiben la proliferación *in vivo* inducida por estradiol^{980,982,984} y, por el otro, que los marcadores de la proliferación celular epitelial y del estroma eran más elevados en las mujeres tratadas con estrógenos y gestágenos^{176,985}. Sin embargo, se ha demostrado que los gestágenos disminuyen la expresión de proteínas apoptóticas⁹⁸⁶, y en tejido mamario la apoptosis es mayor en la fase lútea que en la fase folicular⁹⁸⁷.

En el modelo posmenopáusicas con monos, se observó mayor proliferación de las células mamarias al cabo de 30 meses del tratamiento con estrógenos y gestágenos, comparado con el tratamiento únicamente con gestágenos⁹⁸⁸. En este mismo modelo, la administración de progesterona no produjo diferencias en la proliferación de marcadores, pero la adición de acetato de medroxiprogesterona al estrógeno aumentó la proliferación mamaria en aproximadamente un 30 %, comparado con el placebo^{989,990}. No obstante, en este estudio de 2 meses de duración, la administración de progesterona disminuyó inexplicablemente la concentración sanguínea de estradiol y estrona en un 30-50 %, a diferencia de la ausencia de efecto con el acetato de medroxiprogesterona. Por lo tanto, los resultados tisulares pueden reflejar diferencias estrogénicas, no diferencias en los gestágenos. No obstante, los experimentos con monos no detectan un efecto favorable del acetato de medroxiprogesterona; un estudio realizado con monos durante 2 años registró concentraciones inferiores de p53, un antioncogén, y menores concentraciones de caspasa 3, una enzima que interviene en la apoptosis⁹⁹¹.

Un estudio prospectivo con mujeres premenopáusicas realizado en Italia constató que la mayor concentración de progesterona en la fase lútea se asociaba a una reducción del riesgo de cáncer de mama⁹⁹². No obstante, un análisis de casos y controles basado en el Nurses' Health Study no halló influencia alguna de la concentración de progesterona en el riesgo de cáncer de mama⁹⁹³. En este estudio, en las mujeres con la mayor concentración de estradiol total y libre al comienzo de la fase folicular se constató un aumento doble del riesgo de cáncer de mama, predominantemente tumores RE+/RP+, y un aumento similar del riesgo se asociaba a una mayor concentración de testosterona y androstenodiona total y libre. No se constató relación alguna con las concentraciones de estradiol lúteo, y los autores especularon con que ello se debía a que la concentración al principio de la fase folicular reflejaba concentraciones no ováricas en el tejido diana y también a que la disminución de la progesterona por parte de los receptores estrogénicos puede tener lugar en la mama durante

la fase lútea.

Aunque esto no es algo uniforme, es posible que los efectos tisulares favorables de los gestágenos se traduzcan en una mejor diferenciación y una detección anterior de tumores preexistentes. Ello cuenta con el apoyo de dos estudios estadounidenses importantes. En un estudio de cohortes retrospectivo del programa Southern California Kaiser, se observó una reducción de la mortalidad por cáncer de mama que sólo era significativa entre las mujeres con cáncer de mama que seguían un tratamiento hormonal con estrógenos y gestágenos, no sólo con estrógenos⁹⁹⁴. En un estudio notable por su tamaño (374 465 mujeres se sometieron a cribado en seis centros de mamografía de Estados Unidos) se observó un aumento de los tumores con receptores estrogénicos bien diferenciados, y en un estadio evolutivo anterior en las mujeres que en aquel momento tomaban estrógenos y gestágenos. Estos datos son compatibles con un efecto beneficioso del tratamiento de estrógenos y gestágenos.

La mortalidad por cáncer de mama se registró en el Collaborative Breast Cancer Study Cohort, un estudio de cohortes realizado con 12 269 mujeres posmenopáusicas de Wisconsin, Massachusetts y New Hampshire⁹⁹⁵. Las mujeres se sometieron a un seguimiento medio de 10,3 años tras el diagnóstico de cáncer de mama. Después del ajuste por IMC, tabaquismo y antecedentes de cribado mamográfico, comparado con las que no seguían tratamiento, la mortalidad por cáncer de mama fue inferior entre las mujeres que en aquel momento tomaban estrógenos y gestágenos, e incluso se constató un mayor efecto, una reducción del 40 %, con 5 años o más de tratamiento. Estos datos son sorprendentes. La solidez de este estudio es el gran tamaño de la cohorte. De hecho, ésta es la prueba más sólida hasta ahora publicada de que la administración de estrógenos y gestágenos se relaciona con la aparición de tumores de mama de menor malignidad. Incluso en los estudios donde se ajustó en función del predominio de cribado mamográfico, la incidencia de cáncer de mama entre quienes seguían tratamiento fue inferior, con menor afectación de los ganglios linfáticos axilares y con enfermedad mejor diferenciada.

Los siguientes indicios apoyan la influencia favorable de los gestágenos en tumores preexistentes:

- ***Con el tratamiento con estrógenos y gestágenos se observa antes un aumento de los tumores con receptores estrogénicos, y la administración diaria y continua de estrógenos y gestágenos conlleva un mayor riesgo.***
- ***Los genes regulados al alza por el estrógeno son regulados a la baja por el tratamiento con estrógenos y gestágenos.***
- ***Los genes que son activados por los estrógenos y los gestágenos participan en la reparación del ADN y en la regulación del ciclo celular.***
- ***Los gestágenos disminuyen la concentración en el tejido mamario de RP-A, lo que causa una alteración favorable en el cociente RP-A:RP-B que está asociado a una mejor diferenciación y desenlace clínico.***
- ***Se ha constatado una reducción en la mortalidad por cáncer de mama con la administración de estrógenos y gestágenos, pero no con los estrógenos solos.***

Incidencia del cáncer de mama y hormonoterapia

En múltiples informes se ha documentado una disminución de la incidencia de cáncer de mama en Estados Unidos paralela al menor uso del tratamiento hormonal que siguió a las publicaciones de la WHI⁹⁹⁶⁻⁹⁹⁹. Una disminución parecida se documentó en Francia, Escocia, Suiza y Australia¹⁰⁰⁰⁻¹⁰⁰³. Esta disminución se vio parcialmente influida por un descenso en la realización de mamografías de cribado en Estados Unidos, aunque la relación con la hormonoterapia sigue existiendo incluso cuando la población examinada cuenta sólo con mujeres sometidas a cribado con mamografía. Se constató un patrón similar en el estudio de la WHI los años posteriores a la cancelación del grupo tratado con estrógenos y gestágenos, así como entre las mujeres del grupo de observación, a pesar de que no se apreciaron cambios en la frecuencia de las mamografías en la población del estudio de la WHI¹⁰⁰⁴.

Esta disminución de la incidencia coincide con las observaciones de los estudios de casos y controles y de los de cohortes de un aumento del riesgo de cáncer de mama únicamente en quienes seguían el tratamiento, con una rápida reducción tras la suspensión del mismo. Parte de este efecto sobre los tumores ya existentes cuenta con el apoyo de la otra cara de la moneda, tal como se observa en datos estadísticos sobre cáncer de mama procedentes del área de Ginebra, Suiza. Desde comienzos de 1997, la incidencia máxima de cáncer de mama en el área de Ginebra se desplazó a un grupo de mujeres más jóvenes (60-64 años), con un aumento que sólo tenía lugar en los estadios I y II de la enfermedad con tumores con receptores estrogénicos entre las mujeres que seguían tratamiento hormonal¹⁰⁰⁵.

Un estudio de seguimiento de la WHI de 3 años de duración fue el primero de muchos informes de seguimiento anticipados de los grupos cancelados del estudio de la WHI⁸⁹⁵. La tendencia de aumento de cáncer de mama durante el período del estudio no se extendió al período de seguimiento. En consecuencia, es muy probable que los resultados del estudio de la WHI coincidan con los datos nacionales y,

además, la ausencia de una tendencia al aumento de casos de cáncer de mama es el patrón que uno esperaría si la hormonoterapia sirviera para detectar antes la presencia de tumores en quienes siguen dicho tratamiento. Esta coincidencia con los datos nacionales se confirmó cuando la WHI informó de la incidencia de cáncer de mama en el grupo tratado con estrógenos y gestágenos y en el grupo de observación, lo que indica una notable disminución tras cancelar el ensayo aleatorizado¹⁰⁰⁴.

La disminución nacional en la incidencia y los resultados del ensayo de la WHI coinciden con una influencia de la hormonoterapia sobre los tumores preexistentes. Si la hormonoterapia influye sobre los tumores preexistentes, cabría esperar que los tumores pequeños y no detectables dejaran de cambiar (al menos temporalmente) cuando las mujeres interrumpieran la hormonoterapia. Esta respuesta coincidiría con los efectos observados, una disminución de los tumores con receptores estrogénicos en las mujeres posmenopáusicas más jóvenes. Lo más probable es que los datos reflejen principalmente la existencia de tumores justo por debajo del límite de detección del 2002 que redujeron o detuvieron su crecimiento. Por lo tanto, surge una pregunta importante: ¿qué mostrarán los datos estadísticos en los próximos años? ¿Vencerán las defensas del cuerpo algunos de los tumores preexistentes haciendo que desaparezcan? ¿Se hallarán los tumores que aparezcan después en un estadio evolutivo más avanzado y tendrán un peor desenlace clínico?

- ***Una disminución en la incidencia de cáncer de mama sería análoga a la disminución en el uso del tratamiento hormonal tras la publicidad generada por las publicaciones de la WHI.***
- ***La disminución en la incidencia coincide con la eliminación de los efectos hormonales sobre tumores pequeños y no detectables.***

Hormonoterapia y mutaciones en *BRCA*

Se recomienda a las mujeres con mutaciones en las líneas germinales *BRCA1* y *BRCA2* que se sometan a una ovariectomía bilateral profiláctica después de procrear, porque aproximadamente el 90 % acabará sufriendo cáncer de mama o de ovarios. Esta cirugía reduce el riesgo de cáncer de ovarios en un 90 %, y el riesgo de cáncer de mama en aproximadamente un 50 %. Estas mujeres relativamente jóvenes deben tener en cuenta las consecuencias postoperatorias de la menopausia quirúrgica cuando tomen la decisión. En una cohorte de 462 mujeres con mutaciones *BRCA1/2* procedentes de 13 centros médicos de Estados Unidos y Europa, se comparó la incidencia de cáncer de mama entre 155 de las mujeres que se habían sometido a ovariectomía bilateral profiláctica y 307 mujeres que no se habían sometido a dicha intervención¹⁰⁰⁶. En las mujeres sometidas a ovariectomía, se constató una reducción del 60 % del riesgo de sufrir cáncer de mama. La hormonoterapia de cualquier tipo no alteró la reducción del cáncer de mama observada en las mujeres que se sometieron a ovariectomía. Así pues, la hormonoterapia a corto plazo (varios años) no tuvo efectos adversos sobre la reducción favorable del riesgo de cáncer de mama que se produjo tras la ovariectomía profiláctica. En un posterior estudio de seguimiento de este grupo de mujeres, 93 (60 %) de las que se sometieron a ovariectomía siguieron un tratamiento hormonal¹⁰⁰⁷. La duración media del seguimiento fue de 2,6 años (más de 5 años en el 16 %) en el caso del grupo tratado, y de 4,1 años (más de 5 años en el 33 %) en el caso del grupo no sometido a ovariectomía. No se observó diferencia alguna en la reducción de cáncer de mama al comparar a quienes tomaban hormonas con quienes no las tomaban. Las observaciones fueron similares en las 34 mujeres que siguieron un tratamiento mixto con estrógenos y gestágenos, pero la potencia estadística de esta observación se vio limitada por el número reducido de participantes en esta categoría.

En un estudio de casos y controles realizado con 472 mujeres posmenopáusicas con una mutación *BRCA1*, se observó que, en las mujeres que seguían un tratamiento hormonal tras la ovariectomía profiláctica, bien con estrógenos únicamente o bien con estrógenos y gestágenos, no sólo se constató que no había aumento en el riesgo de cáncer de mama, sino que la hormonoterapia se asociaba realmente a un menor riesgo¹⁰⁰⁸. Las observaciones fueron las mismas independientemente de la duración del tratamiento o de que siguieran el tratamiento en aquel momento o lo hubieran seguido en el pasado. La conclusión es esperanzadora, si bien limitada por el hecho de que el 68 % de los tumores del estudio carecía de receptores estrogénicos, lo que hace que los tumores con receptores estrogénicos (que es más probable que estén influenciados por la hormonoterapia) fueran relativamente pocos.

Las mujeres portadoras de mutaciones *BRCA* tienen que afrontar decisiones difíciles. La experiencia hasta la fecha indica que la hormonoterapia puede administrarse de manera segura durante varios años. El seguimiento continuado de estas pacientes puede ampliar este período de seguridad incluso más.

- ***La ovariectomía profiláctica en mujeres con mutaciones *BRCA* reduce el riesgo de cáncer de mama en aproximadamente un 50 %.***
- ***Así pues, hasta ahora, el uso de tratamiento hormonal después de la ovariectomía profiláctica no ha disminuido la reducción favorable del riesgo de cáncer de mama.***

1. La WHI coincide con algunos estudios de casos y controles y de cohortes que indican que el uso activo de estrógenos y progestágenos combinados aumenta ligeramente el riesgo de cáncer de mama.
2. El mayor riesgo se observa antes con el tratamiento mixto de estrógenos y gestágenos.
3. El mayor riesgo de la hormonoterapia se limita a los tumores con receptores estrogénicos, principalmente cáncer lobulillar.
4. Todavía no se sabe si esto se debe a un efecto del tratamiento hormonal sobre tumores preexistentes.
5. Los datos epidemiológicos indican que tener antecedentes familiares de cáncer de mama u otros factores de riesgo no debe ser una contraindicación para la administración de un tratamiento hormonal después de la menopausia.
6. Las mujeres que sufren cáncer de mama mientras usan tratamiento hormonal posmenopáusico tienen menos de riesgo de fallecer de este tipo de cáncer. Es probable que esto se deba a dos factores: 1) aumento de la vigilancia y de la detección precoz, y 2) efecto en los tumores preexistentes, de forma que aparecen en un estadio menos virulento y agresivo.

La cuestión más importante todavía sin responder en lo que respecta al cáncer de mama es si el tratamiento hormonal posmenopáusico inicia el crecimiento de nuevos tumores de mama o si los resultados epidemiológicos reflejan una influencia sobre tumores preexistentes. El conjunto de las pruebas corrobora un efecto favorable de la hormonoterapia sobre tumores preexistentes:

1. Los estudios epidemiológicos observaron un mayor riesgo al cabo de unos años de exposición hormonal.
2. El cáncer de mama asociado al tratamiento con estrógenos y gestágenos es un tumor bien diferenciado, en un estadio evolutivo inferior, con receptores estrogénicos y con mejor índice de supervivencia.
3. Los estudios epidemiológicos constatan un mayor riesgo sólo en quienes siguen tratamiento en el momento del estudio; al cabo de 5 años de haber interrumpido el tratamiento el riesgo vuelve a ser el inicial.
4. Una disminución rápida y reciente de la incidencia de cáncer de mama coincide con una disminución en el uso de hormonoterapia posmenopáusica.

La hormonoterapia puede asociarse a un pequeño aumento del riesgo de cáncer de mama. Evidentemente, aunque el aumento del riesgo de cáncer de mama sea pequeño, a las pacientes les asusta tener que contemplar esta posibilidad. Puede ser útil recordar a las pacientes la existencia del riesgo de cáncer de pulmón asociado al tabaquismo (un riesgo relativo de 10-20), una magnitud de riesgo que proporciona perspectiva sobre el posible riesgo asociado a la hormonoterapia. También vale la pena señalar que el riesgo observado con el tratamiento hormonal es incluso inferior al asociado con factores de riesgo identificados, como tener antecedentes familiares, tener sobrepeso después de la menopausia y consumir alcohol. Desde nuestro punto de vista, puesto que la bibliografía médica es convincente, es apropiado compartir con los pacientes una explicación alternativa de los informes epidemiológicos en relación con el cáncer de mama y la hormonoterapia posmenopáusica. Es útil insistir en la posibilidad de que los estudios reflejen un efecto de la hormonoterapia sobre los tumores preexistentes, y que en quienes siguen el tratamiento hormonal y sufren cáncer de mama es menor el riesgo de fallecer a causa de dicho cáncer, porque los tumores están mejor diferenciados, son más localizados y más pequeños. Contrariamente a lo que se cree, la exposición a estrógenos y gestágenos puede causar una mayor diferenciación y una detección anterior de los tumores preexistentes, lo que desemboca en mejores resultados.

Volver al principio

Neoplasia endometrial

Hay dos tipos diferentes de cáncer de endometrio. La forma menos frecuente (quizá el 10-20 %) se desarrolla con rapidez, habitualmente en mujeres de edad avanzada, con un patrón histológico más característico de carcinomas serosos, sobre un endometrio atrófico. La forma más frecuente, el carcinoma endometriode, aparece lentamente a partir de una lesión precursora como respuesta a la estimulación con estrógenos. Este tipo es menos agresivo, más diferenciado y responde al tratamiento con progestágenos

Los estrógenos normalmente favorecen el crecimiento mitótico del endometrio. La progresión anómala del crecimiento a través de hiperplasia simple, hiperplasia compleja, atipia y carcinoma incipiente se ha asociado a la actividad de estrógenos sin oposición, administrados de forma continua o cíclica. Sólo 1 año de tratamiento con estrógenos sin oposición (0,625 mg de estrógenos conjugados o

el equivalente) producirá una incidencia del 20 % de hiperplasia, fundamentalmente hiperplasia simple; en el ensayo PEPI de 3 años de duración, el 30 % de las mujeres tratadas con estrógenos sin oposición experimentaron hiperplasia adenomatosa o atípica^{97,100,101}. Un 10 % de las mujeres con hiperplasia compleja evoluciona a un cáncer manifiesto, y se observa que la hiperplasia compleja precede al adenocarcinoma en el 25-30 % de los casos. Si hay atipia, el 20-25 % de los casos evolucionará a un carcinoma en el plazo de 1 año¹⁰⁰⁹.

Cerca de 40 estudios de casos y controles y de cohortes han calculado que el riesgo de cáncer endometrial en mujeres tratadas con estrógenos (sin oposición por un progestágeno) aumenta en 2 a 10 veces con respecto a la incidencia normal de 1 por 1 000 mujeres posmenopáusicas por año^{1010,1011}. El riesgo aumenta con la dosis de estrógenos y con la duración de la exposición (alcanzando un incremento de 10 veces con 10-15 años de uso, tal vez una incidencia de 1 de 10 con el uso a muy largo plazo), **y persiste hasta durante 10 años después de suspender los estrógenos**¹⁰¹²⁻¹⁰¹⁴. El riesgo de cáncer que ya se ha extendido más allá del útero aumenta tres veces en las mujeres que han utilizado estrógenos durante 1 año o más tiempo¹⁰¹²⁻¹⁰¹⁵. Aunque la mayoría de los carcinomas endometriales relacionados con el uso de estrógenos son de grado y estadio bajos, y se asocian a una supervivencia mejor (probablemente por la detección precoz), el riesgo global de cáncer invasivo y muerte aumenta. **El riesgo de hiperplasia y cáncer endometriales no se reduce con la administración de estrógenos sin oposición de una manera cíclica (un período cada mes sin tratamiento)**^{1010,1016}.

Un estudio a corto plazo (2 años) ha indicado que la mitad de la dosis habitual de estrógenos (en este caso, 0,3 mg de estrógenos esterificados) no aumenta la incidencia de hiperplasia endometrial en comparación con un grupo placebo¹⁰¹⁷. En un estudio similar de 2 años de duración, la estimulación del endometrio con la liberación transdérmica de una dosis muy pequeña de estradiol (14 µg/día) tampoco fue distinta comparado con el placebo¹⁰¹⁸. No obstante, **hemos aprendido que la exposición a largo plazo a bajas concentraciones de estrógenos puede inducir un crecimiento anómalo del endometrio (sólo tarda un poco más) y, en nuestra opinión, el tratamiento con dosis menores de estrógenos requiere evaluación anual del endometrio o la adición de un progestágeno al régimen de tratamiento**. Esto está respaldado por un estudio de casos y controles de Washington que contenía 18 casos y 9 controles que habían utilizado exclusivamente sólo 0,3 mg/día de estrógenos conjugados sin oposición¹⁰¹⁹. El uso de la mitad de la dosis de estrógenos se asoció a un incremento global de cinco veces del riesgo de cáncer endometrial, lo que supone un riesgo relativo de 9,2 en las usuarias activas durante más de 8 años. Aunque limitada por las pequeñas cifras, la conclusión es lógica y concuerda con nuestra idea de la importancia de la duración de la exposición a cualquier grado aumentado de estimulación estrogénica endometrial. En un estudio aleatorizado, la hiperplasia endometrial aumentó después de 2 años de tratamiento con 0,3 mg de estrógenos conjugados sin progestágeno¹⁰³.

El riesgo de proliferación endometrial excesiva se reduce con la adición de un progestágeno al programa de tratamiento^{97,101}. Mientras que los estrógenos favorecen el crecimiento del endometrio, los progestágenos lo inhiben. Esta acción opuesta se consigue mediante la reducción con los progestágenos de los receptores celulares de estrógenos y mediante la inducción de enzimas en células efectoras que convierten el estradiol en el metabolito excretado sulfato de estrona. Como consecuencia de ello, el número de complejos receptores estrogénicos que se mantienen en los núcleos endometriales disminuye, así como la disponibilidad intracelular global del potente estradiol. Además, los progestágenos suprimen la transcripción de oncogenes mediada por los estrógenos.

Los informes del efecto clínico de la adición de progestágenos en secuencia con estrógenos incluyen la resolución de la hiperplasia y la disminución de la incidencia de cáncer endometrial¹⁰²⁰⁻¹⁰²⁵. La acción protectora de los progestágenos actúa a través de un mecanismo que requiere tiempo para alcanzar su efecto máximo. Por este motivo, es fundamental a la duración de la exposición al progestágeno cada mes. Los estudios han indicado que la necesidad *mínima* es una exposición mensual de al menos 10 días de duración^{521,1026,1027}. Cerca del 2-3 % de mujeres por año experimentan hiperplasia endometrial cuando el progestágeno se administra durante menos de 10 días al mes. Aunque el antiguo método habitual incorporaba la adición de un progestágeno durante los últimos 10 días de la exposición a los estrógenos, la mayor parte de los datos habla a favor de 12 o 14 días.

Las preguntas importantes que quedan sin contestar son las siguientes: ¿cuál será la incidencia real de cáncer endometrial en las usuarias a largo plazo de tratamiento hormonal posmenopáusico, y habrá diferencias entre las diversas pautas y vías de administración? En un estudio de casos y controles de Seattle se observó que el uso de estrógenos-progestágenos combinados (esencialmente de forma secuencial y oral) durante 5 años o más se asociaba a un incremento del riesgo relativo de cáncer endometrial, incluso con 10-21 días de progestágeno añadido por mes⁵²³. Sin embargo, este mayor riesgo se limitó a las mujeres expuestas anteriormente a estrógenos sin oposición; hay que recordar que, después de suspender el tratamiento con estrógenos solos, el riesgo de cáncer de endometrio persiste durante 10 años, incluso si un régimen posterior incluye un progestágeno. En la cohorte prospectiva sueca de Uppsala se observó una reducción del riesgo de mortalidad por cáncer endometrial en las mujeres que recibieron la combinación de estrógenos-progestágenos; sin embargo, hubo sólo dos muertes, que impidieron la significación estadística⁷²¹. En un estudio de casos y controles de Los Ángeles no se observó un aumento del riesgo de cáncer endometrial con la pauta combinada continua de estrógenos-progestágenos o cuando se

proporcionó progestágeno durante al menos 10 días en una pauta secuencial¹⁰²⁷. ***Los estudios epidemiológicos han indicado que el tratamiento continuado con estrógenos y gestágenos proporciona mayor protección porque el tratamiento secuencial prolongado sigue conllevando un ligero aumento del riesgo de cáncer de endometrio^{124,1028,1029}. Desde nuestro punto de vista, es muy recomendable realizar una biopsia endometrial anual para quienes siguen un tratamiento con estrógenos que sólo se ven expuestas de manera intermitente a un tratamiento con gestágenos. Cualquier programa que difiera del tratamiento habitual carece de pruebas de estudios clínicos de duración y número de pacientes suficientes y, por lo tanto, requiere un control periódico del endometrio.***

Una idea atractiva es que la protección contra el cáncer endometrial requiere el desprendimiento del endometrio. Sin embargo, sabemos que al menos un tercio y hasta la mitad del endometrio funcionante no se pierde durante la hemorragia por privación, y no se ha confirmado que el desprendimiento endometrial sea esencial para proteger contra el cáncer¹⁰³⁰. Es lógico pensar que la evitación del crecimiento con el desarrollo de endometrio atrófico es protectora. Los estudios de casos y controles han indicado que no sólo es el riesgo excesivo asociado a estrógenos sin oposición evitado por los tratamientos continuados que combinan estrógenos y gestágenos, sino que cuanto mayor es la duración del tratamiento, el riesgo de cáncer endometrial es inferior al riesgo observado en quienes no siguen tratamiento alguno^{1028,1031}. En un pequeño número de mujeres que presentaron hiperplasia con la pauta secuencial, la introducción de un tratamiento combinado continuo normalizó el endometrio, y en 345 mujeres que completaron 5 años de tratamiento con una pauta combinada continua no se detectó ningún caso de hiperplasia¹²³.

La WHI informó de una disminución del 21 % de los tumores malignos endometriales en el grupo de este estudio clínico tratado con estrógenos y gestágenos que se canceló a los 5 años, aunque ésta no era estadísticamente significativa¹⁰³². En la WHI se concluyó que el tratamiento combinado con estrógenos-progestágenos evita el incremento del cáncer endometrial relacionado con los estrógenos sin oposición. Hay que observar que el adenocarcinoma de endometrio (el cáncer con más probabilidades de resultar afectado por el tratamiento con estrógenos-progestágenos) representó sólo 8 casos en el grupo tratado de 8 506 mujeres, y 9 en el grupo placebo de 8 102, pequeñas cifras que impiden llegar a conclusiones fiables. La bibliografía sobre el tratamiento hormonal y el riesgo de cáncer de endometrio no indica que se deba esperar una reducción beneficiosa del riesgo con el tratamiento combinado con estrógenos-progestágenos en unos años, y si no se hubiese cancelado el grupo de estrógenos-progestágenos de la WHI, pensamos que la reducción del riesgo habría acabado alcanzando significación estadística.

No se ha establecido la menor dosis diaria de progestágeno que protege el endometrio. Actualmente, en el programa secuencial con estrógenos conjugados se utilizan 5 mg o 10 mg de acetato de medroxiprogesterona, mientras que en el método diario combinado se emplean 1,5 mg o 2,5 mg. Un estudio de dos años de duración ha indicado que 1,5 mg de acetato de medroxiprogesterona combinados con 0,3 mg o 0,45 mg de estrógenos conjugados previenen con eficacia la hiperplasia endometrial¹⁰³. La dosis de noretindrona que es semejante a 2,5 mg de acetato de medroxiprogesterona es 0,25 mg¹⁰⁴.

Aunque el efecto protector del progestágeno es considerable y previsible, es poco aconsejable esperar que ninguna paciente tratada con estrógenos-progestágenos sufra cáncer de endometrio. No se puede descuidar la vigilancia apropiada de las pacientes. Aunque las evaluaciones periódicas no son rentables, las intervenciones basadas en las respuestas clínicas son prudentes y necesarias. Está justificado un mayor control en las mujeres que siguen un tratamiento secuencial con estrógenos y gestágenos.

Volver al principio

Cáncer de ovario

En estudios de cohortes prospectivos se ha concluido que el riesgo de cáncer de ovario mortal aumenta con el uso de estrógenos a largo plazo¹⁰³³⁻¹⁰³⁹. Algunos estudios de casos y controles han descrito un pequeño incremento del riesgo en usuarias alguna vez de ese tratamiento que era mayor con un uso más prolongado¹⁰⁴⁰. En absoluto es seguro que esta asociación sea real. Un análisis conjunto de 12 estudios de casos y controles no pudo encontrar pruebas constantes de una relación entre el cáncer de ovario y el tratamiento con estrógenos¹⁰⁴¹. En un metaanálisis se concluyó que existe un aumento del riesgo del 14 % de carcinoma de ovario entre las usuarias alguna vez de tratamiento hormonal, y que dicho riesgo aumenta un 27 % con más de 10 años de uso a largo plazo¹⁰⁴². Este pequeño incremento en un metaanálisis de estudios de casos y controles estuvo sujeto a múltiples sesgos posibles. Entre los seis estudios incluidos en el análisis sobre la duración del uso, sólo uno reveló un aumento estadísticamente significativo del riesgo con 10 o más años de tratamiento hormonal. En otro metaanálisis se concluyó que no había indicios claros de mayor riesgo de cáncer ovárico con el tratamiento con estrógenos, y que la duración del uso carecía de efecto¹⁰⁴³.

Los estudios individuales se han visto dificultados por las cifras relativamente pequeñas de pacientes, pero la falta de una asociación uniforme y constante es un argumento en contra de un efecto importante del tratamiento posmenopáusico con estrógenos en el riesgo de cáncer ovárico. En un estudio de casos y controles relativamente extenso, no se encontraron indicios de una relación entre el tratamiento hormonal posmenopáusico y el riesgo de cáncer ovárico epitelial, incluso con el tratamiento a largo plazo¹⁰⁴⁴. En otro estudio de casos y controles se indicó un ligero aumento del riesgo, pero sin significación estadística¹⁰⁴⁵. Y en otro estudio de casos y controles no se observó aumento del riesgo con el uso alguna vez, el uso anterior o el uso prolongado (ni diferencias al comparar diversos estrógenos y pautas)¹⁰⁴⁶. En un estudio comparativo entre mujeres del estado de Washington que seguían tratamiento hormonal y mujeres que no lo seguían, el riesgo de sufrir epiteloma ovárico aumentó entre quienes seguían el tratamiento sólo con estrógenos, pero no en quienes lo habían seguido en el pasado ni en quienes seguían un tratamiento con estrógenos y gestágenos¹⁰⁴⁷.

En el grupo tratado con estrógenos y gestágenos, y que se canceló, del estudio de la WHI, se constató un aumento del cáncer de ovario que no era estadísticamente significativo (CRI = 1,58; IC = 0,77-3,24), lo que propició la siguiente afirmación: «La posibilidad de un mayor riesgo de incidencia de cáncer de ovario y mortalidad sigue siendo preocupante y requiere confirmación»¹⁰³². Las curvas de Kaplan-Meier indicaron un efecto creciente con el tiempo, aunque esto tampoco era estadísticamente significativo. No se observaron diferencias en el tipo de tejido, estadio evolutivo o diferenciación (aunque el número reducido hace que sea básicamente imposible evaluar subcategorías).

En todos los estudios fue difícil controlar la mayoría de los factores que influyen sobre el riesgo del cáncer de ovario. Esto se debe a múltiples factores y todavía no se dispone de la información sobre cada uno de ellos.

Factores que reducen el riesgo de cáncer de ovario

Administración de anticonceptivos hormonales.

Embarazo y número de partos; mayor efecto con un embarazo reciente y con un embarazo a una edad más tardía^{1048,1049}.

Lactancia materna¹⁰⁵⁰.

Histerectomía y ligadura de trompas¹⁰⁵¹.

AINE¹⁰⁵².

Factores que aumentan el riesgo de cáncer de ovario

Aumento del IMC^{1053,1054}.

Esterilidad¹⁰⁵⁵.

Ingestión de cafeína¹⁰⁵⁶.

Consumo de dos o más huevos por semana¹⁰⁵⁷.

Antecedentes familiares de cáncer de ovario y cáncer de mama¹⁰³⁸.

Informes combinados sobre menor riesgo

Consumo de alcohol¹⁰⁵⁸.

Informes combinados sobre mayor riesgo

Tabaquismo¹⁰⁵⁹⁻¹⁰⁶¹.

A causa de los muchos factores que influyen en el riesgo de cáncer de ovario, ha sido difícil (de hecho imposible) emparejar los casos y los controles en los estudios de casos y controles y en los de cohortes. Las mujeres que toman hormonas normalmente han tomado más anticonceptivos orales, han tenido menos hijos, tienen más estudios y son más delgadas. Los ajustes sólo se han hecho para los factores importantes, como la toma de anticonceptivos orales. La técnica del metaanálisis se ve dificultada por estas cuestiones de confusión. Los autores de los metaanálisis publicados¹⁰⁴¹⁻¹⁰⁴³ han supuesto erróneamente que en todos los estudios se controlaban los factores de

riesgo.

Un problema importante ha sido la influencia del cáncer endometrioide, un cáncer que lógicamente puede esperarse que esté influenciado por el tratamiento con estrógenos. En muchos de los estudios, los resultados globales están influidos por el aumento de los casos de cáncer endometrioide, un cáncer que podría originarse a partir de una endometriosis estimulada hormonalmente¹⁰⁶². Un análisis minucioso requiere considerar por separado este tipo de cáncer, aunque esto es difícil ya que el número reducido de los mismos no permite una subcategorización eficaz.

Un estudio de casos y controles realizado en Australia constató un aumento estadísticamente significativo sólo en 18 casos con cáncer endometrioide¹⁰⁶³. Un estudio de casos y controles realizado en Suecia constató un aumento reducido pero significativo del riesgo con estrógenos sin oposición y con tratamiento secuencial con estrógenos y gestágenos, pero el 49 % de los casos fueron de cáncer endometrioide¹⁰⁴⁰. En un informe de cohortes del Breast Cancer Detection Demonstration Project, sólo aumentó significativamente el cáncer endometrioide¹⁰³⁴. En el ensayo de la WHI, se observaron dos casos de cáncer endometrioide en el grupo tratado y ninguno en el grupo con placebo.

También debe señalarse que en un estudio aleatorizado, en un estudio de casos y controles y en dos análisis retrospectivos de cohortes no pudo detectarse ningún efecto perjudicial sobre el pronóstico tras la intervención quirúrgica por cáncer de ovario en pacientes tratadas posteriormente con hormonas¹⁰⁶⁴⁻¹⁰⁶⁷.

En general, hay una indicación de que en las mujeres que siempre siguen un tratamiento hormonal, independientemente de la formulación, el gestágeno o la pauta terapéutica, se constata un ligero aumento del riesgo de epiteloma ovárico. Los datos coinciden con un efecto publicitario sobre los tumores malignos existentes, porque el riesgo disminuye después de interrumpir el tratamiento. No es difícil revisar los datos epidemiológicos y concluir que no existe una explicación coherente, que hay estudios con resultados tanto negativos como positivos y que la mayoría de los estudios lucharon contra la potencia estadística limitada a causa del número reducido de participantes, y que todos los estudios están afectados por factores de confusión a causa de las dificultades para evaluar y controlar los factores de riesgo. Los estudios de casos y controles y de cohortes controlaron de manera irregular el nivel de formación, el número de partos, la toma de anticonceptivos orales, el IMC, la ligadura de trompas y los antecedentes familiares de cáncer de ovario y de cáncer de mama (¡ningún estudio controló todos los factores de riesgo conocidos!). Una posibilidad real es que exista un mayor riesgo de cáncer de ovario sensible a las hormonas y de tipo endometrioide, por lo que los estudios deben mantener aparte este cáncer para realizar un análisis independiente. Es apropiado insistir en las asociaciones débiles y en las distintas explicaciones, pero al mismo tiempo la seriedad de la relación específica determina que la asociación entre hormonoterapia posmenopáusica y el riesgo de cáncer de ovario sigue siendo una cuestión por resolver.

Volver al principio

Cáncer colorrectal

La mayor parte de los estudios de cohortes y de casos y controles, pero no todos, han descrito una reducción significativa de la incidencia y la mortalidad del cáncer colorrectal en las usuarias de estrógenos posmenopáusicos¹⁰⁶⁸⁻¹⁰⁷⁶. El efecto es máximo en las usuarias activas y la mayoría de los estudios no han indicado un aumento del efecto con un uso más prolongado; por ejemplo, en el Nurses' Health Study (que reveló una reducción del riesgo del 34 % en las usuarias activas) no se demostró un efecto beneficioso añadido con un uso más prolongado¹⁰⁷⁷. Se ha documentado una disminución del cáncer de colon mortal en las usuarias activas^{1070,1078}. También parece que disminuye el riesgo de pólipos, en especial los grandes, en las usuarias de hormonas activas y recientes. También se ha constatado un menor riesgo de cáncer colorrectal con un aporte superior de fitoestrógenos^{463,1079}.

En el grupo cancelado de estrógenos-progestágenos de la WHI se registró una reducción estadísticamente significativa del 44 % del riesgo de cáncer de colon después de sólo unos años de tratamiento con estrógenos-progestágenos⁶²². En el grupo del estudio de la WHI tratado con estrógenos únicamente, no se observó diferencia significativa alguna al comparar los grupos de tratamiento y placebo¹⁰⁸⁰. Sin embargo, este resultado no deja de suscitar inquietud porque el grupo tratado presentaba enfermedad más avanzada. En efecto, la conclusión se debió en gran medida a una diferencia en la enfermedad localizada, 10 casos en el grupo tratado y 36 en el grupo placebo. Los resultados indican que los tumores ya presentes estuvieron influidos por el tratamiento hormonal para alcanzar un estadio más avanzado, pero que el tratamiento con estrógenos-progestágenos redujo el riesgo de nuevos cánceres de colon. En el grupo de estrógenos sin oposición de la WHI no se registró una diferencia en el cáncer colorrectal, pero hay que recordar que este grupo tenía dos problemas importantes: una tasa muy elevada de retiradas y aproximadamente 6 000 participantes menos. Además, los resultados del

estudio de la WHI deben confinarse a mujeres posmenopáusicas de mayor edad, un grupo de edad en el que los acontecimientos carcinogénicos es probable que ya estén en proceso.

Únicamente se pueden hacer conjeturas sobre el mecanismo de este efecto beneficioso. La modificación de la bilis inducida por los estrógenos (disminución de los ácidos biliares y aumento de la saturación del colesterol) favorece la formación de litiasis biliar, pero puede reducir la promoción (por los ácidos biliares) del cáncer de colon. Otros posibles mecanismos son un efecto inhibitorio directo sobre el crecimiento de las células de la mucosa y un efecto sobre las secreciones beneficiosas de dicha mucosa. El colon contiene únicamente receptor estrogénico β , y la reducción del riesgo de cáncer de colon relacionada con el tratamiento posmenopáutico con estrógenos podría reflejar una actividad antiproliferativa de dicho receptor. ***Este posible efecto beneficioso merece mayor atención; el cáncer colorrectal ocupa el tercer lugar en las mujeres, tanto en incidencia como en mortalidad, y es más prevalente que los cánceres de útero u ovario***⁸¹⁶.

Volver al principio

Cáncer de pulmón

La causa principal de mortalidad por cáncer en los hombres y mujeres estadounidenses es el cáncer de pulmón; el 87 % de las defunciones tienen lugar en fumadores, y el número de defunciones en las mujeres duplica a las que se producen cada año por cáncer de mama⁸¹⁶. En un análisis *post-hoc* que combinaba datos desde el inicio del seguimiento hasta 4 años después con el período de tratamiento del grupo del estudio de la WHI sometido a tratamiento con estrógenos y gestágenos que fue cancelado, la incidencia de carcinoma broncopulmonar no microcítico, el tipo que supone aproximadamente un 80 % de los casos de cáncer de pulmón, aumentó de manera no significativa, pero el número de defunciones y el número de tumores escasamente diferenciados y metastásicos aumentaron en el grupo sometido a tratamiento¹⁰⁸¹. Los casos se limitaban básicamente a las personas que fumaban y a las que lo habían hecho, y a las mujeres de más de 60 años. Aunque el estudio de la WHI no había sido diseñado para evaluar cáncer de pulmón y aunque la radiografía de tórax no formaba parte del protocolo del estudio, los resultados son controvertidos y preocupantes.

Ésta es la razón para creer que el cáncer de pulmón podría ser un tejido diana de los estrógenos; al mismo tiempo, hay indicios de que la influencia no es perjudicial, sino protectora. Los receptores estrogénicos se encuentran en las células pulmonares no microcíticas y sanas¹⁰⁸²; sin embargo, los estudios de casos y controles han señalado una disminución en el riesgo de cáncer de pulmón y específicamente en el caso de los tumores no microcíticos¹⁰⁸³⁻¹⁰⁸⁷. En dos estudios se constató incluso un efecto protector en quienes seguían tratamiento hormonal frente al cáncer de pulmón, sobre todo en fumadores^{1088,1089}. En un estudio se observó una disminución de la supervivencia en mujeres con cáncer de pulmón que tomaban hormonas¹⁰⁹⁰, pero en otros no pudo detectarse una menor supervivencia en pacientes con cáncer de pulmón y con antecedentes de hormonoterapia^{1091,1092}. El Nurses' Health Study constató un aumento de la mortalidad por cáncer de pulmón en mujeres sometidas a ovariectomía bilateral precoz y que *no* recibieron estrógenos⁷⁹⁹. A pesar de estas observaciones esperanzadoras, sigue habiendo preocupación porque la expresión génica es estimulada en células de carcinoma broncopulmonar no microcítico por el estrógeno, y la proliferación de estas células es reducida por un antagonista del estrógeno^{1093,1094}. En el estudio de cohortes de Rancho Bernardo, no se observó asociación significativa alguna entre quienes tomaban hormonas y la incidencia de cáncer de pulmón; sin embargo, se indicaba que, en las mujeres de más de 55 años, tenía lugar un aumento no significativo del cáncer de pulmón en contraste con la ausencia de aumento en mujeres más jóvenes que sí seguían un tratamiento hormonal (aunque no estadísticamente significativos, los resultados con la estratificación por edad son similares a los del análisis de la WHI)¹⁰⁹⁵. ***El conjunto de los datos, incluido el análisis de la WHI, indica que la hormonoterapia iniciada en mujeres mayores con antecedentes de tabaquismo puede favorecer el crecimiento de los tumores de pulmón existentes. Las pruebas del estudio de la WHI en mujeres de menos de 60 años son tranquilizadoras, y los datos de los estudios de casos y controles y de cohortes, que reflejan el uso de hormonoterapia en una población más joven que la del estudio de la WHI, indican que el estrógeno se asocia a una cierta protección ante el cáncer de pulmón.***

Volver al principio

Cáncer de cuello uterino

No se ha estudiado de manera exhaustiva la asociación entre la hormonoterapia posmenopáutica y el cáncer de cuello uterino. Las pruebas de un estudio de cohortes y de un estudio de casos y controles indican que la administración posmenopáutica de estrógenos no aumenta el riesgo de cáncer de cuello uterino^{1096,1097}. En realidad, estos estudios observaron protección ante el cáncer cervical entre quienes recibían estrógenos, pero ello también puede reflejar un sesgo de detección (más exploraciones y citologías vaginales en las

personas que seguían tratamiento hormonal). En otro estudio de casos y controles se indicaba un mayor riesgo de adenocarcinomas cervicales, pero sólo había 13 casos¹⁰⁹⁸. En un informe de seguimiento de 120 mujeres tratadas por cáncer de cuello uterino en fase I y II, no se observaron efectos adversos de la hormonoterapia en la supervivencia ni en la recidiva¹⁰⁹⁹.

Volver al principio

Melanoma maligno

La posibilidad de una relación entre las hormonas exógenas y el melanoma maligno cutáneo ha sido objeto de numerosos estudios observacionales. Una evaluación exacta utilizando las cohortes prospectivas del Royal College of General Practitioners y la Oxford Family Planning Association y analizando la exposición a la luz solar no indicó una diferencia significativa en el riesgo de melanoma al comparar las usuarias de anticonceptivos orales con las no usuarias^{1100,1101}. Los resultados referentes al uso de tratamiento posmenopáusico con estrógenos no han indicado un efecto importante. Se advirtió un ligero aumento del riesgo con el uso a largo plazo de estrógenos en un estudio de casos y controles (una conclusión basada en 10-20 casos y carente de significación estadística), mientras que en otro estudio de casos y controles no se observó en relación con el tratamiento posmenopáusico con estrógenos¹¹⁰²⁻¹¹⁰⁶. Otros autores han comunicado ligeros aumentos del riesgo de melanoma maligno en relación con el uso de estrógenos exógenos, pero sin alcanzar significación estadística^{1096,1107,1108}. En un análisis de la incidencia del cáncer en una cohorte sueca de mujeres que recibieron tratamiento hormonal posmenopáusico, no se observó ningún aumento del melanoma maligno⁸⁶³. Por el contrario, un estudio de casos y controles realizado en los Países Bajos constató un aumento significativo del 42 % en el riesgo de melanoma en las mujeres posmenopáusicas que seguían tratamiento hormonal, pero esto se basaba en tan sólo 33 casos y no se tuvo en cuenta la exposición solar¹¹⁰⁹. ***No hay pruebas convincentes que indiquen un aumento del riesgo de melanoma cutáneo maligno en quienes reciben hormonoterapia.***

Volver al principio

Efectos metabólicos

Puede desencadenarse una pancreatitis y una hipertrigliceridemia grave con la administración de estrógenos orales a mujeres con concentraciones elevadas de triglicéridos^{1110,1111}. En las mujeres con concentraciones de triglicéridos de 250 mg/dl a 500 mg/dl, los estrógenos deben administrarse con gran precaución, y se prefiere una vía de administración no oral. ***La respuesta de los triglicéridos es rápida y se debe repetir la determinación en 2-4 semanas. Si están aumentados, hay que suspender el tratamiento hormonal. Una cifra superior a 500 mg/dl constituye una contraindicación absoluta para el tratamiento con estrógenos.*** Las concentraciones normales de triglicéridos no resultaron afectadas por progestágenos en el ensayo PEPI¹⁰⁰. Una respuesta excesiva de los triglicéridos a los estrógenos podría ser atenuada por un progestágeno, especialmente uno de la familia de la 19-nortestosterona, por lo cual se debe considerar el método de combinación diaria en las mujeres con ligera elevación de los triglicéridos. ***Sin embargo, el tratamiento de elección es el estrógeno transdérmico, una vía de administración que no influye en la concentración de triglicéridos; en efecto, la concentración de triglicéridos notablemente elevada en respuesta al tratamiento oral volvió a la normalidad cuando el tratamiento se cambió por la administración transdérmica.***

Aunque los datos fisiológicos y epidemiológicos indican que el uso de estrógenos aumenta el riesgo de colestiasis, el efecto global no es importante. El Nurses' Health Study indicó que el tratamiento oral con estrógenos puede aumentar 1,5-2 veces el riesgo de colestiasis¹¹¹². El riesgo de colecistectomía pareció aumentar con la dosis y la duración del tratamiento y persistir durante 5 años o más después de suspenderlo. En otros estudios de observación también se constató mayor riesgo de colecistectomía en quienes recibían estrógenos y en quienes los habían recibido^{779,1113,1114}. Al menos en dos estudios de casos y controles se ha concluido que el uso de estrógenos no es un factor de riesgo de colestiasis en mujeres posmenopáusicas, si bien la potencia estadística estaba limitada por las pequeñas cifras^{1115,1116}. En un estudio trasversal de la colestiasis no se detectó relación con el tratamiento hormonal posmenopáusico¹¹¹⁷. En el estudio clínico HERS, el riesgo relativo de patología de la vesícula biliar fue de 1,38; no obstante, éste carecía de significación estadística^{777,1118}. El riesgo de enfermedad de la vesícula biliar y de cirugía por esta misma causa era significativamente mayor en los grupos del estudio de la WHI tratados con estrógeno únicamente o con estrógeno y gestágenos¹¹¹⁹. Esto representaba un aumento de 20 a 30 casos cada 10 000 por año en esta población de mayor edad de mujeres posmenopáusicas. El uso periódico sistemático de análisis de bioquímica sanguínea no es rentable, y basta una vigilancia minuciosa de la aparición de síntomas y signos de enfermedad de las vías biliares. No es seguro que este posible problema se limite al tratamiento oral. Se ha comunicado que las vías no

orales de administración de los estrógenos aumentan y no aumentan la saturación de colesterol biliar (una respuesta litógena)^{1120,1121}. En el Million Women Study realizado en el Reino Unido, el riesgo de patología de la vesícula biliar era inferior con estrógenos transdérmicos comparados con estrógenos orales, pero los diversos problemas con esta cohorte de observación dificultan poderlo afirmar con seguridad¹¹²².

Las contraindicaciones metabólicas al tratamiento con estrógenos son alteración crónica de la función hepática, trombosis vascular aguda (con o sin émbolos) y enfermedad vascular neurooftálmica.

Volver al principio

Aumento de peso

El aumento de peso que experimentan muchas mujeres de mediana edad es el resultado de los hábitos de vida, en concreto, el equilibrio del aporte dietético y el ejercicio se inclina hacia un consumo excesivo de calorías como consecuencia de la disminución de la forma física y la disminución del metabolismo basal relacionado con la edad. El aumento de peso de las mujeres en la menopausia no se debe a los cambios hormonales con la menopausia¹¹²³⁻¹¹²⁵. Tampoco se puede culpar al tratamiento hormonal posmenopáusico del aumento de peso. El extenso estudio de cohortes prospectivo de Rancho Bernardo y el estudio clínico aleatorizado PEPI documentaron que el tratamiento hormonal con o sin progestágenos no aumenta el peso corporal^{1126,1127}. De hecho, en el estudio PEPI, los grupos tratados con hormonas realmente engordaron menos que el grupo con placebo. En el ensayo clínico HOPE de 2 años de duración que evaluaba la eficacia de dosis inferiores de estrógenos y gestágenos, el tratamiento hormonal se asoció a un menor aumento del peso corporal y de la grasa corporal, comparado con el placebo¹¹²⁸.

Tras la menopausia, tiene lugar un aumento de la grasa abdominal y de la grasa corporal total que se asocia a un aumento de la resistencia de la insulina, una consecuencia de la disminución en la concentración de estrógenos¹¹²⁹.

El tratamiento posmenopáusico con estrógenos mantiene la complexión corporal premenopáusica, lo que evita el aumento de la grasa abdominal, la resistencia a la insulina, la presión arterial y la diabetes mellitus asociada a insuficiencia estrogénica¹¹³⁰. Los estrógenos (con o sin progestágenos) evitan la tendencia al aumento de la grasa corporal central con el envejecimiento^{618-621,1131}. Esto inhibiría la interacción entre adiposidad abdominal, hormonas, resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, presión arterial y perfil lipídico aterógeno que origina el síndrome metabólico. Un excelente ensayo aleatorizado realizado en Dinamarca documentó menos aumento de peso con el tratamiento hormonal como consecuencia de un incremento menor de la masa adiposa¹¹³². En un subestudio de la WHI, las evaluaciones de la composición corporal por DEXA indican que quienes reciben estrógenos y gestágenos tienen menos grasa y más masa magra¹¹³³. Se ha observado este mismo efecto saludable sobre la grasa corporal central con el tratamiento con tibolona¹¹³⁴. ***Antes que ocasionar aumento del peso corporal, la hormonoterapia posmenopáusica reduce el aumento de la resistencia insulínica y la grasa abdominal que normalmente se observa con la edad, con una influencia favorable sobre el riesgo de hipertensión, diabetes mellitus y dislipidemia.***

Volver al principio

Presentaciones que requieren juicio clínico

Pacientes con cáncer endometrial, tumores endometrioides y endometriosis

Los oncólogos ginecológicos han manifestado que las pacientes con adenocarcinoma de endometrio en estadio I y II pueden recibir estrógenos sin temor a aumentar el riesgo de recidiva o de disminución del intervalo sin enfermedad¹¹³⁵⁻¹¹³⁸. En una cohorte emparejada de 249 mujeres con cáncer endometrial en estadios I, II y III endometrial con un seguimiento prolongado, no hubo indicios de aumento de las recidivas con el tratamiento hormonal¹¹³⁹. En un estudio de casos y controles realizado en Turquía se observaron resultados negativos similares¹¹⁴⁰. El único estudio aleatorizado, organizado por el Gynecologic Oncology Group, se terminó de manera prematura a causa de las dificultades para encontrar participantes tras la publicidad asociada a la WHI¹¹⁴¹. Sin embargo, un total de 1 236 pacientes con cáncer de endometrio en estadio I o II fueron asignadas aleatoriamente a un grupo tratado únicamente con estrógenos o a un grupo con placebo, y aunque las participantes constituían un grupo con escaso riesgo, el índice de recidiva fue bajo, 14 casos con cinco fallecimientos en el grupo sometido a tratamiento, y 12 casos y nueve fallecimientos en el grupo tratado con placebo. Si un tumor de alto riesgo carece de receptores de estrógenos y progesterona, parece razonable permitir un tratamiento hormonal inmediato. Como el período de latencia con el cáncer endometrial es relativamente corto, un período (5 años) sin signos de recidiva aumentaría las

probabilidades de seguridad de un programa con estrógenos. **Recomendamos evitar el tratamiento hormonal en las pacientes con tumores de alto riesgo con receptores positivos hasta que hayan transcurrido 5 años. Se recomienda la combinación de estrógenos-progestágenos en vista de la posible acción protectora de estos últimos. Tiene sentido una estrategia similar en las pacientes tratadas previamente de tumores endometrioides del ovario. Como se ha descrito adenocarcinoma en pacientes con endometriosis pélvica tratada con estrógenos sin oposición, se aconseja la pauta combinada con estrógenos-progestágenos en las pacientes con antecedentes de endometriosis**¹⁴⁴⁻¹⁴⁹.

¿Debe utilizar hormonas posmenopáusicas una mujer que haya tenido cáncer de mama?

El argumento de que no debe administrarse tratamiento hormonal posmenopáusico a las mujeres que han tenido cáncer de mama es razonable. Se basa en numerosos datos que indican que el cáncer de mama es con frecuencia sensible a las hormonas. El temor principal de muchos médicos (y pacientes) es que haya células metastásicas (quizá controladas por diversos factores de defensa de la paciente) que sean sensibles a la estimulación por hormonas exógenas¹¹⁴². Sin embargo, muchas mujeres que han tenido cáncer de mama conocen los efectos beneficiosos del tratamiento hormonal posmenopáusico y piden a los médicos que les ayuden en esta decisión de riesgo-beneficio. Además, algunas mujeres presentan sofocos y sequedad vaginal de tal intensidad que están dispuestas a considerar el tratamiento hormonal. Como se ha comentado anteriormente en este capítulo, está contraindicado tratar con tibolona a las mujeres que han sobrevivido tras un cáncer de mama.

La incidencia de cáncer de mama recurrente en pacientes tratadas con hormonas se ha descrito en más de 1 000 supervivientes de cáncer de mama¹¹⁴³⁻¹¹⁵⁹. Es tranquilizador que las tasas de recidiva en estos informes no difieren de la tasa prevista de recidiva del cáncer de mama. En una serie, 25 y luego 77 mujeres con cáncer de mama que variaba entre tumor *in situ* y cáncer en estadio III recibieron tratamiento con estrógenos-progestágenos durante 24 a 82 meses; la tasa de recidivas no fue superior a la prevista^{1146,1147}. De este grupo de pacientes, 41 supervivientes de cáncer de mama que recibieron tratamiento hormonal tuvieron la misma evolución que 82 mujeres seleccionadas de un registro de cáncer que no recibían hormonas¹¹⁴⁷. En un estudio australiano, 90 mujeres con antecedentes de cáncer de mama tratadas con una combinación de estrógenos y progestágenos presentaron tasas menores de mortalidad y recidivas; sin embargo, la dosis del progestágeno era muy elevada (que en sí misma puede ser terapéutica) y el tratamiento no estaba aleatorizado¹¹⁵¹. En un seguimiento de 319 mujeres tratadas con estrógenos después del tratamiento de un cáncer de mama localizado, sólo una paciente presentó enfermedad recurrente¹¹⁵². En una serie controlada emparejada de 277 supervivientes de cáncer de mama, no hubo diferencias en la enfermedad recurrente entre el grupo tratado con estrógenos y el grupo de control¹¹⁵⁹. Una serie de 114 mujeres que recibieron tratamiento hormonal presentó una baja tasa de recidivas¹¹⁴⁸. Estas pacientes tenían ganglios y receptores estrogénicos positivos y negativos. Aunque los resultados se corresponden con una incidencia de enfermedad recurrente no superior a la prevista, pueden reflejar sesgos en la toma de decisiones del médico y la paciente, que sólo podrían superarse con un adecuado estudio clínico aleatorizado a largo plazo.

Un estudio de casos y controles de tratamiento hormonal después de cáncer de mama reveló realmente una reducción significativa del riesgo de enfermedad recurrente, de la mortalidad por cáncer de mama y de la mortalidad total en las usuarias de hormonas¹¹⁶⁰. De nuevo, estos datos de observación tranquilizan en el sentido de que el tratamiento hormonal después del cáncer de mama no influye en las recidivas.

Se está realizando un estudio en el University of Texas M.D. Anderson Cancer Center, en el que se proporcionan estrógenos a mujeres aleatorizadas tratadas de cáncer de mama localizado en estadio I y II con receptores estrogénicos negativos o en situación desconocida¹¹⁶¹. Después de 5 años de seguimiento, se comparó a 56 mujeres tratadas con estrógenos con 243 con enfermedad semejante, y no se apreciaron efectos adversos del tratamiento con estrógenos en la supervivencia sin enfermedad¹¹⁶².

En un estudio de casos y controles multicéntrico con mujeres de menos de 55 años con cáncer de mama, se concluyó que la administración de anticonceptivos orales o la hormonoterapia posmenopáusica, tanto antes como después del diagnóstico, no aumentaba el riesgo del primer cáncer de mama ni de la reaparición de éste¹¹⁶³. Esta observación negativa no cambiaba por la duración del tratamiento con anticonceptivos orales o la edad en que se recibían, ni por el IMC, la duración del tratamiento o el tipo de hormonoterapia posmenopáusica (sólo estrógenos o estrógenos y gestágenos combinados).

Estudio HABITS

El «*Hormonal replacement therapy After Breast cancer—Is It Safe?*» (HABITS) se inició en Suecia en mayo de 1997 para comparar supervivientes de cáncer de mama tratadas durante al menos 2 años con tratamiento hormonal con otro tipo de tratamiento. En Estocolmo se inició un estudio similar. Puesto que conseguir participantes fue más lento de lo que se preveía, los dos estudios acordaron, en febrero de 2002, agrupar a sus pacientes y utilizar un comité conjunto de seguridad y control. En octubre de 2003, el comité de

seguridad recomendó interrumpir el ensayo porque en el grupo tratado había 26 mujeres con nuevos tumores malignos de mama, en comparación con las 7 del grupo no tratado. El estudio HABITS terminó en diciembre de 2003¹¹⁶⁴. Haciendo frente a este resultado, los investigadores de Estocolmo decidieron cancelar también su estudio a pesar de que el cociente de riesgos instantáneos en los pacientes de Estocolmo era de 0,82 (IC = 0,35-1,9).

El HABITS era un estudio aleatorizado, pero no controlado con placebo, en el que se comparaba la hormonoterapia con el tratamiento sin hormonas en mujeres con síntomas menopáusicos que anteriormente habían sido tratadas por un cáncer de mama en estadio I o II. En las pacientes del estudio HABITS, se permitió el tratamiento simultáneo con tamoxifeno, pero no con inhibidores de la aromatasas. La hormonoterapia consistió en diversos productos y métodos comercializados en Suecia, pero no tibolona. La mayoría de las mujeres tratadas utilizaron productos con una dosis relativamente elevada de 2 mg de estradiol. Al cabo de otros 4 años de seguimiento de las 442 mujeres, existían 39 casos de cáncer de mama nuevo en mujeres tratadas con hormonoterapia, en comparación con los 17 casos del grupo no tratado para un cociente de riesgos instantáneos de 2,4 (IC = 1,3-4,2)¹¹⁶⁵.

Los grupos tratado y no tratado de mujeres del HABITS eran muy distintos entre sí en cuanto a características y conductas. Eran más las mujeres del grupo tratado con tumores con receptores hormonales (62,3 %), comparado con el grupo no tratado (54,5 %). En el grupo tratado, fueron 11 las mujeres que recibieron hormonas; en el grupo no tratado, fueron 43 las que las recibieron. Era muy amplio el intervalo de tiempo de exposición, que oscilaba entre 0 y 80 meses. Aproximadamente, una tercera parte de las mujeres que recibieron hormonas cambiaron de producto durante el estudio. El método de análisis de los datos del HABITS era la intención de tratar y, por lo tanto, no puede averiguarse la influencia de estas diferencias.

El análisis de las nuevas neoplasias de mama del HABITS (tanto recidivas locales como tumores contralaterales) indicaba aumentos estadísticamente significativos sólo en los tumores con receptores estrogénicos. No obstante, cuando se ajustaba en función de si se recibía hormonoterapia antes del diagnóstico del cáncer de mama original, si se recibía tamoxifeno y la situación de la receptora de hormonas, el cociente de riesgos instantáneos era de 2,2 con un IC de 1-5,1. Por definición, esto está cerca de ser estadísticamente significativo, pero no lo es.

El estudio de Estocolmo constató en el 2005, tras un seguimiento medio de 4,1 años, 11 casos nuevos de cáncer de mama en el grupo sometido a tratamiento y 13 casos nuevos de cáncer de mama en el grupo no tratado¹¹⁶⁶. ¿A qué se debe esta diferencia entre el estudio de Estocolmo y el HABITS? Los investigadores del HABITS sugieren que en sus pacientes había más afectación ganglionar y, por lo tanto, «probablemente» había más mujeres con enfermedad asintomática que serían estimuladas por la hormonoterapia. Otra posibilidad era la mayor protección con mayor administración de tamoxifeno del estudio de Estocolmo, aunque el estudio HABITS no pudo detectar influencia alguna del tamoxifeno. Los investigadores del HABITS creen que otra explicación posible es un mayor uso de noretindrona y acetato de noretindrona en el HABITS, comparado con la administración de acetato de medroxiprogesterona en el estudio de Estocolmo. Todas estas explicaciones son especulaciones; la diferencia entre los dos estudios sigue existiendo y pone en tela de juicio la fiabilidad y precisión de los datos.

La cancelación de los estudios HABITS y de Estocolmo hizo que fuera imposible para los estudios británico e italiano proseguir con la captación de participantes, y por ello también se cancelaron. Así pues, no se cuenta con estudios clínicos en marcha sobre el tratamiento con estrógeno o con estrógeno y gestágenos en supervivientes de cáncer de mama. Desde nuestro punto de vista, los datos de los estudios de Suecia son confusos y no son definitivos.

Aunque intuitivamente parece que la relación riesgo-beneficio es más favorable en presencia de ganglios negativos, receptores negativos y pequeños tumores, ¿son suficientes las determinaciones de receptores de estrógenos y progesterona negativos para concluir que el cáncer no es sensible a hormonas? Y si la paciente se encuentra dentro de la categoría de muchas probabilidades de curación, ¿establece alguna diferencia la situación de los receptores? Se desconocen las respuestas a estas preguntas. La situación de los receptores no es algo absoluto; se trata siempre de una medición relativa. En las múltiples series de casos comentadas anteriormente, se observaron los mismos resultados tanto en pacientes con receptores estrogénicos como en pacientes sin estos receptores.

Las pacientes y los médicos deben incorporar todas las consideraciones mencionadas anteriormente en esta decisión médica. Sin embargo, una vez que se dice y se hace todo, las pacientes deben arrostrar un riesgo desconocido si desean los efectos beneficiosos del tratamiento hormonal, y los médicos tienen que afrontar un riesgo médico-legal también desconocido. Algunas pacientes optan por recibir estrógenos, considerando que los efectos beneficiosos superan el riesgo desconocido. Mientras no se disponga de datos definitivos de estudios clínicos, los médicos deben ayudar a las pacientes en esta decisión. Otras pacientes preferirán evitar los riesgos desconocidos. También estas pacientes merecen apoyo en esta decisión.

Mujeres con diabetes mellitus

Los estrógenos pueden mejorar las alteraciones metabólicas relacionadas con la diabetes. En efecto, en estudios prospectivos de mujeres posmenopáusicas con diabetes mellitus no insulino dependiente tipo 2, el tratamiento con estrógenos solos o estrógenos-progestágenos mejoró todos los parámetros metabólicos de la glucosa, incluida la resistencia a la insulina, el perfil de lipoproteínas y las mediciones de la androgenicidad^{631,632,1032,1167-1171}. En un estudio, sin embargo, no se detectó ningún efecto de la administración transdérmica¹¹⁶⁹. Estos cambios deben reducir el riesgo de enfermedad cardiovascular, y en una cohorte muy amplia de 24 420 mujeres del Northern California Kaiser Permanente Diabetes Registry, el uso activo de tratamiento hormonal disminuyó el riesgo de infarto de miocardio, pero en las mujeres con un infarto reciente se advirtió un mayor riesgo de infarto de miocardio recurrente en las usuarias de hormonas (de nuevo una diferencia entre la prevención primaria y la secundaria)¹¹⁷². La tibolona también tiene un efecto beneficioso en estudios a corto plazo de la resistencia a la insulina en mujeres normales y mujeres con diabetes mellitus no insulino dependiente^{250,274}. El raloxifeno carece de efectos en el metabolismo de la glucosa o la sensibilidad a la insulina en mujeres sanas, pero produce una mejoría moderada de la resistencia a la insulina en mujeres hiperinsulinémicas^{1173,1174}.

Volver al principio

Mujeres con hepatopatía

La osteoporosis es una consecuencia importante de las hepatopatías crónicas. Aunque pueden utilizarse otros fármacos que conservan el hueso, ninguno tiene los efectos beneficiosos multisistémicos asociados al tratamiento con estrógenos. En una evaluación de la bioquímica hepática en un grupo de pacientes con cirrosis biliar primaria, dosis habituales de tratamiento hormonal no produjeron alteraciones durante 1 año¹¹⁷⁵. El tratamiento con estrógeno, tanto oral como transdérmico, no se ha asociado a un empeoramiento de la colestasis en mujeres con cirrosis biliar primaria^{1176,1177}. Recomendamos evaluar la bioquímica hepática después de un mes de tratamiento y cada seis meses, y proseguir el tratamiento hormonal si no hay anomalías.

Un estudio de cohortes francés concluyó que la hormonoterapia protege ante la evolución de la fibrosis hepática causada por hepatitis C crónica¹¹⁷⁸. La mayoría de las personas infectadas con el virus de la hepatitis C sufre una enfermedad crónica, una de las causas principales de morbilidad y mortalidad por fibrosis hepática en todo el mundo. La evolución es relativamente lenta, se requieren años para pasar de la infección a la cirrosis. La progresión aumenta con el consumo de alcohol, el exceso de peso corporal, la diabetes y el grado de degeneración de la grasa en el hígado. La gravedad de la fibrosis hepática es mayor en los hombres, y la evolución en las mujeres se acelera en torno a los 60 años. Los experimentos *in vitro* y con animales han documentado un efecto favorable de los estrógenos en la aparición de la fibrosis, un efecto que coincide con los datos del estudio francés, según el cual tiene lugar una mayor evolución de la fibrosis tras la menopausia y una mejoría con la hormonoterapia. En otro estudio francés, un estudio retrospectivo, se constató un mayor índice de progresión de la fibrosis con hepatitis C en mujeres posmenopáusicas y nulíparas, y un menor índice en las mujeres posmenopáusicas tratadas con hormonoterapia, comparando con las mujeres no tratadas¹¹⁷⁹.

La fibrosis hepática debida a infección por hepatitis C no es el resultado de la destrucción vírica de las células hepáticas. La fibrosis es una respuesta a la actividad inflamatoria incitada por el virus. Por ahora, se sabe que los estrógenos pueden inhibir la secreción de citocinas proinflamatorias. Dada la incidencia de infección por hepatitis C, estos informes franceses son muy importantes. Muchos médicos son reacios a recetar hormonoterapia a mujeres con antecedentes de hepatopatía. No obstante, siempre que las enzimas hepáticas sean normales, no hay razón para aplazar el tratamiento, y estos estudios franceses indican que la hormonoterapia es beneficiosa. La cuestión de si administrar o no hormonoterapia posmenopáusica debe discutirse cuando las mujeres tengan antecedentes de infección por hepatitis C.

Lo que se aprende de las situaciones anteriores es que el tratamiento con estrógeno solo o con estrógenos y gestágenos, incluida la anticoncepción, es aceptable siempre que la función enzimática sea normal. Esta advertencia también es válida en el caso de las mujeres que se han sometido a cirugía por trasplante de órganos¹¹⁸⁰.

Volver al principio

Tratamiento en presencia de leiomiomas (fibromas)

Los leiomiomas uterinos son tumores monoclonales que mantienen la sensibilidad a los estrógenos y los progestágenos (cap. 4); por lo tanto, debe preocupar la posibilidad de que crezcan estos tumores en respuesta al tratamiento hormonal posmenopáusico. Según los

resultados de ecografía vaginal, el número y el tamaño de los leiomiomas uterinos aumentó en las mujeres tratadas con una forma intramuscular de acción retardada de tratamiento con estrógenos-progestágenos¹¹⁸¹. Sin embargo, la dosis hormonal en este estudio era relativamente alta, sin duda superior a las habituales. Al cabo de 1 año, las mujeres con pequeños fibromas asintomáticos tratadas con una combinación diaria de 0,625 mg de estrógenos conjugados y 2,5 mg de acetato de medroxiprogesterona no presentaron signos ecográficos de crecimiento, en contraste con un incremento de tamaño observado con estradiol transdérmico (50 µg) y 5 mg de acetato de medroxiprogesterona al día (una respuesta que podría reflejar el efecto de una dosis mayor de progestágeno)¹¹⁸². En estudios de seguimiento con dosis habituales de estrógenos-progestágenos o tibolona, la ecografía no detectó variaciones de los volúmenes del útero o los miomas¹¹⁸³⁻¹¹⁸⁵. La experiencia clínica indica que los fibromas uterinos casi nunca crecen como consecuencia de las dosis posmenopáusicas habituales de estrógenos y progestágenos. La tibolona y el raloxifeno no estimulan el crecimiento de los miomas^{287,1186,1187}. No obstante, es conveniente la vigilancia con exploración de la pelvis. Por ejemplo, se ha descrito un leiomioma vulvar con crecimiento estimulado por el tratamiento con estrógenos-progestágenos¹¹⁸⁸. En un estudio de casos y controles, no se observó un aumento estadísticamente significativo del riesgo de sarcomas uterinos relacionado con el tratamiento con estrógenos¹¹⁸⁹.

[Volver al principio](#)

Tratamiento con estrógenos y apnea del sueño

La escasa incidencia de apnea del sueño en las mujeres premenopáusicas y el aumento de la frecuencia después de la menopausia hacen pensar en un vínculo hormonal. Sin embargo, en un estudio meticuloso, el tratamiento hormonal posmenopáusico no tuvo un efecto significativo en las alteraciones de la respiración durante el sueño en mujeres con más que una apnea del sueño obstructiva leve^{1190,1191}. Y en otras pruebas analíticas relativas al sueño se observó que el tratamiento con estrógenos reducía las dificultades de la respiración alterada por el sueño¹¹⁹²⁻¹¹⁹⁴. El ligero incremento de la temperatura corporal basal inducido por un progestágeno podría ser suficiente para alterar la calidad del sueño en algunas mujeres, un problema que puede ser más llamativo con una pauta secuencial y con la administración nocturna.

[Volver al principio](#)

Tratamiento con estrógenos y asma

En algunas mujeres se han observado modificaciones de la actividad asmática que se relacionan con fases del ciclo menstrual. No se ha investigado suficientemente el efecto del tratamiento hormonal posmenopáusico en la actividad del asma, pero hay indicios de que los estrógenos tienen un efecto adverso. Se pudo detectar un empeoramiento de la espirometría en mujeres asmáticas después del tratamiento con estrógenos; sin embargo, se consideró que la diferencia era subclínica, y las pacientes no refirieron modificaciones en su percepción de los síntomas¹¹⁹⁵. En un estudio similar, no pudieron detectarse efectos adversos ni con la interrupción ni con la reanudación del tratamiento con estrógenos¹¹⁹⁶. Y en otro estudio se concluyó que el tratamiento con estrógenos mejoraba el asma y reducía la necesidad de un tratamiento con glucocorticoides¹¹⁹⁷. En una evaluación prospectiva de una cohorte de mujeres, el uso de tratamiento hormonal posmenopáusico (estrógenos con o sin progestágeno) se asoció a un incremento del 50 % del riesgo de padecer asma de inicio en la edad adulta, riesgo que fue mayor con el uso a largo plazo y con dosis mayores de estrógenos¹¹⁹⁸. En el Nurses' Health Study, el asma recién diagnosticada aumentó aproximadamente dos veces con el tratamiento hormonal¹²⁰⁰. Como los cambios hormonales pueden provocar actividad asmática (p. ej., asma catamenial), se debe prestar atención al patrón de los síntomas y considerar la pauta combinada continua diaria.

El asma es otra enfermedad tratada con glucocorticoides y relacionada con osteopenia inducida por estos fármacos^{1201,1202}. Merece considerarse la prevención con tratamiento hormonal o bisfosfonatos.

[Volver al principio](#)

Demencia y cognición

El Women's Health Initiative Memory Study (WHIMS) es un estudio clínico aleatorizado que utiliza a 4 532 de las participantes en los estudios de hormonas de la WHI. Tras la cancelación del grupo de estrógenos-progestágenos de la WHI, el WHIMS analizó los efectos hormonales en su subgrupo de participantes, todas de 65 años o más.

La conclusión de la WHI es que el tratamiento con estrógenos-progestágenos aumenta el riesgo de probable demencia en mujeres de 65 años o más y no previene el deterioro cognitivo leve¹²⁰³⁻¹²⁰⁶. Sin embargo, el único hallazgo estadístico fue un aumento de la demencia (vascular, no de tipo Alzheimer) en ancianas (22 casos en el grupo tratado y 10 en el grupo placebo) que tenían 75 o más años de edad y habían recibido un tratamiento con estrógenos-progestágenos relativamente breve. El grupo de estrógenos sin oposición de la WHI contenía más mujeres obesas con enfermedad cardiovascular preexistente, y es probable que la tendencia a un incremento de la demencia reflejase un efecto en las mujeres de edad avanzada con aterosclerosis confirmada. ¿Quedarán protegidas contra la demencia las mujeres de edad avanzada que han utilizado tratamiento hormonal durante mucho tiempo al principio de sus años posteriores a la menopausia? El informe de la WHI admitía que esta hipótesis no podía comprobarse en este estudio clínico a causa de la edad avanzada de las participantes en el mismo. En un estudio prospectivo de una población homogénea en Utah (lo que reduce al mínimo o elimina el sesgo de la usuaria sana) se concluyó que una disminución del riesgo de enfermedad de Alzheimer requería tratamiento a largo plazo, iniciado al menos 10 años antes de que apareciesen los síntomas de demencia¹²⁰⁷. Los efectos favorables del tratamiento hormonal en la cognición y el riesgo de enfermedad de Alzheimer parece limitarse a las mujeres que inician el tratamiento cerca de la menopausia, como se comenta en el capítulo 17.

Volver al principio

Otros procesos

Está indicada una atenta vigilancia en algunas pacientes con trastornos comiciales y migrañas. Las pacientes con migrañas suelen mejorar si se utiliza un método de tratamiento continuo diario, que elimina la variación cíclica de las concentraciones hormonales que puede servir para desencadenar las cefaleas. Las situaciones que no representan contraindicaciones son la hipertensión controlada, el tabaquismo y las venas varicosas. La creencia de que los estrógenos son potencialmente perjudiciales en cada una de estas situaciones clínicas procede de antiguos estudios de anticonceptivos orales en dosis altas. En dosis apropiadas, los estrógenos son aceptables en estas situaciones.

No se sabe que otros tipos de cáncer (aparte de los mencionados con anterioridad) se ven afectados de manera adversa por el tratamiento hormonal. El tratamiento hormonal posmenopáusico se puede administrar a todas las pacientes con neoplasias malignas del cuello uterino, ováricas o vulvares.

Los informes anecdóticos poco habituales son los siguientes:

1. Provocación de corea con el tratamiento con estrógenos en una mujer con antecedentes de corea de Sydenham¹²⁰⁸.
2. Exacerbación de leiomiomatosis pulmonar con el tratamiento con estrógenos¹²⁰⁹.
3. Síntomas psiquiátricos en respuesta a los estrógenos en pacientes con porfiria intermitente aguda¹²¹⁰.
4. Síntomas oculares idiosincrásicos relacionados con los estrógenos¹²¹¹.
5. Sordera y acúfenos repentinos con el inicio de la hormonoterapia¹²¹².
6. Resolución de una infección por *Trichomonas vaginalis* tras suspender el tratamiento con estrógenos-progestágenos¹²¹³.
7. Éxito del tratamiento del síndrome de Sjögren con tibolona¹²¹⁴.

Volver al principio

Posibles efectos beneficiosos del tratamiento hormonal

Tratamiento con estrógenos y enfermedades reumáticas

No se desprende ninguna conclusión clara de los estudios del efecto de los estrógenos en las enfermedades reumáticas, sobre todo la artritis reumatoide. Algunos estudios han indicado que los estrógenos exógenos, ya sean los anticonceptivos orales o el tratamiento posmenopáusico, protegen contra el inicio de la artritis reumatoide, mientras que en otros estudios no se ha observado ningún efecto¹²¹⁵⁻¹²¹⁸. Estos ensayos tienen el inconveniente de las pequeñas cifras. En un estudio clínico aleatorizado y controlado con placebo, el

mantenimiento de concentraciones séricas habituales de estradiol mejoró algunas mediciones de la actividad de la enfermedad en pacientes con artritis reumatoide¹²¹⁹. No hubo indicios de que el tratamiento hormonal posmenopáusico agravase la artritis reumatoide o provocase una exacerbación.

En el Nurses' Health Study, el uso de estrógenos posmenopáusicos se asoció a una duplicación aproximadamente del lupus eritematoso diseminado, una observación basada en 30 casos de usuarias antiguas y actuales de estrógenos¹²²⁰. En un seguimiento de 60 mujeres posmenopáusicas con lupus eritematoso diseminado estable no se detectaron efectos adversos del tratamiento hormonal¹²²¹. Las pacientes con lupus eritematoso diseminado sufren aterosclerosis antes, y las tratadas con glucocorticoides tienen un riesgo mayor de osteoporosis¹¹²², pero la preocupación es que el estrógeno exógeno aumente los brotes y estimule la trombosis a causa del estado de hipercoagulabilidad en las pacientes con lupus eritematoso diseminado. En estudios clínicos aleatorizados de 1 y 2 años de duración, los tratamientos con estradiol transdérmico y con estrógenos y gestágenos evitaron la disminución de la masa ósea sin aumento de la actividad tumoral¹²²³⁻¹²²⁵ y, lo que es más importante, no se observó aumento alguno de la trombosis arterial o venosa con la hormonoterapia posmenopáusica en un estudio longitudinal de una gran cohorte de mujeres estadounidenses con lupus eritematoso diseminado¹²²⁶. ***Se puede considerar el tratamiento hormonal posmenopáusico en las pacientes con enfermedad estable o inactiva, sin afectación renal y anticuerpos antifosfolípidos elevados.***

La osteopenia asociada al tratamiento con glucocorticoides se puede evitar con las pautas habituales de hormonas posmenopáusicas^{1227,1228}. Estas pacientes son también candidatas excelentes al tratamiento con bisfosfonatos, otra opción eficaz que previene la osteopenia inducida por glucocorticoide^{1229,1230}. Además, se ha demostrado que los suplementos de calcio y vitamina D previenen la osteopenia asociada al tratamiento con glucocorticoides en dosis bajas¹²³¹.

Tratamiento con estrógenos y artrosis

La artrosis es la forma más frecuente de artritis en las personas de edad avanzada, y su prevalencia aumenta con rapidez en las mujeres después de la menopausia. La osteoporosis protege contra la artritis¹²³²; por consiguiente, la repercusión del tratamiento con estrógenos en la artrosis es una preocupación lógica. Se ha comunicado que el aumento de la intensidad de la artrosis de la rodilla se asocia a un aumento de la densidad ósea y al uso de tratamiento hormonal posmenopáusico en mujeres de edad madura¹²³³. Sin embargo, el tratamiento con estrógenos redujo la artrosis en un modelo de mono, y en un estudio trasversal se concluyó que las usuarias activas de estrógenos tenían una prevalencia menor de artrosis de la cadera; hubo protección contra la intensidad de la artrosis, con mayor efecto con un uso más prolongado^{1234,1235}. Las molestias artríticas son un efecto secundario importante del estado hipoestrogénico inducido en las mujeres con cáncer de mama tratadas con inhibidores de la aromataza^{1236,1237}. Como no hay tratamientos conocidos que modifiquen la evolución de la artritis, este posible efecto beneficioso del tratamiento hormonal posmenopáusico merece estudiarse en un estudio clínico aleatorizado.

Tratamiento con estrógenos y cavidad bucal

Las molestias bucales son habituales en las mujeres posmenopáusicas. La administración de estrógenos produce un alivio significativo de las molestias, el escozor, el mal sabor y la sequedad en la boca¹²³⁸. El tratamiento con estrógenos también se asocia a una reducción de enfermedad periodontal, incluyendo la inflamación y la hemorragia gingivales^{1239,1240}. Estos efectos podrían reflejar respuestas epiteliales de la mucosa bucal a los estrógenos, de una manera similar a lo que sucede en la mucosa vaginal. La pérdida de hueso alveolar bucal (que puede provocar la caída de los dientes) se relaciona estrechamente con la osteoporosis, y el efecto saludable de los estrógenos en la masa ósea esquelética también se manifiesta en el hueso bucal^{1241,1242}. En el Leisure World Cohort, la caída de los dientes y la edentia disminuyeron significativamente en las usuarias de estrógenos en comparación con las no usuarias (con menor necesidad de dentaduras postizas), y este efecto beneficioso fue mayor con un uso de estrógenos más prolongado¹²⁴³. En el Nurses' Health Study se observó una reducción aproximadamente del 25 % del riesgo de caída de los dientes en las usuarias activas de estrógenos¹²⁴⁴.

Las cantantes profesionales han empleado tratamiento hormonal para evitar lo que consideran cambios no deseados de la voz relacionados con la menopausia¹²⁴⁵. En estudios prospectivos, análisis objetivos de la voz han documentado un cambio más androgénico en la voz en los primeros años después de la menopausia y un cambio menor relacionado con el tratamiento con estrógenos; aunque ligeramente atenuado por la adición de un gestágeno, el efecto global del tratamiento con estrógenos es preservar la calidad de la voz¹²⁴⁶⁻¹²⁴⁸. La citología laríngea demostró maduración epitelial en las mujeres tratadas con estrógenos, mujeres que refirieron una voz de mayor calidad y menos cambios en la voz en comparación con un grupo de control¹²⁴⁹.

Tratamiento con estrógenos y visión

Hay algunos indicios de que el tratamiento con estrógenos mejora la agudeza visual (o reduce la disminución que se produce durante los primeros años después de la menopausia), quizá como consecuencia de un efecto beneficioso en el líquido lagrimal^{1250,1251}. Los oftalmólogos identifican un aumento de la incidencia de queratoconjuntivitis seca en mujeres menopáusicas y posmenopáusicas con síntomas de prurito, sensación urente y fotofobia¹²⁵². Aunque los informes concluyeron que no había efecto ni tan siquiera empeoramiento de los ojos secos con el tratamiento hormonal, en un estudio clínico se indicaba alivio de los síntomas de ojo seco con la administración de gotas oculares de estrógeno tópico¹²⁵³⁻¹²⁵⁷.

Hay indicios de que el tratamiento posmenopáusico con estrógenos protege contra las opacidades del cristalino (cataratas)¹²⁵⁸⁻¹²⁶². El tratamiento con estrógeno solo o con estrógenos y gestágenos también disminuye la presión intraocular en mujeres posmenopáusicas con los ojos sanos o con glaucoma^{1256,1263-1265}. En el Nurses' Health Study, la administración de estrógenos y gestágenos, pero no de estrógenos solos, se asoció a un menor riesgo de glaucoma¹²⁶⁶.

Algunos datos señalan que el riesgo de degeneración macular relacionada con la edad disminuye en las usuarias de estrógenos, pero en otros estudios no se ha detectado ningún efecto¹²⁶⁷⁻¹²⁷¹.

Tratamiento con estrógenos e hipoacusia relacionada con la edad

Se produce desmineralización de la cápsula coclear con el envejecimiento y con enfermedades óseas metabólicas, como la otoesclerosis coclear. Esta desmineralización se asocia a hipoacusia nerviosa. Las mujeres posmenopáusicas (60-85 años) que presentan una masa ósea inferior a la media en el cuello femoral tienen mayor riesgo de hipoacusia¹²⁷². Esta asociación entre masa ósea en el cuello femoral e hipoacusia relacionada con la edad da a entender que la prevención de la osteopenia con el tratamiento con estrógenos podría ejercerse también en la cápsula coclear. Además, los estrógenos pueden tener también efectos beneficiosos en el flujo sanguíneo coclear y las neuronas auditivas del sistema nervioso central. En una familia turca, la hipoacusia se asoció a una mutación que inactiva el receptor de estrógeno β ¹²⁷³. Los estudios con ratones con genes inactivados indican que el receptor de estrógeno β es importante para prevenir la hipoacusia relacionada con la edad¹²⁷⁴. Los estudios han documentado un mejor nivel de audición en quienes reciben estrógenos, con una indicación de que la adición de un gestágeno atenúa el efecto favorable del estrógeno^{1275,1276}.

Volver al principio

¿Durante cuánto tiempo debe prolongarse la hormonoterapia posmenopáusica?

La respuesta a esta pregunta es relativamente sencilla. Una mujer debe proseguir el tratamiento hormonal durante todo el tiempo que quiera aprovecharse de los efectos favorables. Aunque algunos efectos de los estrógenos tendrán una duración prolongada, la influencia total desaparece rápidamente cuando dejan de tomarse. En el Nurses' Health Study, por ejemplo, el menor riesgo de mortalidad (fundamentalmente cardiovascular) desapareció a los 5 años de haber suspendido el tratamiento⁷¹⁸.

Volver al principio

¿Debe suspenderse la hormonoterapia de manera brusca o gradual?

Los síntomas menopáusicos después de suspender el tratamiento hormonal vuelven a aparecer en un número considerable de mujeres, alterando la calidad de vida en al menos un 25 % de las mujeres anteriormente tratadas y, según un estudio sueco, en el 70 %^{1277,1278}. Sería una ventaja fomentar un programa de interrupción gradual para minimizar la reaparición de los síntomas menopáusicos. No obstante, los estudios aleatorizados que compararon una interrupción gradual con una suspensión brusca no pudieron constatar efecto favorable alguno de la disminución gradual¹²⁷⁹⁻¹²⁸². Ni el índice de reaparición de síntomas menopáusicos ni su gravedad difieren cuando se comparan ambos métodos.

Volver al principio

¿Deben recibir tratamiento hormonal las mujeres de edad muy avanzada?

Se ha demostrado que el efecto positivo del tratamiento hormonal en el hueso se manifiesta incluso en mujeres mayores de 65 años^{1283,1284}. Éste es un sólido argumento a favor del tratamiento de las mujeres muy ancianas que nunca han recibido estrógenos y que no pueden recibir o permitirse las otras alternativas para la conservación del hueso. El tratamiento con estrógenos que no se inicia hasta después de los 60 años puede, si se administra a largo plazo, conseguir densidades óseas prácticamente semejantes, aunque no del todo, a las de las mujeres que reciben estrógenos desde la menopausia, y se ha confirmado que el uso de estas hormonas entre los 65 y los 74 años protege contra las fracturas de cadera^{1285,1286}. La adición de una pauta farmacológica a la vida diaria de una mujer de edad avanzada no es una consideración trivial. Esta decisión requiere concluir que una mujer de edad avanzada relativamente juvenil y enérgica tiene algo que ganar con el tratamiento. Sin duda, entre ellas se encuentran las pacientes con osteoporosis o perfiles de lipoproteínas desfavorables, pero deben conocerse los resultados de la WHI mediante un diálogo a fondo entre médico y paciente.

Los estudios de prevención primarios y secundarios revisados en este capítulo han indicado de manera convincente que la administración de estrógenos a mujeres con aterosclerosis se asocia a un mayor riesgo de trombosis arterial. El mecanismo, tal como se revisa en el capítulo 17, se supone que es la creación de un entorno protrombótico mediante la estimulación de la actividad de enzimas metaloproteinasas en placas ateroscleróticas inestables. Este efecto aumenta con la producción de 27-hidroxicolesterol en los puntos ateroscleróticos, un metabolito del colesterol que inhibe de manera competitiva las acciones favorables del estrógeno en los vasos sanguíneos. Se sabe que el tratamiento con estatinas estabiliza las placas ateroscleróticas rápidamente, en un período de 3 meses. Aunque no hay estudios que corroboren esta recomendación, parece razonable considerar la posibilidad de iniciar un tratamiento con estatinas durante varios meses antes de empezar un tratamiento con estrógenos en mujeres de mayor edad.

Las mujeres de edad avanzada con carencia de estrógenos durante muchos años a menudo presentan efectos secundarios cuando se empiezan a aplicar dosis habituales de estas hormonas. La mastalgia puede ser especialmente molesta. A causa de estos efectos secundarios y de la experiencia en la WHI con su población geriátrica, es mejor empezar con dosis menores en las mujeres de edad avanzada, por ejemplo, los productos orales en la mitad de las dosis habituales (0,3 mg de estrógenos conjugados o 0,5 mg de estradiol) o un producto transdérmico que libere cantidades relativamente escasas de estrógenos. Se recomienda alcanzar las dosis habituales si la respuesta de la densidad ósea no es satisfactoria.

Volver al principio

¿Puede producir el régimen de alimentación variaciones en las concentraciones sistémicas de estrógenos?

Los estrógenos orales experimentan un amplio metabolismo de primer paso, tanto en el tracto gastrointestinal como en el hígado. Este metabolismo consiste principalmente en sulfatación e hidroxilación. El sistema del citocromo P450 cataliza la hidroxilación de los estrógenos, y los antioxidantes pueden inhibir esta acción. Los flavonoides (p. ej., naringenina y quercetina) se encuentran en concentraciones elevadas en las frutas y las verduras, y el zumo de pomelo inhibe el metabolismo de los estrógenos, provocando un incremento de la biodisponibilidad que es compatible con una inhibición de la hidroxilación^{1287,1288}. Esto plantea la posibilidad de que las interacciones con alimentos tengan un efecto clínico. Hay una gran variabilidad intra e interindividual en la farmacocinética de los estrógenos exógenos. Es posible que esta variabilidad refleje en parte los hábitos alimentarios de las personas y no un metabolismo intrínseco. Dada esta posibilidad, parece prudente recomendar que las pacientes reciban el tratamiento hormonal posmenopáusico oral antes de acostarse por la noche. Esto reduciría al mínimo cualquier efecto de la dieta en las concentraciones sanguíneas de esteroides.

No se demostró un efecto del consumo de alcohol por mujeres premenopáusicas en las concentraciones circulantes de estrona, estradiol, sulfato de deshidroepiandrosterona o globulina fijadora de las hormonas sexuales en un estudio transversal en el que se evaluó el consumo de alcohol mediante un cuestionario¹²⁸⁹. Sin embargo, cuando el alcohol se administra en condiciones experimentales, las concentraciones circulantes de estrógenos aumentan hasta un valor alto^{1290,1291}. Y en un estudio de cohortes prospectivo de mujeres premenopáusicas italianas, se observó una relación entre mayores concentraciones de estradiol y aumento del consumo de alcohol durante un período de 1 año¹²⁹².

Volver al principio

Enfoque clínico del tratamiento hormonal posmenopáusico

Esperamos haberle convencido de que la menopausia es un acontecimiento normal en la vida, no una enfermedad, y que el tratamiento hormonal posmenopáusico a largo plazo es un tratamiento farmacológico para obtener efectos beneficiosos preventivos en la salud. Esto lo hemos aprendido de las mujeres que han revelado lo que creen y lo que saben en los estudios longitudinales de las dos últimas décadas. El hecho de intentar convencer a una mujer de que padece una enfermedad, cuando ella no lo cree así, tendrá un efecto negativo en la

relación entre médico y paciente. Además, pensamos que nuestro planteamiento favorece una toma de decisiones más deliberadas y más sólidas, que se acaba traduciendo en mejores tasas del cumplimiento del tratamiento. El tratamiento hormonal posmenopáusico es una opción que debe ofrecerse a la mayoría de las mujeres que deseen tener un envejecimiento satisfactorio, pero la actitud y las creencias del médico tienen una influencia importante en las decisiones de las pacientes. En la misma medida que resulta beneficioso el tratamiento hormonal, debemos hacer hincapié también en la gran mejoría de la salud que se obtiene con modificaciones de los hábitos de vida, como dejar de fumar, hacer ejercicio con regularidad y controlar el peso corporal.

Es tarea del epidemiólogo sacar conclusiones del estudio basadas en los datos del mismo. Es obligación del médico decidir si las conclusiones del epidemiólogo tienen significado clínico. Un epidemiólogo, por ejemplo, puede concluir que el estrógeno reduce la calcificación de las arterias coronarias, y señalar que un estudio aleatorizado no ha demostrado que tal reducción disminuya el riesgo de cardiopatía coronaria. Pero es apropiado para un médico, sabiendo la relación entre la calcificación de las arterias coronarias y la cardiopatía coronaria, concluir que la reducción de la calcificación coronaria por parte del estrógeno se traducirá en menos cardiopatía coronaria. Los criterios médicos necesitan algo más que los datos absolutos de los estudios aleatorizados, y con frecuencia los criterios médicos no pueden permitirse el lujo de posponer decisiones clínicamente significativas hasta que los datos sean concluyentes.

Los resultados de la WHI no constituyen un impedimento para el tratamiento hormonal posmenopáusico a largo plazo. Continúa habiendo buenos motivos para pensar que existen efectos beneficiosos relacionados con el tratamiento, como la mejoría de la calidad de vida más allá del alivio de los sofocos, la máxima protección contra las fracturas osteoporóticas, la reducción de los carcinomas colorrectales, el mantenimiento de la turgencia y la elasticidad de la piel, y la posibilidad de prevención primaria de la enfermedad coronaria y de la enfermedad de Alzheimer. Evidentemente, esto no debe restar esfuerzos en la aplicación de tratamientos probados (p. ej., estatinas) ni en la insistencia en modificaciones beneficiosas de los hábitos de vida. Y lo que es más importante, hay un mensaje importante que compartir con colegas y pacientes: en contra de la publicidad inicial, ahora está claro que los resultados del estudio de la Women's Health Initiative coinciden con 30 años de investigaciones.

La WHI coincide con 30 años de investigaciones

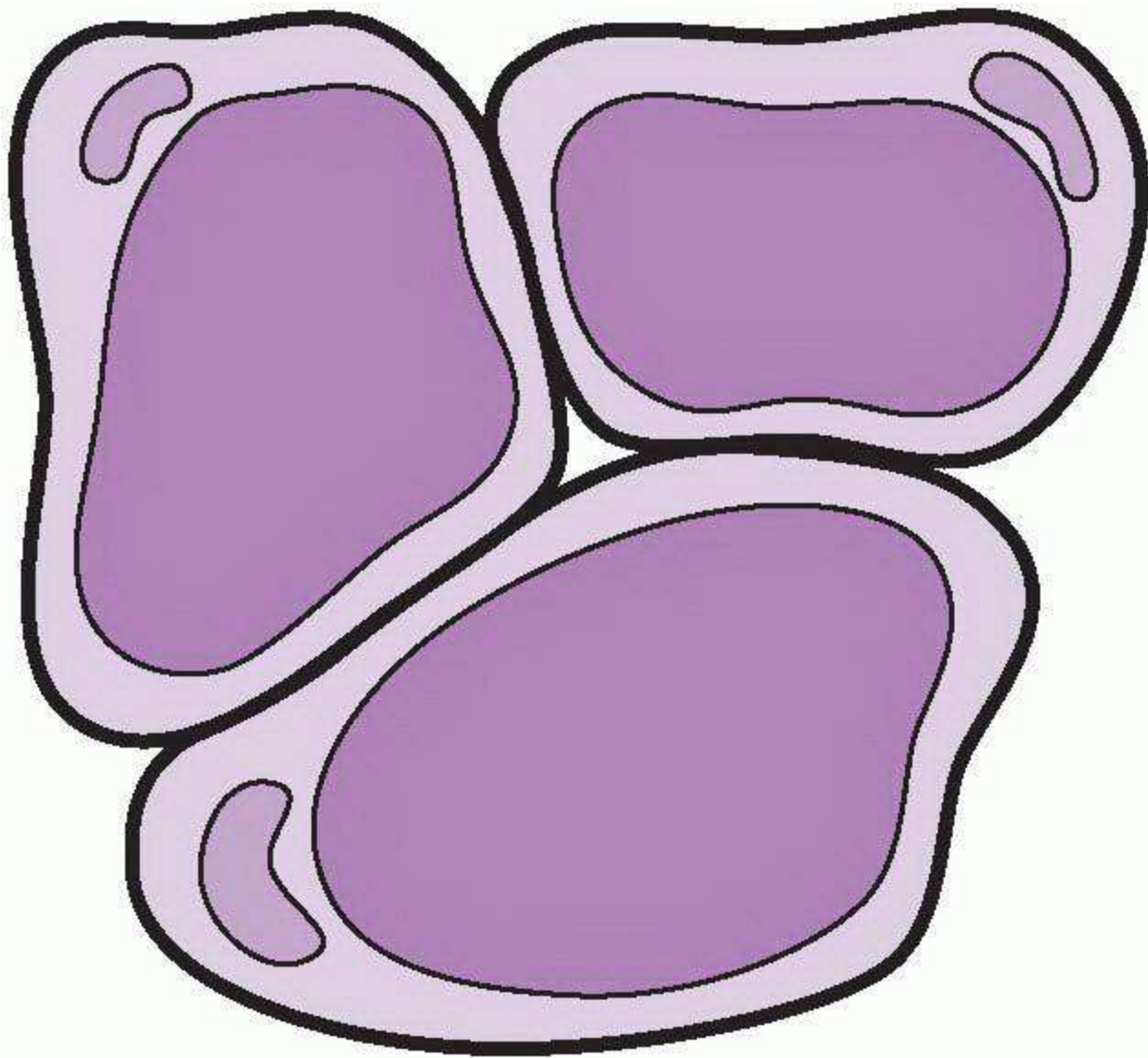
- Cardiopatía coronaria: protección en mujeres posmenopáusicas jóvenes.
- Ictus: ausencia de aumento en mujeres sanas posmenopáusicas.
- Tromboembolia venosa: duplicación en los primeros años del tratamiento, concentrado en las mujeres con riesgo.
- Cáncer: aumento ligero del riesgo de cáncer de mama o un efecto sobre los tumores preexistentes; reducción del cáncer colorrectal.
- Osteoporosis: reducción de las fracturas.
- Diabetes mellitus: reducción de la diabetes de nueva aparición.

Un tema ha surgido a partir de la confusión epidemiológica en los últimos años: hace falta tejido sano para posibilitar una respuesta eficaz a los estrógenos y el mantenimiento de la salud. Datos experimentales de monjes y mujeres indican que, a medida que la aterosclerosis afecta a las células endoteliales y el proceso patológico de la enfermedad de Alzheimer afecta a las neuronas, disminuyen las respuestas beneficiosas a los estrógenos^{802,803,1207}. Por lo tanto, para obtener un máximo beneficio puede que haya que iniciar pronto el tratamiento, cerca del momento de la menopausia.

El método más eficaz y apropiado para ayudar en la toma de decisiones es identificar los objetivos específicos de cada paciente: *deje que su paciente sea su guía*. Una vez que se identifican los objetivos individuales, pueden revisarse las múltiples opciones de tratamiento. La salud posmenopáusica y el tratamiento hormonal están recibiendo una enorme atención e investigación; por consiguiente, la toma de decisiones debe ser un acontecimiento al menos anual, que incorpore los nuevos conocimientos a medida que aparezcan. Con este planteamiento, los términos «corto plazo» y «largo plazo» y la imposición de límites de tiempo para el tratamiento dejan de tener importancia. El médico y la paciente en conjunto formulan un juicio clínico dirigido apropiadamente a cumplir los objetivos de la paciente. ***El principio directriz es: la dosis correcta durante el tiempo apropiado de acuerdo con las necesidades de la paciente.***

Todas las referencias están disponibles en: <http://www.lwwes.com/fritzandsperoff>

Volver al principio



Herramientas de imágenes

Dado que prácticamente un tercio de los adultos norteamericanos es obeso, la lucha ingrata contra la obesidad es demasiado frecuente, no sólo con nuestros pacientes, sino también con nosotros mismos. En el año 2008, entre las mujeres estadounidenses con sobrepeso u obesidad se constataba un porcentaje tan increíble como del 64,1 % (el 28,6 % con sobrepeso y el 35,5 % obesas)^{1,2}. Lamentablemente, durante más de 100 años la incidencia de obesidad ha ido en aumento en Estados Unidos y Europa, reflejo de una sociedad próspera con una vida cada vez más sedentaria junto con la ingesta de alimentos muy calóricos, aunque la mayor parte del aumento ha sido reciente, con un inicio en 1980³⁻⁶. Aproximadamente el 59 % de los adultos estadounidenses no realiza ninguna actividad física enérgica durante el tiempo libre¹. Este cambio en el estilo de vida ha producido una incidencia elevada de obesidad con una trayectoria similar en adultos y niños; en el 2008 casi el 17 % de los niños y adolescentes en edad escolar presentaban obesidad y el 32 % sobrepeso^{7,8}. La única buena noticia es que la incidencia de obesidad en Estados Unidos no ha cambiado desde 2003-2004; la tendencia ascendente se ha detenido².

La falta de éxito a la hora de tratar la obesidad no obedece a la ignorancia de las consecuencias de la obesidad; existe una relación clara y bien conocida entre mortalidad y peso¹. La mortalidad por diabetes mellitus, por ejemplo, es unas cuatro veces mayor en las diabéticas obesas que en las que controlan el peso. La mortalidad por apendicitis es el doble, supuestamente por complicaciones anestésicas y quirúrgicas. Incluso la tasa de accidentes es mayor, quizá porque las personas obesas son torpes o porque se obstruye su visión del terreno o el suelo. El aumento de la mortalidad no se limita a la obesidad; todas las personas con sobrepeso corren un mayor riesgo de fallecer⁹. El Nurses' Health Study calculó que el 23 % de todas las defunciones de mujeres de mediana edad no fumadoras eran atribuibles al sobrepeso¹⁰.

La incidencia de hipertensión arterial, cardiopatía, diabetes mellitus de tipo 2, síndrome metabólico, gota, colecistopatías, apnea obstructiva del sueño, artrosis y todas las neoplasias más prevalentes, entre ellas el cáncer colorrectal, el de endometrio y el de mama posmenopáusico, es elevada en las personas con sobrepeso^{1,11-13}. El hecho de tener sobrepeso en la adolescencia es un factor predictivo incluso más potente de efectos cardiovasculares adversos sobre la salud que su presencia en la edad adulta¹⁴.

La prevalencia cada vez mayor de obesidad y sus consecuencias amenaza ahora con sustituir al tabaquismo como primera causa de mortalidad evitable. Cabe esperar que una mujer de 40 años no fumadora pierda 3,3 años de vida en caso de sobrepeso (no obesidad, sólo sobrepeso)¹⁵. En caso de obesidad, la pérdida es de 7,1 años y, si se añade el tabaquismo, alcanza 13,3 años. Salvo que tenga lugar un cambio importante, se calcula que el aumento en la esperanza de vida observado en Estados Unidos a lo largo de las últimas décadas sufrirá un descenso sustancial, que contrarrestará la influencia positiva de la disminución del tabaquismo¹⁶.

Cuando también se tienen en cuenta los problemas personales y sociales con los que se enfrentan las personas obesas, no resulta sorprendente que un médico sin un problema de peso no pueda comprender por qué los obesos siguen teniendo sobrepeso. La frecuencia con que un médico se encuentra con un paciente obeso cuyo peso no disminuye a pesar de la observancia jurada de una dieta hipocalórica plantea la cuestión de si existe algo diferente desde el punto de vista fisiológico acerca de ese paciente. ¿Se debe el problema a la falta de disciplina y engaños sobre el régimen alimentario o se relaciona también con un factor fisiopatológico? ¿Es inusual la fisiología de las personas obesas o se trata simplemente de «glotones»? ***Los estudios modernos sobre la obesidad indican firmemente que es un problema multifactorial y que la falta de fuerza de voluntad y la pereza no son las sencillas respuestas.***

Definición de obesidad

La obesidad consiste en un almacenamiento excesivo de triglicéridos en las células adiposas. Existe una diferencia entre obesidad y sobrepeso¹⁷. La obesidad es un exceso de grasa corporal. El sobrepeso es un peso corporal, que incluye el músculo, el hueso, la grasa y el agua del cuerpo, que excede el peso estandarizado o ideal. Se piensa que el peso ideal para cualquier adulto se corresponde con su peso ideal entre los 20 y 30 años de edad. Las fórmulas siguientes ofrecen el peso ideal en kilogramos:

Mujeres: $45,5 + [3 \times (\text{talla en cm} - 150) : 4]$

Hombres: $50 + [3 \times (\text{talla en cm} - 150) : 4]$

En un peso próximo al ideal, es posible que las personas tengan sobrepeso, pero no un exceso de grasa. Esto es especialmente aplicable a las personas que practican ejercicio con regularidad. Por consiguiente, el cálculo de la grasa corporal es más valioso que la medición de la talla y el peso.

El método más exacto para determinar la grasa corporal consiste en medir la densidad del organismo mediante una medición subacuática (hidrodensitometría). Sin duda alguna, no resulta práctico medir la densidad sumergiendo a las personas en agua en el consultorio; por consiguiente, se han hecho populares las mediciones de pliegues cutáneos con calibradores como un índice de la grasa corporal, o pueden utilizarse técnicas de imagen costosas. Estos últimos métodos no son necesarios para la práctica clínica. Resulta bastante más sencillo utilizar el nomograma de índice de masa corporal (IMC), un método que corresponde íntimamente con las determinaciones densitométricas¹⁸.

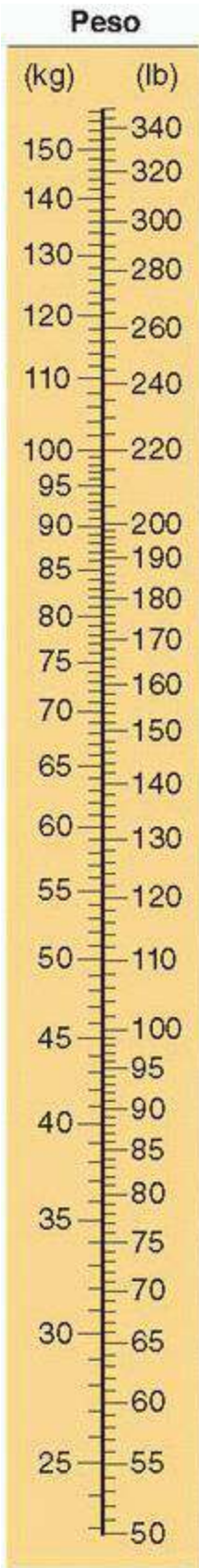
El IMC (índice de Quetelet) es el cociente del peso dividido por la talla al cuadrado (en unidades métricas):

$$\text{IMC} = \text{kilogramos/metros}^2$$

Para utilizar el nomograma de IMC, se lee la escala central trazando una línea recta entre la talla y el peso corporal. Un IMC de 25 o más justifica el tratamiento. El sobrepeso se define como un IMC de 25 o más (64,1 % de las mujeres estadounidenses en 2008). La obesidad se define como un IMC de 30 o más (35,5 % de las mujeres estadounidenses en 2008). Un IMC «bueno» para la mayoría de las personas de mediana edad se encuentra en el intervalo de 20 a 24¹⁹. La mortalidad es mínima, aunque siguió siendo mayor con un IMC de alrededor de 22 y más baja en las mujeres de mediana edad con un IMC inferior a 19^{10,20}. Un IMC en el intervalo de sobrepeso u obesidad predice un mayor riesgo de muerte prematura, con independencia de la edad del paciente.

Sobrepeso: IMC = 25-29,9

Obesidad: IMC = 30 o más



Índice de masa



Obeso

Sobrepeso

Sano

Obeso

Sobrepeso

Sano



Herramientas de imágenes

Una persona es obesa cuando la cantidad de tejido adiposo es suficientemente alta (20 % o más respecto al peso ideal) para alterar de forma perjudicial las funciones bioquímicas y fisiológicas y acortar la esperanza de vida. La obesidad se asocia a cuatro factores de riesgo importantes de aterosclerosis: hipertensión arterial, diabetes, hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia. Las personas con sobrepeso presentan una mayor prevalencia de hipertensión arterial en todas las edades y el riesgo de desarrollar hipertensión arterial guarda relación con la cantidad de aumento de peso después de los 25 años de edad. La combinación de ambas (hipertensión arterial y obesidad) incrementa el riesgo de cardiopatía, enfermedad cerebrovascular y muerte. El Nurses' Health Study documentó una relación continua entre el IMC y la enfermedad cardiovascular, la diabetes y el cáncer^{10,21,22}. En otras palabras, incluso un ligero incremento del

peso adulto, aun en un intervalo no considerado como sobrepeso, aumenta el riesgo de enfermedades cardiovasculares y metabólicas. Sin embargo, con cualquier valor de IMC, la presencia de un aumento del tejido graso abdominal, factores de riesgo metabólicos o antecedentes familiares intensos de diabetes, hipertensión arterial y cardiopatía incrementa el riesgo para una buena salud.

Está bien documentado que las mujeres tienen una mayor prevalencia de obesidad que los hombres. Un motivo puede ser el hecho de que las mujeres presentan un metabolismo más bajo que los hombres, aun cuando se ajusta respecto a las diferencias de composición corporal y grado de actividad²³. Otra razón de que un mayor número de mujeres engorden con la edad es la desaparición posmenopáusica del incremento del metabolismo que se asocia a la fase lútea del ciclo menstrual. La diferencia entre hombres y mujeres es incluso mayor a edades más avanzadas.

Lamentablemente, el metabolismo basal disminuye con la edad^{24,25}. Después de los 18 años, el metabolismo en reposo se reduce cerca de un 2 % por década. El descenso relacionado con la edad del metabolismo basal no se observa en las mujeres que siguen un programa regular de ejercicios de resistencia²⁶. Una persona de 30 años aumentará de peso de forma inevitable si no se modifica el aporte calórico o el grado de ejercicio con el transcurso de los años. La extensión en la mediana edad es un fenómeno tanto biológico como psicosociológico. Por consiguiente, es importante que nuestros pacientes y nosotros mismos conozcamos el tejido adiposo y el problema de la obesidad.

Volver al principio

Fisiología del tejido adiposo

El tejido adiposo desempeña tres funciones fundamentales:

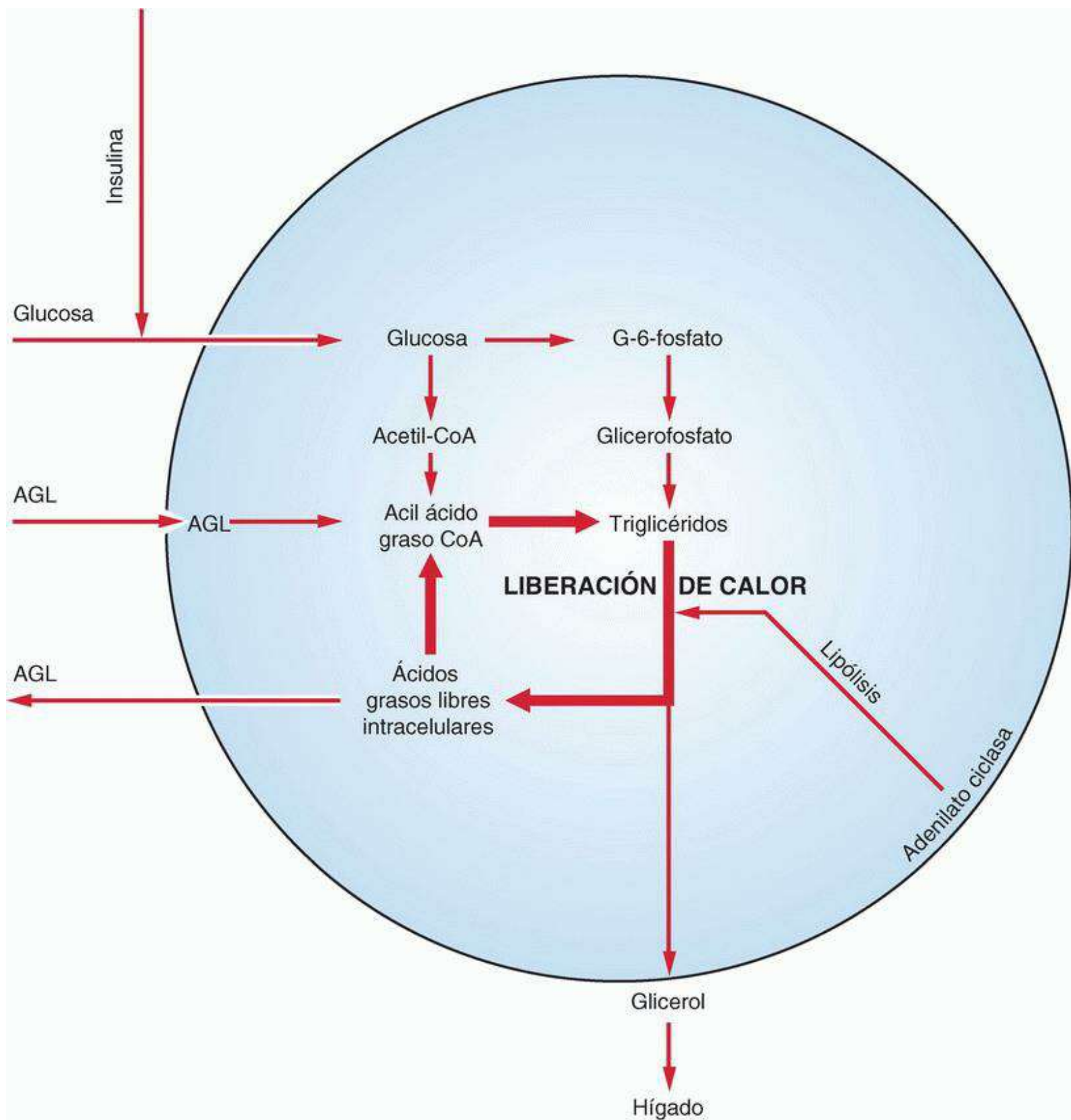
1. El tejido adiposo es un depósito de energía.
2. La grasa actúa como un amortiguador de los traumatismos.
3. El tejido adiposo desempeña una función en la regulación del calor corporal.

Cada célula del tejido adiposo puede considerarse un paquete de triglicéridos, la forma más concentrada de energía almacenada. Se obtienen 8 calorías por cada gramo de triglicéridos en comparación con 1 caloría por cada gramo de glucógeno. El depósito total de hidratos de carbono tisulares y líquidos en los adultos (unas 300 calorías) resulta insuficiente para satisfacer las demandas entre comidas. El almacenamiento de energía en el tejido graso permite hacer otras cosas además de comer. Por consiguiente, nuestro equilibrio energético es esencialmente equivalente a nuestro equilibrio graso. Por tanto, la obesidad es consecuencia del desequilibrio graso inherente a las dietas hipercalóricas.

En el mecanismo de movilización de la energía a partir del tejido graso intervienen diversas enzimas y sustancias neurohormonales. Tras la ingestión de grasa y su degradación por las lipasas gástricas y pancreáticas, la absorción de triglicéridos de cadena larga y ácidos grasos libres tiene lugar en el intestino delgado. Los quilomicrones (partículas microscópicas de grasa) transferidos a través de los vasos linfáticos hacia la circulación venosa sistémica se eliminan en condiciones normales por las células del parénquima hepático, en las que se libera una nueva lipoproteína a la circulación. Cuando esta lipoproteína se expone al tejido adiposo, se produce lipólisis a través de la acción de la lipoproteína lipasa, una enzima procedente de los propios adipocitos. Los ácidos grasos que se liberan a continuación entran en los adipocitos, donde se esterifican de nuevo con glicerofosfato en triglicéridos. Dado que el alcohol desvía la grasa desde la oxidación al almacenamiento, el peso corporal guarda una correlación directa con el grado de consumo alcohólico²⁷.

La glucosa tiene tres funciones importantes:

1. Aporta átomos de carbono en forma de acetyl-coenzima A (acetyl-CoA).
2. Aporta hidrógeno para los pasos de reducción.
3. Es la principal fuente de glicerofosfato.



Herramientas de imágenes

La producción y disponibilidad de glicerofosfato (necesario para la reesterificación de ácidos grasos y su almacenamiento como triglicéridos) se consideran limitantes de la velocidad de la lipogénesis, y este proceso depende de la presencia de glucosa.

Tras la esterificación, la lipólisis posterior provoca la liberación de ácidos grasos y glicerol. En el ciclo de lipólisis y reesterificación se libera energía en forma de calor. Existe un nivel variable bajo de lipólisis de manera continua; su función básica consiste en aportar calor corporal.

Los principales productos metabólicos que se generan a partir del tejido graso son los ácidos grasos libres circulantes. Su disponibilidad se encuentra controlada por las células del tejido adiposo. Cuando el suministro de hidratos de carbono es escaso, puede liberarse una gran

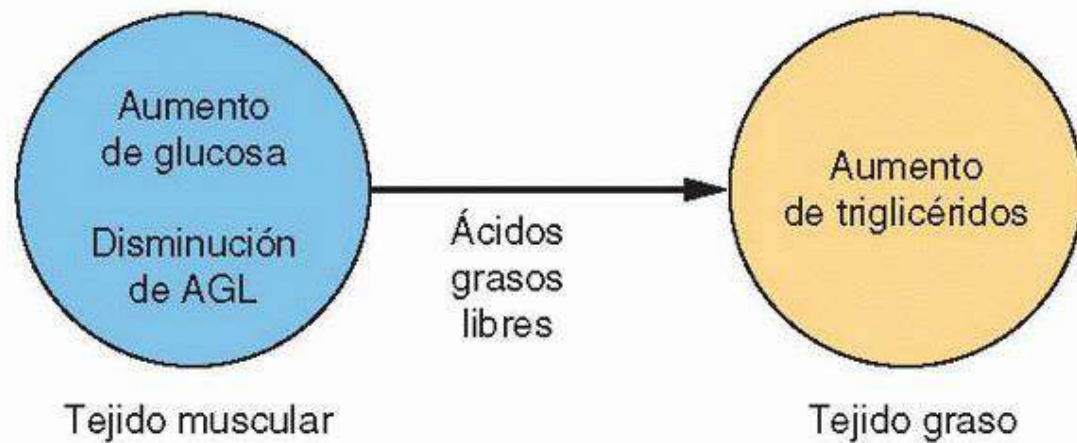
cantidad de ácidos grasos libres. Los ácidos grasos libres de la circulación periférica proceden prácticamente en su totalidad de los triglicéridos endógenos que son objeto de una hidrólisis rápida para aportar ácidos grasos libres y glicerol. El glicerol se devuelve al hígado para la nueva síntesis de glucógeno.

La liberación de ácidos grasos libres a partir del tejido adiposo se estimula por el ejercicio físico, el ayuno, la exposición al frío, la tensión nerviosa y la ansiedad. La liberación de ácidos grasos por lipólisis varía de una localización anatómica a otra. La grasa del epiplón, mesentérica y subcutánea es más lábil y se moviliza con más facilidad que la de otros orígenes. Las regiones a partir de las que no se moviliza energía con facilidad son la grasa retrobulbar y perirrenal, en la que el tejido tiene una función estructural.

La lipasa del tejido adiposo es sensible a la estimulación por la adrenalina y la noradrenalina. Otras hormonas que activan la lipasa son: corticotropina (ACTH), tirotropina (TSH), somatotropina, tiroxina (T_4), 3,5,3'-triyodotironina (T_3), cortisol, glucagón, así como vasopresina y lactógeno placentario humano (LPh).

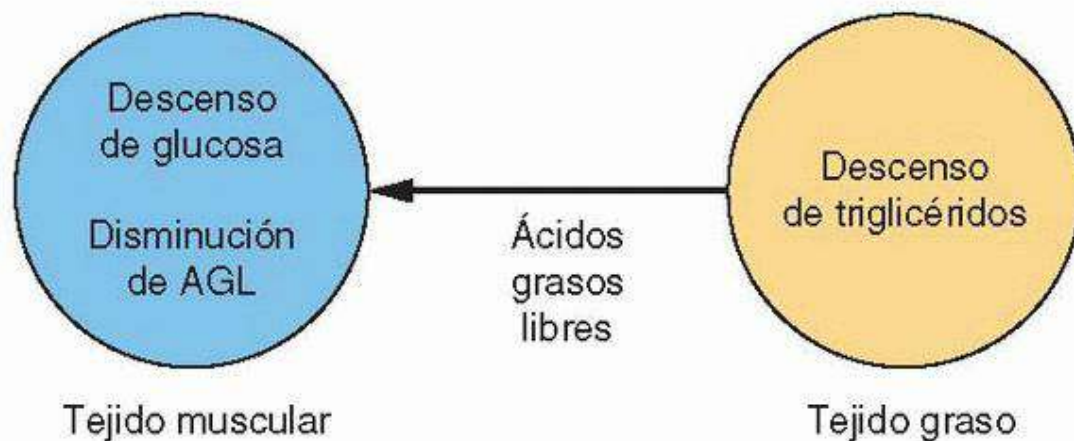
La actividad enzimática de la lipasa se inhibe por la insulina, que parece encontrarse sólo como principal antagonista fisiológico del espectro de sustancias estimuladoras. Cuando la glucosa y la insulina son abundantes, el transporte de glucosa a los adipocitos es elevado y la producción de glicerofosfato aumenta para esterificar ácidos grasos.

Glucosa abundante



Glucosa abundante
Herramientas de imágenes

Reducción de glucosa



Reducción de glucosa
Herramientas de imágenes

La composición de hidratos de carbono y grasas del aporte energético cambia constantemente, en función de las tensiones y demandas. Dado que el sistema nervioso central y algunos otros tejidos sólo pueden utilizar glucosa como fuente de energía, resulta esencial un mecanismo homeostático para conservar los hidratos de carbono. Cuando la glucosa es abundante y se obtiene con facilidad, se utiliza en el tejido adiposo para producir glicerofosfato a fin de inmovilizar los ácidos grasos en forma de triglicéridos. La concentración circulante de ácidos grasos libres en el músculo, por consiguiente, es baja y se utiliza glucosa en todos los tejidos.

Cuando los hidratos de carbono son escasos, disminuye la cantidad de glucosa que llega a los adipocitos y se reduce la producción de glicerofosfato. El adipocito libera ácidos grasos y sus concentraciones circulantes se elevan hasta un punto en que se inhibe la glucólisis. Por tanto, se ahorran los hidratos de carbono en los tejidos capaces de utilizar sustratos lipídicos. Si la elevación de ácidos grasos es

suficientemente alta, el hígado se inunda de acetil-CoA. Ésta se convierte en cuerpos cetónicos y aparece cetosis clínica.

En términos más sencillos, cuando una persona come, se consigue glucosa, se secreta insulina y se almacena grasa. En caso de ayuno, se reduce la concentración de glucosa, disminuye la secreción de insulina y se moviliza la grasa.

Cuando sólo se consumen comidas copiosas únicas, el organismo aprende a convertir los hidratos de carbono en grasa con gran rapidez. Los estudios epidemiológicos de escolares han constatado una relación positiva entre un menor número de comidas y una mayor tendencia a la obesidad²⁸. Una persona que no come en todo el día y se «atiborra» por la noche está provocando un aumento de grasa.

Volver al principio

Obesidad clínica

Leptina y gen *Ob* (gen *LEP* en los seres humanos)

La localización hipotalámica del centro del apetito se confirmó en 1940 mediante la demostración de que las lesiones bilaterales del núcleo ventromedial provocan obesidad experimental en las ratas. Estas lesiones producen hiperfagia y una disminución de la actividad física. Curiosamente, este modelo es semejante al observado en los seres humanos: la presión para comer se refuerza por el deseo de estar inactivo desde el punto de vista físico. Se creía que el núcleo ventromedial representa un centro integrador de la información sobre el apetito y el hambre. Se creía que la destrucción del núcleo ventromedial provocaba una pérdida de las señales de saciedad, con aparición de hiperfagia. Sin embargo, la alimentación en exceso y la obesidad no se deben a la lesión del núcleo ventromedial, sino más bien a la destrucción del fascículo noradrenérgico ventral próximo²⁹. Las terminales noradrenérgicas hipotalámicas proceden de las fibras largas que ascienden desde los cuerpos celulares del prosencéfalo. Las lesiones del núcleo ventromedial provocadas por corrientes de radiofrecuencia no causan obesidad. Estas lesiones sólo originan alimentación excesiva y obesidad cuando se extienden más allá del núcleo ventromedial. La destrucción selectiva del fascículo noradrenérgico ventral causa hiperfagia. Una hiperfagia de inicio súbito puede deberse a una lesión hipotalámica. Entre las posibles etiologías figuran tumores, traumatismos, procesos inflamatorios y aneurismas.

Las señales que llegan a estos centros del sistema nervioso central (SNC) se originan en los tejidos periféricos. Los opioides, la sustancia P y la colecistocinina intervienen en la mediación del sentido del gusto, el «portero» de la alimentación, mientras que los péptidos liberados por el estómago y el intestino actúan como señales de saciedad³⁰. Además, los centros del SNC están regulados por neuropéptidos liberados localmente. Los neuropéptidos que inhiben el apetito son la corticoliberina (CRH), la neurotensina, la oxitocina y ciclo (HisPro), un péptido derivado por proteólisis de la tiroliberina^{31,32}. El control del consumo de alimentos y el gasto energético es muy complejo, y ninguna sustancia ni sistema actúa de forma aislada.

El término *leptina* deriva de la palabra griega «leptos», que significa delgado. ***La leptina es un péptido de 167 aminoácidos que se secreta en el tejido adiposo, circula en la sangre unido a una familia de proteínas y actúa sobre las neuronas del SNC que regulan la conducta alimentaria y el equilibrio energético.*** Los estudios realizados en ratas en la década de 1950 indicaron la existencia de una hormona en el tejido adiposo que regulaba el peso corporal a través de una interacción con el hipotálamo^{33,34}. No obstante, el gen *Ob*, responsable de la obesidad en el ratón, no se identificó hasta 1994³⁵. En el ser humano, este gen se conoce como gen *LEP*.

Mutaciones monogénicas *Producto génico* *Cromosoma de roedor* *Cromosoma humano*

Ratones: ob/ob	Leptina	6	7
db/db	Receptor de leptina	4	1
fat/fat	Carboxipeptidasa E	8	11
tub/tub	Fosfodiesterasa	7	4

Ay/Ay	Proteína Agutí	2	20
Ratas: fa/fa	Receptor de leptina	5	1

Se conocen cuatro mutaciones génicas recesivas en los ratones y una dominante (Ay/Ay)³⁶. Los ratones fat/fat son obesos y se mantienen sensibles a la insulina; la mutación disminuye la carboxipeptidasa E, una enzima que interviene en la conversión de prohormonas a hormonas, por ejemplo, de proinsulina a insulina. Aún se desconoce la biología de tub.



Herramientas de imágenes

Los ratones ob/ob y db/db se describieron hace más de 30 años. La mutación ob/ob surgió de manera espontánea en la colonia de ratones del Jackson Laboratory en 1949. El ratón ob/ob es homocigótico para una mutación del gen *Ob* localizado en el cromosoma 6 y el db/db, descubierto en 1966, es homocigótico para una mutación del gen *Db* ubicado en el cromosoma 4^{36,37}. Estos ratones han sido el objeto de miles de publicaciones. El producto del gen *Ob* es la leptina y, en el ser humano, el gen *LEP* se localiza en el cromosoma 7q31.3. *Db* es el gen *diabetes*, y constituye el locus del gen del receptor de leptina en el ratón. Por tanto, el ratón ob/ob es obeso porque no produce leptina y el db lo es porque no puede responder a la leptina; sus concentraciones de leptina son muy altas (la mutación altera el receptor de leptina).

Receptor de leptina

El receptor de leptina pertenece a la familia de receptores de citocinas³⁷. Hay múltiples isoformas con por lo menos tres formas principales, una forma corta y una forma larga, OB-R_S y OB-R_L, además de una proteína circulante que consta del dominio extracelular. El dominio extracelular es muy grande, con 816 aminoácidos. El dominio intracelular de la forma corta contiene 34 aminoácidos y, el de la forma larga, unos 303 aminoácidos. La forma corta presenta muchas variaciones, mientras que la larga es el probable receptor señalizador. El único lugar en que se expresa la forma larga en mayor cantidad que la corta es el hipotálamo, en los núcleos arqueado, ventromedial, paraventricular y dorsomedial^{38,39}. La existencia de concentraciones elevadas de la forma corta del receptor de leptina en el plexo coroideo indica una función de transporte de esta forma desde la sangre al líquido cefalorraquídeo para difundir en el cerebro⁴⁰.

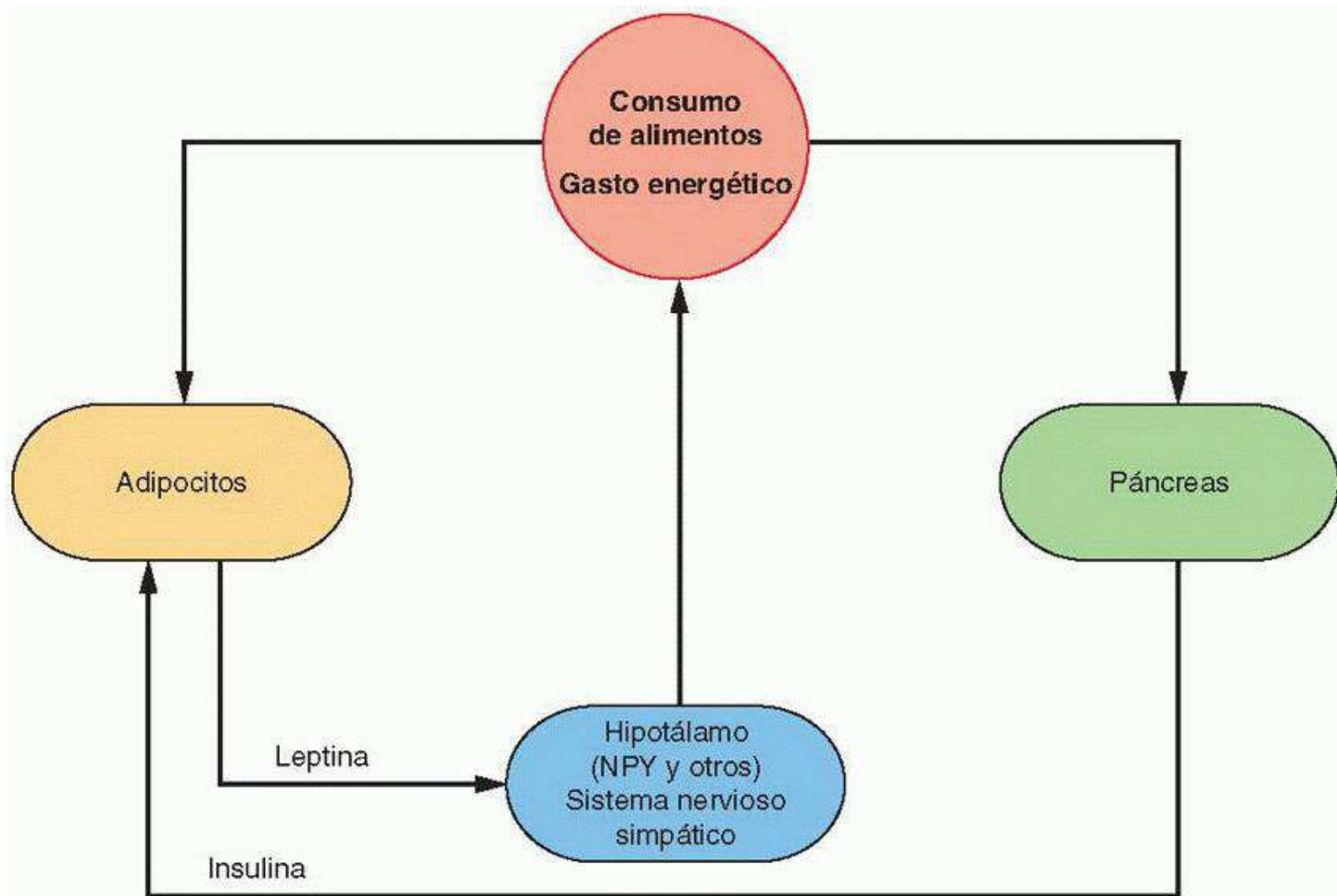
La familia de receptores de citocinas de clase I (a la que pertenece la forma larga) actúa mediante proteínas que fosforilan el receptor tras su unión y proteínas STAT que se activan tras ser fosforiladas y a continuación sufren una translocación al núcleo y estimulan la transcripción génica. El receptor de la forma larga actúa a través de proteínas STAT, aunque los animales con inactivaciones de genes específicos de proteínas STAT no son obesos, lo que señala la presencia de otras vías de señalización activadas por la leptina.

El gen *Db* codifica el receptor de leptina. La mutación *Db* convierte la forma larga en una forma corta inactiva, causante de la resistencia a la leptina y la obesidad. El ratón db/db presenta una única sustitución de nucleótido G por T en el interior del extremo carboxílico terminal no traducido del dominio intracelular corto del receptor ob. Esto origina un nuevo lugar de corte y empalme que provoca la inserción de un exón anormal en el ARN mensajero (ARNm) que codifica el dominio intracelular largo del receptor ob. Como resultado, el ARNm de la forma larga en los ratones db/db codifica una proteína en que se trunca la mayor parte del dominio intracelular para parecerse a la forma corta del receptor ob. La mutación fa/fa es una sustitución de glutamina por prolina en el dominio extracelular y, en comparación con el ratón db/db, la rata fa/fa responde a la leptina, pero sólo cuando está presente en el cerebro⁴¹.

Bucle de retroalimentación fisiológica

El gasto energético está constituido por el metabolismo basal, la producción de calor inducida por la alimentación y la temperatura, y la energía necesaria para la actividad física. La leptina provoca pérdida de peso en los ratones debido a una disminución del apetito y el consumo de alimentos y a un aumento de la producción de calor y la actividad⁴². La leptina colocada en el ventrículo lateral del cerebro

de roedor provoca este adelgazamiento, que se acompaña de un descenso de la expresión y secreción de un péptido hipotalámico, el neuropéptido Y (NPY). El NPY es un polipéptido de 36 aminoácidos que es un estimulador potente de la alimentación cuando se inyecta directamente en el cerebro de los roedores⁴³. El NPY tiene una tirosina en ambos extremos, de modo que la Y significa tirosina. El NPY estimula el consumo de alimentos, disminuye la producción de calor y aumenta la secreción de insulina y cortisol.



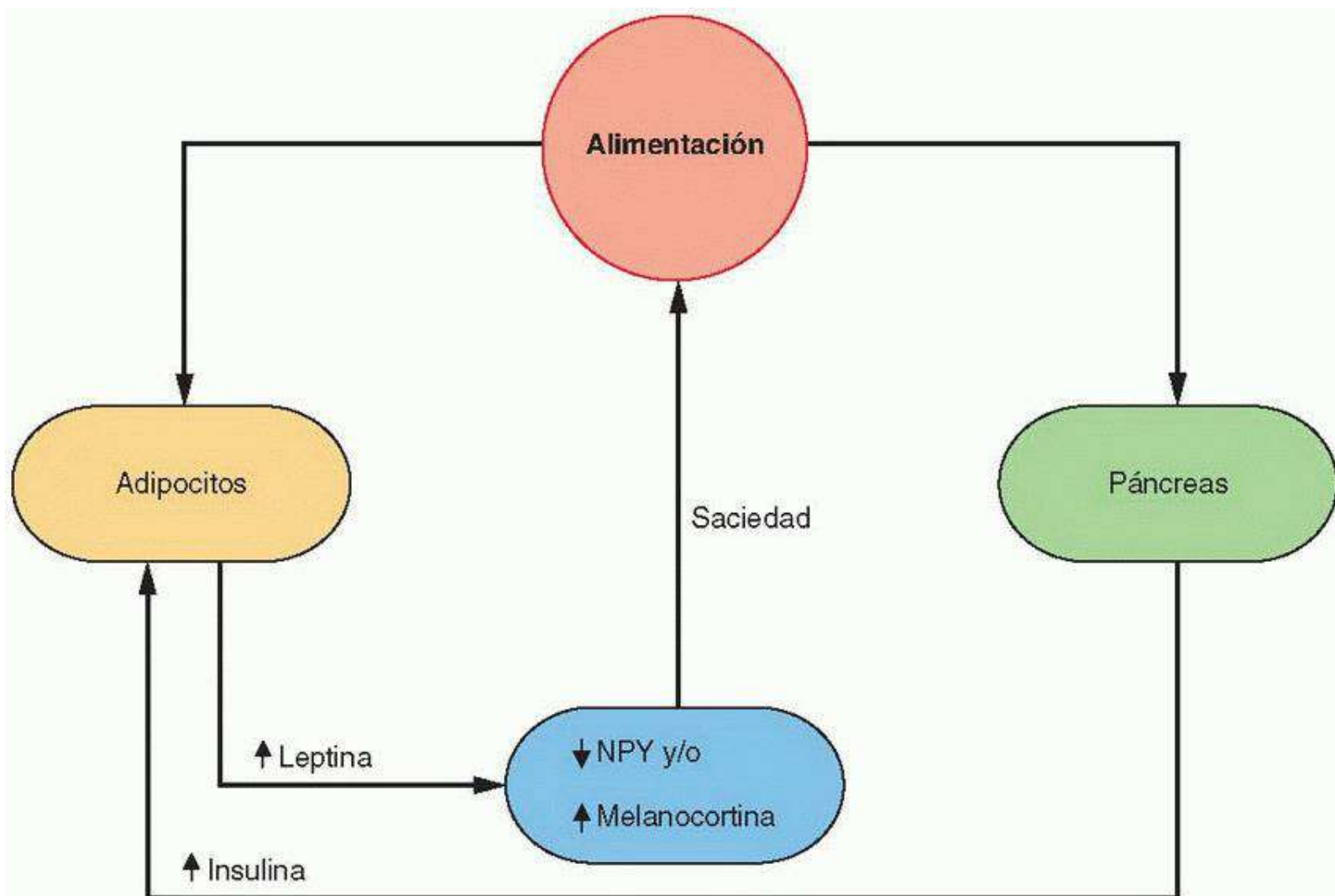
Herramientas de imágenes

En los roedores, la insulina aumenta la expresión del gen *Ob*, pero existe controversia en los seres humanos⁴². En estos últimos no se observa una elevación de leptina tras las comidas y la administración aguda de insulina no estimula un incremento de las concentraciones de leptina. No obstante, en los seres humanos se produce un incremento de la expresión del gen *LEP* con la estimulación crónica con insulina, una situación que sería semejante a la de una alimentación excesiva⁴⁴. Además, al menos un estudio ha revelado una elevación aguda de las concentraciones de leptina tras la inducción de hiperinsulinemia (aunque sólo en las mujeres, no en los hombres)⁴⁵. Es probable que la insulina sea al menos uno de los reguladores del gen *LEP* y su secreción de leptina. Por tanto, se trata de un bucle de retroalimentación fisiológico para mantener el peso y la energía.

El roedor *Ay/Ay* se torna obeso en etapas tardías de la vida. El gen *Aguti* codifica una proteína producida por los folículos pilosos. Esta proteína se une a un receptor de melanocortina en los melanocitos de la piel, con lo que evita la acción de la melanotropina. Las ratas *Aguti* presentan concentraciones elevadas de esta proteína y tienen un pelaje amarillo en lugar de negro. Se han identificado melanocortinas en el hipotálamo, que se producen en el núcleo arqueado. La unión de la melanocortina a su receptor cerebral influye en el apetito^{46,47}. Los ratones con inactivación del gen del receptor de melanocortina se tornan obesos y tienen una expresión elevada de NPY. Los roedores *Ay/Ay* sintetizan un exceso de proteína *Aguti*, lo que bloquea la acción de la melanocortina. Por tanto, otra vía que conduce a la obesidad podría ser la presencia de una cantidad demasiado escasa de melanocortina. La importancia de esta vía resulta evidente por la comunicación de mutaciones en el gen de la proopiomelanocortina (POMC) caracterizadas por deficiencias de melanotropina (MSH) y ACTH que originan sujetos con obesidad, insuficiencia suprarrenal y pigmentación roja del pelo⁴⁸. Estos resultados han culminado en el reconocimiento de que las mutaciones en el gen del receptor de melanocortina representan la causa más

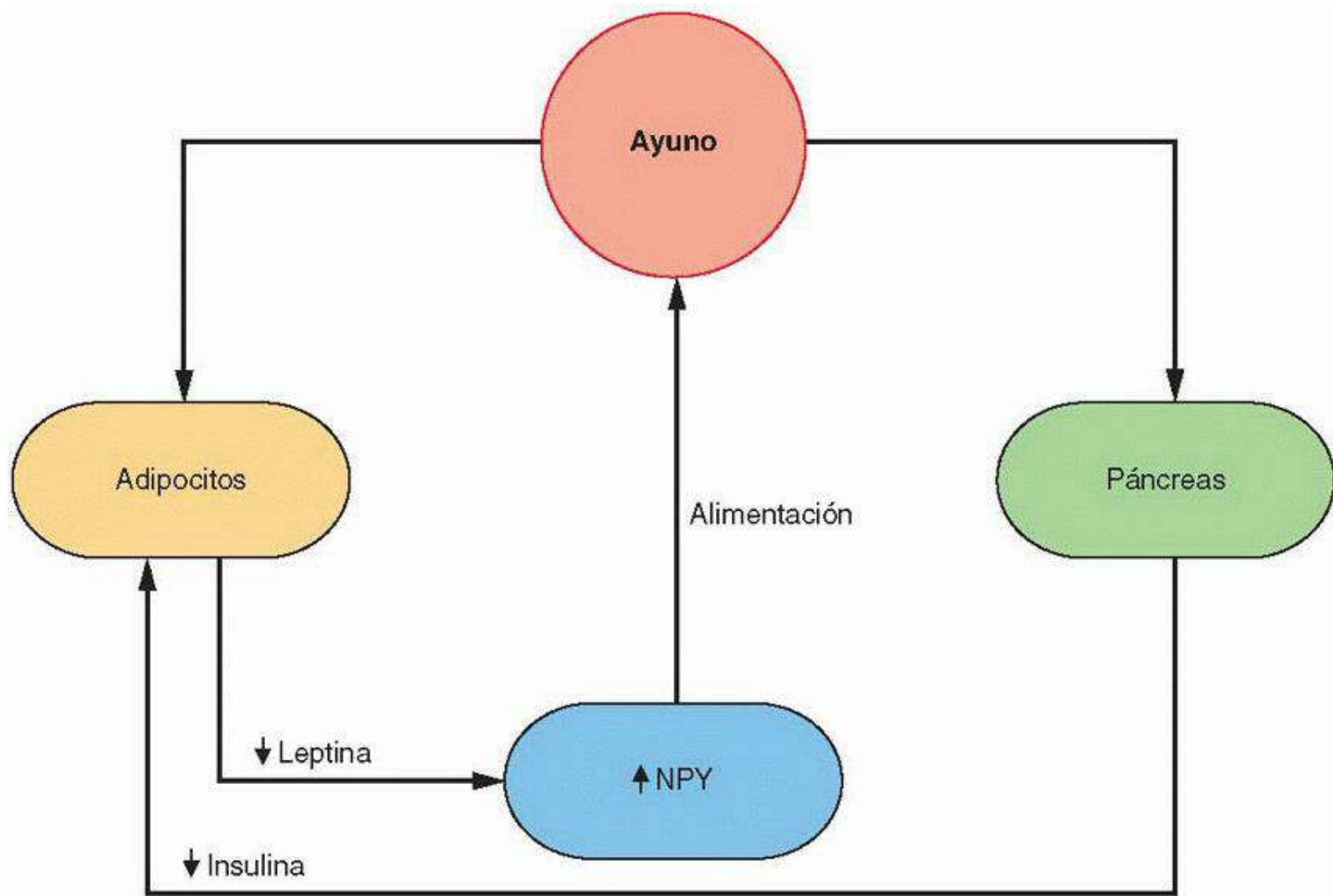
frecuente de obesidad humana familiar que puede atribuirse a un único gen⁴⁹.

El ayuno y el ejercicio disminuyen la secreción de leptina y aumentan la expresión del gen de NPY en el núcleo arqueado, seguido de la liberación de NPY por proyecciones neuronales en el núcleo paraventricular. Las neuronas que responden al NPY se originan en el núcleo arqueado y emiten proyecciones a los núcleos paraventricular y dorsomedial. El núcleo arqueado se encuentra ubicado por fuera de la barrera hematoencefálica (en el hipotálamo basal medial no existe esta barrera) y puede ser alcanzado por la leptina de la circulación. Las neuronas NPY estimulan la alimentación e inhiben la producción de calor al inhibir la actividad nerviosa simpática. En los ratones ob/ob sin leptina, las concentraciones de NPY son altas en el hipotálamo y el tratamiento con leptina disminuye el NPY y normaliza todo³⁸.



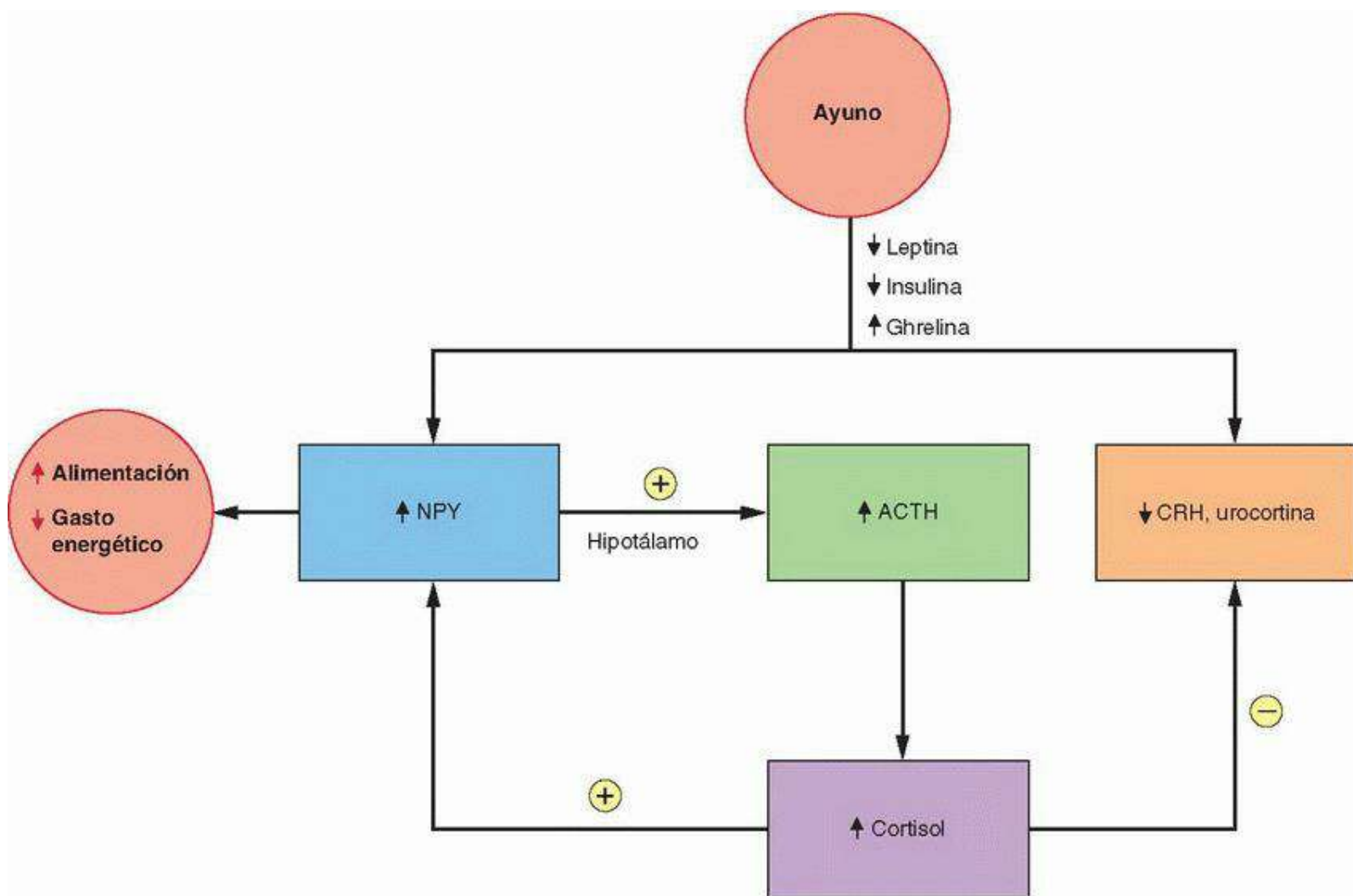
Herramientas de imágenes

En los roedores, la restricción calórica aumenta la expresión de NPY en el núcleo arqueado y la liberación de NPY en el núcleo paraventricular. La leptina y la insulina disminuyen durante el ayuno, lo que permite un incremento de la expresión del gen *NPY*. Dado que un aumento del metabolismo resulta inoportuno durante el ayuno, disminuye la CRH; no obstante, se produce un incremento de cortisol que es consecuencia de una señal hipotalámica inducida por el NPY, aún sin identificar. El ayuno disminuye la leptina más de lo previsto por la reducción del contenido graso, lo que indica la presencia de otros mecanismos de control⁵⁰.



Herramientas de imágenes

En los ratones normales, la leptina disminuye el NPY⁵¹. En la mayoría de los modelos animales, el contenido en NPY del hipotálamo es alto en caso de obesidad, y las infusiones cerebrales de NPY provocan obesidad y una mayor expresión del gen *Ob*⁵². Los ratones deficientes en NPY mantienen un peso normal y responden a la leptina, lo que indica que el NPY forma parte de un sistema redundante y no es un requisito absoluto⁵³.



Herramientas de imágenes

En el ser humano, el gen *Ob*, conocido como gen *LEP*, no parece presentar una regulación intensa⁵⁴. La alimentación aumenta las concentraciones de leptina, aunque con lentitud, y se relacionan con las de insulina^{55,56}. La insulina aporta retroalimentación negativa al cerebro de una manera semejante a la de leptina, lo que comprende un efecto sobre el NPY⁴³. La hiperfagia de la diabetes mellitus refleja una deficiencia en esta acción de la insulina. En las ratas *fa/fa* (obesas por una mutación en el receptor de leptina), la insulina no afecta a la expresión de NPY, lo que indica que la inhibición de NPY ejercida por la insulina se encuentra mediada a través del sistema de señalización de la leptina⁵⁷.

La CRH inhibe el consumo de alimentos y aumenta el gasto energético; por lo tanto, cabe suponer que el adelgazamiento disminuiría la CRH. Además, la leptina estimula la expresión del gen *CRH* (a través de NPY, POMC y la vía del receptor de melanocortina) y, por consiguiente, las concentraciones inferiores de leptina con el ayuno deberían reducir las de CRH⁵⁷. De hecho, la secreción de CRH no se incrementa tras una pérdida de peso aguda; sin embargo, se sabe que la secreción de cortisol aumenta con el estrés y el ejercicio. Esto puede obedecer a un efecto hipotalámico del NPY sobre la secreción de ACTH por la hipófisis⁵⁷. La respuesta de alimentación y energía específica asociada a CRH también puede estar mediada por la urocortina, un péptido relacionado con la CRH⁵⁸. La urocortina es muy potente a la hora de reducir el consumo de alimentos, quizá al activar el sistema de energía sin activar el mecanismo de CRH global.

En resumen, la concentración de leptina en la circulación proporciona al hipotálamo información sobre dos cuestiones importantes: sobre cuánta energía hay disponible, almacenada en forma de grasa, y sobre la existencia de un aumento o disminución inmediatos en el consumo energético causantes de los cambios en el apetito y el gasto energético.

Ghrelina

La ghrelina es una hormona compleja, cuyo nombre deriva de su capacidad para estimular la liberación de somatotropina. La ghrelina participa en la regulación del consumo de alimentos y el metabolismo energético, pero también influye en el sueño y la conducta, inhibe la

secreción de gonadotropinas, y se expresa en los ovarios y la placenta^{59,60}. Influye en un amplio espectro de actividades, como la secreción de ácido y la motilidad gástricas, la actividad del páncreas y la secreción de somatotropina, prolactina y ACTH.

La ghrelina es un péptido de 28 aminoácidos descubierto en 1999 que se secreta principalmente en la porción superior del estómago, aunque también en otros tejidos, como intestino, hipófisis, hipotálamo, riñón, ovario, testículo y placenta⁶¹. La ghrelina circulante en la sangre procede de manera predominante del estómago y el intestino, y su objetivo son los centros reguladores de la energía del hipotálamo. Administrada a roedores, la ghrelina aumenta intensamente el consumo de alimentos y provoca obesidad. Estas acciones de la ghrelina son independientes de su actividad en la estimulación de la secreción de somatotropina, prolactina y ACTH, una acción en la que probablemente intervienen diferentes receptores de ghrelina⁶². Las neuronas afectadas se hallan en la misma red influenciada por la leptina (principalmente las vías del NPY y del antagonista del receptor de la melanocortina endógena, péptido relacionado con agutí), con acciones opuestas de la ghrelina y la leptina. Otra hormona gástrica, PYY, actúa de una manera similar a la de leptina, de modo que reduce el consumo de alimentos al modificar el sistema del NPY; esto deja a la ghrelina como la única hormona conocida que estimula el consumo de alimentos⁶³.

El nivel circulante de ghrelina es inferior en las personas obesas, disminuye con el consumo de alimentos y aumenta con el ayuno. En consecuencia, la concentración de ghrelina es mayor en personas con anorexia, bulimia, o caquexia, y, a diferencia de su acción estimuladora del apetito en personas sanas y en pacientes con caquexia oncológica, la administración de ghrelina por vía intravenosa a mujeres jóvenes con anorexia nerviosa no aumenta el apetito⁶⁴⁻⁶⁶. Estos cambios son opuestos a los de la leptina. La ghrelina es una señal para conservar energía mediante el incremento del apetito; la leptina (y la insulina) es una señal para consumir energía⁶⁴. El regulador clave de estas respuestas es la concentración de glucosa circulante, pero en el caso de la ghrelina, el sistema se encuentra influido por las comidas, mientras que la leptina está modulada por la masa grasa. **Actualmente, la conexión entre la reproducción y el estado de metabolismo energético del organismo está bien definida, y el complejo sistema leptina-ghrelina es el medio de comunicación. Específicamente, la ghrelina inhibe el SNC para evitar la reproducción en presencia de un déficit de energía, y la leptina y la ghrelina actúan como reguladores recíprocos**⁶⁷.

Adiponectina

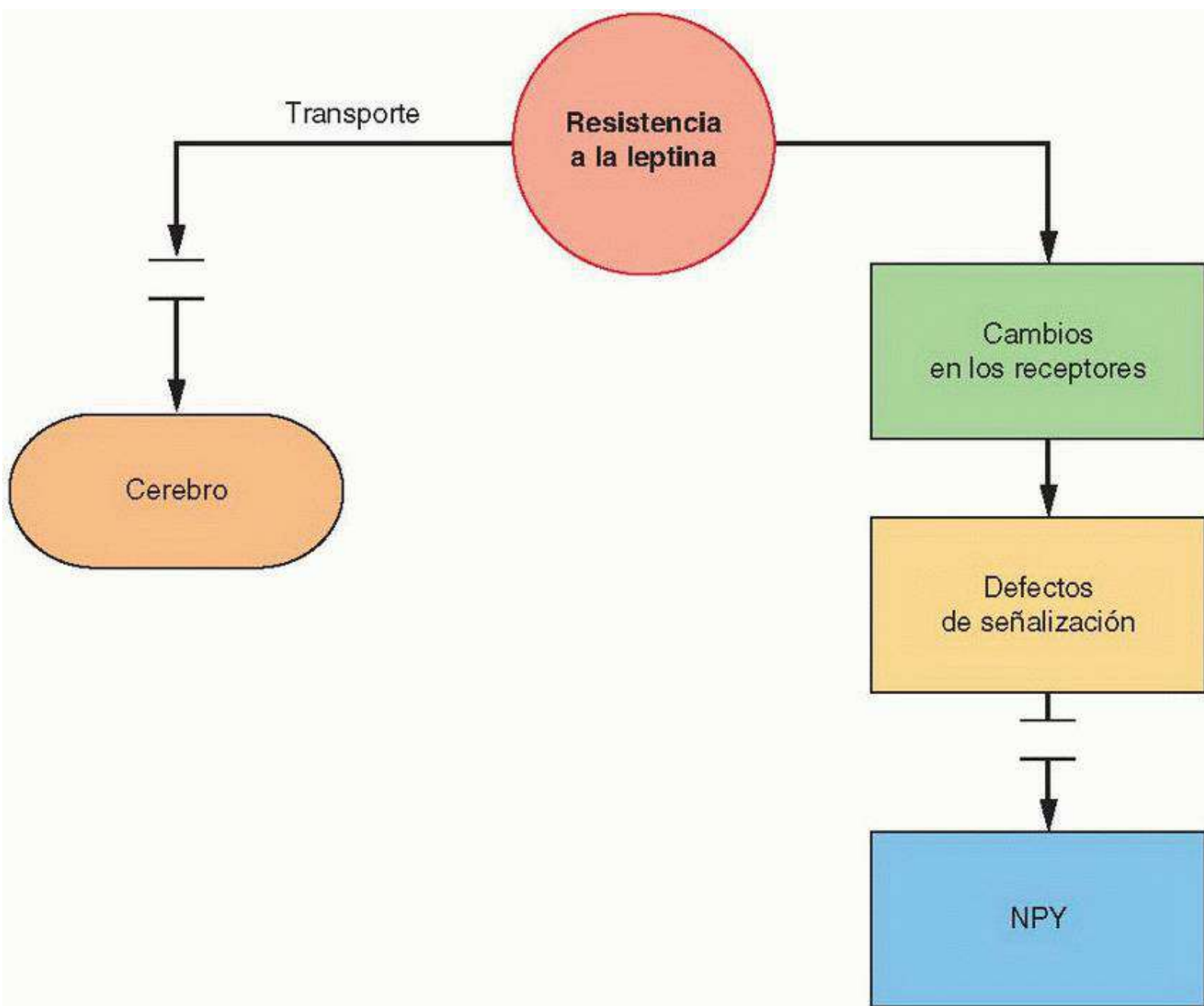
La adiponectina es otro polipéptido secretado por el tejido adiposo. Influye en la regulación de la glucosa y el metabolismo de los ácidos grasos; la concentración de adiponectina en la circulación es relativamente elevada y se relaciona inversamente con el porcentaje de grasa corporal⁶⁸⁻⁷⁰. El conjunto de la adiponectina ejerce un efecto de reducción del peso (así, la concentración está reducida en las personas obesas) que complementa la acción de la leptina en el cerebro. La adiponectina y sus receptores son otros sitios donde las mutaciones genéticas pueden contribuir a la obesidad. Se ha indicado que las variantes genéticas del gen de la adiponectina se relacionan con el síndrome metabólico y la diabetes mellitus⁷¹⁻⁷².

La leptina en las personas obesas

La mayoría de los estudios han indicado que prácticamente todas las personas obesas tienen concentraciones elevadas de leptina, debido probablemente a un aumento de la expresión del gen *LEP* y en parte a una mayor producción como consecuencia de unos adipocitos de mayor tamaño⁷³⁻⁷⁵. El mayor peso de estas personas representa la concentración de leptina en que se logra la estabilidad, cuando se supera la resistencia a la leptina. En las personas delgadas, las concentraciones de leptina son semejantes en los hombres y en las mujeres, si bien en estas últimas, conforme aumenta el peso, la leptina aumenta tres veces más rápido que en los hombres⁴⁵. Las concentraciones más altas en las mujeres indican una mayor resistencia a la leptina, que se relaciona con una mayor prevalencia de la obesidad⁷⁶.

La incidencia de obesidad en las mujeres de raza negra e hispanas es mayor que en las de raza blanca¹. Las mujeres de raza negra posmenopáusicas obesas presentan concentraciones de leptina un 20 % menor con respecto a la población blanca⁷⁷. Estas cifras de leptina más bajas se relacionan con un menor metabolismo en reposo en las mujeres de raza negra. Es posible que las concentraciones inferiores indiquen una mayor sensibilidad al mecanismo de la leptina en la población femenina de raza negra.

En los obesos, los adipocitos producen leptina con normalidad, y no se ha identificado la prevalencia de un defecto genético. **Por lo tanto, se ha planteado la hipótesis de que la obesidad es consecuencia de una resistencia a la leptina**⁷⁸. Esto quizá obedezca a un problema de transporte de la leptina en el cerebro, según indicó la observación de que las diferencias en la concentración de leptina entre personas obesas y delgadas son mayores en la sangre que en el líquido cefalorraquídeo^{79,80}. Al menos en el ratón, esta resistencia sólo se encuentra en la periferia, en el sentido de que la leptina administrada en el cerebro sigue funcionando⁸¹.



Herramientas de imágenes

En los obesos, la mayor parte de la leptina se encuentra sin fijar y supuestamente activa, lo que es coherente con la hipótesis de la resistencia⁸². En las personas delgadas, la mayoría de la leptina circulante está fijada. Otro tema importante de investigación es la regulación de la unión de la leptina a las proteínas en la circulación.

¿Por qué es tan complicado mantener la pérdida de peso?

Un adulto normal ingiere prácticamente un millón de calorías al año³⁶. Cuando la vida era más dura, la leptina tenía la utilidad de hacer frente a la amenaza del hambre. Durante los períodos de disponibilidad de alimentos, las personas con defectos de leptina podían consumir cantidades elevadas y almacenar el exceso de grasa. Hoy en día, sin escasez de alimentos, los que sobrevivieron durante las épocas pasadas de carencia se han tornado ahora obesos y sucumben a las complicaciones de la obesidad. No obstante, el problema más molesto es que entre el 90 % y el 95 % de las personas que pierden peso vuelven a recuperarlo posteriormente⁸³.

El adelgazamiento en las personas obesas y delgadas produce la misma respuesta, una disminución de leptina e insulina y un aumento de ghrelina. Los obesos tienden a recuperar peso porque la menor cantidad de leptina se inició en un punto de ajuste diferente y ahora es inferior a la que el organismo considera necesaria para mantenerse estable en lo que se refiere a la cantidad de tejido graso. La respuesta de ghrelina también lo dificulta aún más al estimular el apetito. Cuando el gasto energético, el consumo de alimentos y el peso corporal se encuentran en equilibrio, la leptina y la ghrelina están en una concentración compatible con un punto de ajuste determinado por este equilibrio. Con la pérdida de peso y grasa, disminuye la leptina y aumenta la ghrelina, lo que provoca un incremento del apetito y

un descenso de la energía. Esto es estupendo cuando se adelgaza por una enfermedad, pero no es lo adecuado en una persona con sobrepeso que intenta adelgazar. Siempre que existe una alteración, las concentraciones de leptina y ghrelina se modifican para restaurar el *status quo* original, lo que dificulta que las personas con sobrepeso mantengan la pérdida de peso. Tanto con la pérdida de peso constante como con el aumento persistente, los mecanismos hormonales así como los ajustes de energía para mantener un peso corporal menor o mayor conducen finalmente a nuevos «puntos de equilibrio del peso». No obstante, a corto plazo, la pérdida de peso puede mantenerse únicamente con una dieta estricta o con un aumento de la actividad física para vencer el esfuerzo del cuerpo por recuperar el «punto de equilibrio del peso» original.

Las concentraciones circulantes de leptina se relacionan con el porcentaje de grasa corporal⁷³. En otras palabras, el aumento de la grasa corporal incrementa la expresión del gen *LEP* en los adipocitos. Por consiguiente, la cantidad de leptina en la circulación es una medida de la cantidad de tejido adiposo presente en el organismo. Por este motivo, ni las cifras basales ni las variaciones iniciales de la leptina predicen si puede mantenerse la pérdida de peso⁸⁴.

Una *reducción* del 10 % del peso corporal se asocia a un descenso del 53 % de la leptina sérica⁷³. Esto estimularía un intento de recuperar el peso. La cuestión clave es qué sucede si una persona puede mantener con éxito el peso inferior. En un estudio longitudinal de personas obesas, cuando se mantuvo la pérdida de peso, las concentraciones de leptina siguieron siendo bajas⁸⁵.

Por consiguiente, siempre que se produce una alteración, las concentraciones de leptina y ghrelina se modifican para restaurar el status quo original. Por lo tanto, estas respuestas actúan contra los intentos de adelgazar. Un cambio del consumo calórico provoca una variación de las concentraciones de leptina⁵⁷. El organismo modifica a continuación el apetito y el gasto energético para adaptarse a la nueva concentración de leptina. Un aumento del 10 % del peso corporal se asocia a una elevación del 300 % de la leptina sérica⁵⁵. El objetivo básico consiste en conservar la energía durante los períodos de ayuno y en evitar la obesidad durante los períodos de exceso. Cuando se reduce el aporte calórico, el metabolismo basal disminuye en una adaptación compensadora y reguladora que complica el mantenimiento de la pérdida de peso.

Carencia congénita de leptina

El gen *LEP* (gen *Ob* en los ratones) se ha secuenciado a partir de centenares de personas obesas y las mutaciones han sido infrecuentes^{78,86}.

La primera demostración definitiva de una carencia congénita de leptina en los seres humanos se comunicó en dos niños pakistaníes con obesidad grave que eran primos⁸⁷. A pesar de la masa grasa, las concentraciones séricas de leptina eran muy bajas, y el estudio de biología molecular de una biopsia de tejido graso reveló una delección homocigótica de una única guanina en el gen de la leptina. Esta mutación ocasiona la introducción de 14 aminoácidos anómalos en el péptido de leptina seguido de una truncación prematura. Los cuatro padres eran heterocigóticos. Estos niños tuvieron pesos normales al nacer, pero comenzaron de inmediato a engordar en exceso, junto con incrementos pronunciados del apetito. A diferencia de los ratones *ob/ob*, no presentaban concentraciones elevadas de cortisol; sin embargo, tenían hiperinsulinemia. En tres miembros obesos de una familia turca se describió la sustitución de un aminoácido que altera el transporte intracelular de la leptina⁸⁸. Merece la pena destacar que estos sujetos también presentaron una inhibición de la función gonadal. La insuficiencia genética de leptina se conoce ahora como un trastorno hereditario recesivo, el resultado de mutaciones en varios puntos del gen *LEP* y asociado a hiperfagia y el inicio de obesidad a una edad temprana⁸⁹. Se ha descrito la presencia de polimorfismos tanto en el gen de la leptina como en el gen del receptor de la leptina, con mayor predominio en pacientes con obesidad extrema, pero con una incidencia total relativamente baja en personas obesas⁹⁰.

Dada la complejidad del sistema que regula la energía y el gran número de hormonas y enzimas involucradas, es de esperar la identificación de múltiples mutaciones. Se documentó el caso de una persona obesa con una mutación en la prohormona convertasa (una enzima que participa en la conversión de prohormonas en hormonas como hace la enzima carboxipeptidasa E, que es deficiente en el ratón *fat/fat*)⁹¹. Se han descrito ligamientos de la obesidad con regiones próximas al gen de la leptina o al del receptor de leptina, lo que quizá indica la existencia de diferencias en elementos reguladores de estos genes⁹². Es conveniente recordar que los péptidos de la melanocortina, junto con el NPY, forman parte de la vía de señalación de la leptina en el hipotálamo. Se afirma que las mutaciones en el gen⁹³ del receptor 4 de la melanocortina son la causa monogénica más frecuente de obesidad, aunque la incidencia del 1 % o el 2 % de esta mutación en personas obesas es insuficiente para justificar el cribado⁹⁴. Merece la pena señalar que los niños obesos con mutaciones en el gen del receptor 4 de la melanocortina pudieron perder peso tras realizar cambios en su estilo de vida, pero tuvieron mayores dificultades para mantener el nuevo peso⁹⁵.

Se supone que sólo en un porcentaje reducido (< 5 %) de los humanos obesos habrá mutaciones en el receptor de leptina o el

genLEP, aunque en niños con hiperfagia y obesidad grave debe tenerse en cuenta la posibilidad de que se trate de una insuficiencia congénita de leptina del receptor de leptina.

Leptina y reproducción

Varias observaciones respaldan una función de la leptina en la fisiología reproductora.

1. La administración de leptina acelera el inicio de la pubertad en los roedores⁹⁶.
2. Las concentraciones de leptina aumentan durante la pubertad en los chicos⁹⁷. De hecho, las concentraciones nocturnas de leptina se elevan en los monos antes del aumento nocturno de la secreción pulsátil de LH⁹⁸.
3. En deportistas y en pacientes con anorexia y pubertad retrasada se observan concentraciones bajas de leptina⁹⁹.
4. El ratón ob/ob presenta un desarrollo sexual normal, pero sigue siendo prepuberal y nunca ovula; la fecundidad se restaura con la administración de leptina⁹⁶. Se ha comunicado un cuadro y una respuesta semejantes en un niño con carencia congénita de leptina¹⁰⁰.

Las concentraciones de leptina son mayores en las mujeres que en los hombres, así como en las mujeres premenopáusicas en comparación con las posmenopáusicas¹⁰¹. En las chicas, las concentraciones de leptina son más altas, y disminuyen según avanzan los estadios de la pubertad de Tanner¹⁰². Por tanto, con la pubertad aparece una sensibilidad cada vez mayor a la leptina. O bien, en otra forma de considerar esta relación, el descenso de la leptina durante la pubertad puede permitir un mayor consumo de alimentos para el crecimiento al disminuir la señal de saciedad.

El efecto de la leptina sobre la reproducción puede considerarse una función adicional en el mantenimiento de las respuestas al estrés. Se sabe que el adelgazamiento se asocia a un incremento de la respuesta suprarrenal y una disminución de la función tiroidea; estos cambios endocrinos, junto con la supresión del ciclo de estro, aparecen en los ratones en ayunas y se corrigen mediante el tratamiento con leptina¹⁰³.

El enigma radica en por qué se eleva la CRH en la amenorrea por estrés (sobre todo, en la asociada a pérdida de peso) a diferencia de la disminución que se observa con el ayuno en personas normales y obesas. Una posibilidad es que el descenso de la leptina y el aumento del NPY asociados al adelgazamiento relacionado con el estrés sean la respuesta esperada, aunque no es adecuado suprimir el aumento de la CRH inducido por el estrés. Los patrones amortiguados en las deportistas amenorreicas lo respaldan. El aumento de CRH y el hipercortisolismo consiguiente incrementan aún más el metabolismo y la pérdida de peso.

Las deportistas con menstruación cíclica muestran un ritmo diurno normal en las concentraciones de leptina. Sin embargo, las deportistas amenorreicas carecen de una pauta diurna¹⁰⁴. Tanto las deportistas con ciclos como las amenorreicas tienen concentraciones bajas de leptina (reducción de tres veces) que se relacionan con un descenso de la grasa corporal, si bien las concentraciones también disminuyen por la hipoinsulinemia y la hipercortisolemia. Además, las deportistas amenorreicas presentan una respuesta de leptina amortiguada al aumento de la insulina después de las comidas.

En las mujeres posmenopáusicas, las concentraciones de leptina disminuyen con el entrenamiento en resistencia, y la hormonoterapia carece de efecto¹⁰⁵. Esto indica que la diferencia entre sexos (mayores concentraciones en las mujeres) obedece a una diferencia en el contenido de grasa, no a una diferencia hormonal. Debido a la conexión íntima entre las concentraciones de insulina y leptina en los ratones y la prevalencia actualmente bien conocida de hiperinsulinemia en las mujeres con poliquistosis ovárica, tiene sentido analizar las concentraciones de leptina en estas mujeres.

En varios estudios, con ajustes respecto al peso, no se detectaron diferencias en las concentraciones de leptina al comparar mujeres con y sin poliquistosis ovárica¹⁰⁶⁻¹⁰⁹. En las mujeres con poliquistosis ovárica se mantiene la relación entre leptina y peso corporal. Por tanto, en comparación con el modelo de roedor, la hiperinsulinemia y la resistencia a la insulina no influyen en las concentraciones de leptina en estas mujeres. Sin embargo, no debe descartarse una función de la leptina en los cambios relacionados con la poliquistosis ovárica. Es posible que existan diferencias sutiles con consecuencias biológicas. Al menos en un estudio se ha constatado una relación entre las concentraciones de leptina e insulina durante 24 h en mujeres con poliquistosis ovárica¹⁰⁶. Asimismo, un fármaco que disminuye la resistencia a la insulina, la troglitazona, inhibe la transcripción del gen *LEP*¹¹⁰.

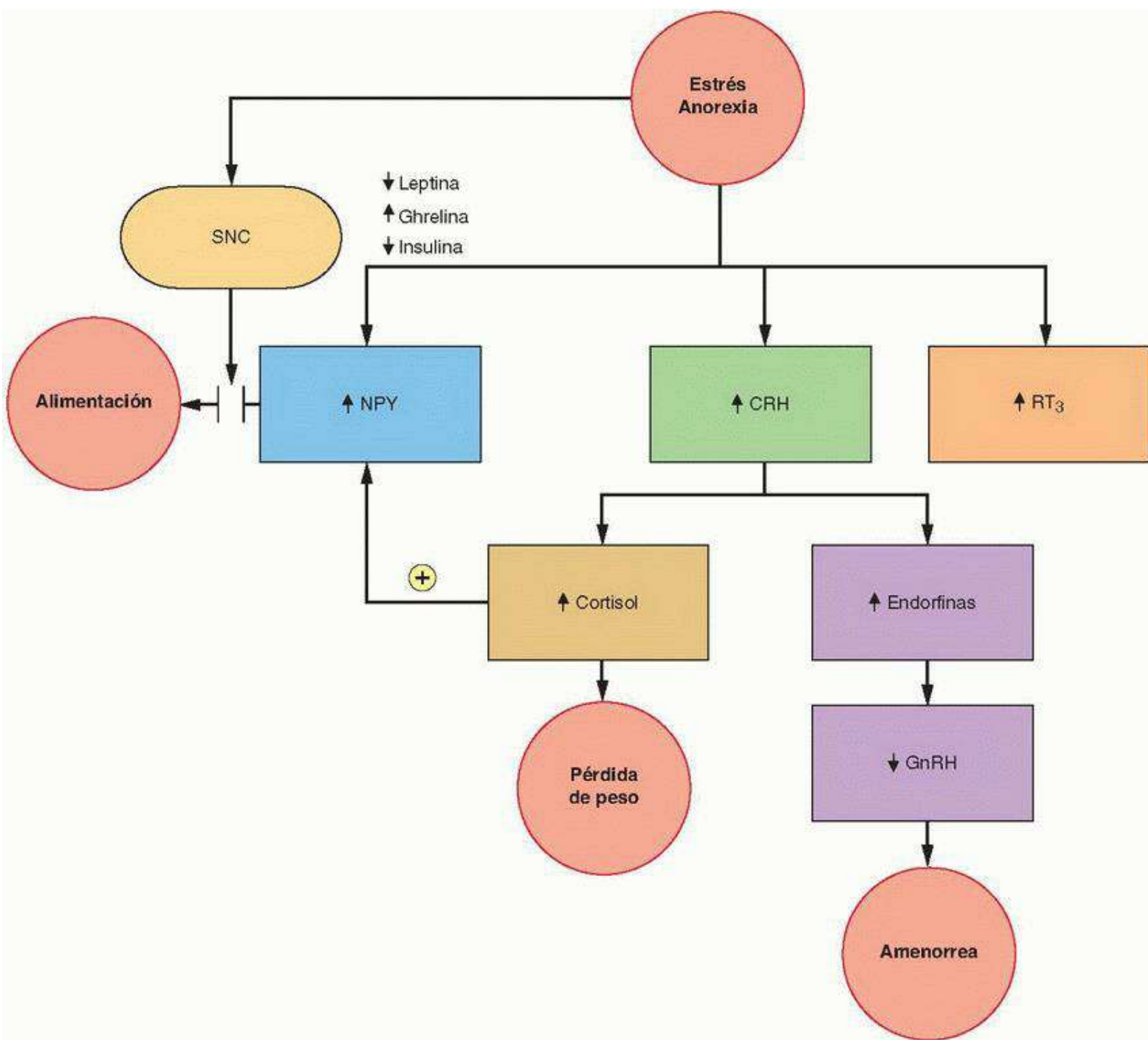
¿Es posible que la leptina tenga una función tisular objetivo en la reproducción? Se ha identificado una isoforma de la leptina en el ovario, y la leptina ejerce acciones específicas sobre la esteroidogénesis según se ha estudiado *in vitro*^{111,112}. La leptina inhibe la acción sinérgica del factor de crecimiento insulinoide I (IGF-I) sobre la producción de estradiol estimulada por la FSH (pero no de progesterona)

en células de la granulosa de rata, y también inhibe la estimulación por la FSH de la producción de IGF-I. Además, se expresa leptina en las células de la granulosa y el cúmulo humanas y se encuentra en los ovocitos humanos maduros y el líquido folicular; por lo tanto, parece que el folículo ovárico secreta leptina¹¹³. Una elevación de las concentraciones de leptina en el suero materno tras la administración de gonadotropina coriónica humana y antes de la recuperación del cigoto se relacionó con una mayor tasa de embarazos¹¹³. Por consiguiente, es probable que la leptina intervenga en una multitud de funciones metabólicas y evolutivas importantes.

La historia de la leptina-ghrelina ha restaurado la credibilidad de la hipótesis del peso crítico propuesta en un principio por Rose Frisch en la década de 1970^{114,115}. La hipótesis del peso crítico sostiene que la aparición y la regularidad de la función menstrual requieren el mantenimiento del peso por encima de un nivel crítico y, por consiguiente, por encima de una cantidad crítica de grasa corporal. Siempre fue un misterio el modo en que la grasa corporal total podía comunicarse con el cerebro. ¡Ya ha dejado de ser un misterio! El tejido graso se comunica con el cerebro a través de la leptina, y el sistema de la leptina influye en la reproducción. La administración de leptina humana recombinante a mujeres con amenorrea hipotalámica debida a ejercicio o a pérdida de peso se relacionó con un aumento de la concentración de gonadotropinas, tiroxina libre y factor de crecimiento insulinoide, con reanudación de la actividad ovárica¹¹⁶. Además, la secreción de ghrelina por parte del tracto gastrointestinal interviene en este mecanismo de equilibrio. La concentración de ghrelina es mayor en pacientes anoréxicos, junto con elevaciones de cortisol¹¹⁷.

No obstante, existe una diferencia entre la pérdida de peso corriente y la inducida por el estrés (p. ej., ejercicio o problemas psicológicos como anorexia). En la pérdida de peso corriente, se reduce la secreción de corticoliberina (CRH). En la inducida por el estrés, aumenta la secreción de CRH.

La CRH inhibe directamente la secreción hipotalámica de gonadoliberina (GnRH), probablemente al aumentar la secreción de opioides endógenos. Las mujeres con amenorrea hipotalámica (entre ellas las deportistas y las mujeres con trastornos de los hábitos alimentarios) presentan hipercortisolismo (debido a un incremento de CRH y ACTH, quizá por una estimulación por el NPY de la secreción de ACTH), lo que indica que ésta es la vía mediante la cual el estrés interrumpe la función reproductora¹¹⁸. En el efecto modulador del sistema leptina-ghrelina interviene la corticoliberina (CRH)¹¹⁹. Además, el NPY y un antagonista del receptor de la melanocortina endógena, el péptido relacionado con agutí, inhiben directamente la liberación de gonadotropina suprimiendo la gonadoliberina (GnRH)¹²⁰. Con respecto a la reproducción, la vía final es la inhibición de la GnRH, una respuesta a los múltiples aportes que indican la disponibilidad de combustible metabólico. El cuadro clínico (fase lútea insuficiente, anovulación, amenorrea) depende del grado de inhibición de GnRH. Sin embargo, la inhibición por estrés y pérdida de peso de la función reproductora se relaciona con una concentración baja de leptina, y la administración de leptina mejora la función^{116,121}. Lamentablemente, la administración de leptina en estas pacientes también inhibe el apetito y aumenta la pérdida de peso¹¹⁶.



Herramientas de imágenes

Una hipótesis unificadora se centra en el equilibrio energético¹²². Cuando la energía disponible se desvía en exceso, como sucede en caso de ejercicio, o cuando resulta insuficiente, como ocurre en los trastornos de los hábitos alimentarios, se suspende la reproducción a fin de mantener el metabolismo esencial para la supervivencia. Por lo tanto, es posible que la reproducción no se afecte directamente por el grado de grasa corporal; en su lugar, la grasa corporal es un marcador del estado de energía metabólica, y las concentraciones extremadamente bajas de leptina en las pacientes anoréxicas representan un intento adecuado de restaurar el apetito, un intento que no logra vencer el aumento de CRH inducido por el estrés y sus consecuencias. Desde un punto de vista teleológico, estas relaciones tienen sentido; las respuestas que contribuyen a que el organismo resista el estrés también inhiben la función menstrual porque un período estresante no constituye el momento ideal para la reproducción.

Resumen sobre la leptina

Debido a las concentraciones elevadas de leptina presentes en las personas con sobrepeso, la función de la leptina puede quedar limitada a un efecto en concentraciones bajas. Es posible que una concentración circulante baja de leptina actúe como una señal de que los depósitos de grasa no son suficientes para el crecimiento y la reproducción. Por lo tanto, las concentraciones bajas estimularían generalmente la hiperfagia, reducirían el gasto energético y suprimirían la secreción de gonadotropinas y la reproducción. Las

concentraciones altas de leptina y su carencia de acción asociadas al exceso de peso corporal y grasa serían un reflejo, por consiguiente, de resistencia.

Aunque el mecanismo de leptina-ghrelina ofrece la posibilidad de nuevos tratamientos para la obesidad, no se encuentran a la vuelta de la esquina. La leptina, un polipéptido, no puede administrarse por vía oral y, en vista de las concentraciones elevadas en las personas con sobrepeso, debe encontrarse otro método para combatir la ausencia de efecto o la aparente resistencia a la leptina. Hasta ahora, parece que los defectos en el gen *LEP* son infrecuentes; no obstante, en las personas afectadas, un agonista de la leptina es terapéutico. Aunque este sistema complejo dé paso a nuevos tratamientos, es poco probable que seamos capaces de ignorar la alimentación y la realización de ejercicio de manera adecuada.

Volver al principio

Aspectos hereditarios de la obesidad

Los adipocitos se desarrollan a partir del tejido conjuntivo al comienzo de la vida fetal. Una cuestión importante es si en el adulto se producen nuevos adipocitos por metaplasia o si una persona alcanza una dotación total durante un determinado período de la vida. En otras palabras, ¿se almacena el exceso de grasa mediante un aumento de tamaño del adipocito o un incremento del número de células? Se plantea la posibilidad de que exista un aumento hereditario del número total de adipocitos, que únicamente esperan a rellenarse por completo de grasa de almacenamiento. Asimismo, es posible que el número total de adipocitos dependa del estado nutricional de un lactante durante el período neonatal y quizá también intraútero.

Los estudios de la grasa obtenida durante la cirugía indican que el volumen medio de los adipocitos se triplica en las personas obesas, aunque el aumento del número de adipocitos sólo se observa en aquéllas con obesidad importante. Cuando los pacientes siguen una dieta, los adipocitos disminuyen de tamaño, pero no en número. La obesidad hiper celular puede ser un problema más difícil de superar, porque es posible que una persona tenga que cargar con un aumento permanente del número de adipocitos.

Algunos investigadores opinan que, en algún período de la vida de una persona, se obtiene un número fijo de adipocitos. La adolescencia, la lactancia y la vida intrauterina parecen especialmente críticas^{123,124}. Esta premisa no se ha confirmado de manera sólida, porque no existe una forma definitiva para identificar un adipocito vacío, y no puede reconocerse a los potenciales adipocitos. No obstante, un tipo hiperplásico de obesidad (mayor número de adipocitos) quizá se asocie a la infancia y tenga un mal pronóstico; es posible que en los adultos aparezca un tipo hipertrófico (adipocitos de mayor tamaño) que es sensible a la dieta.

Sin lugar a dudas, parece existir un componente genético. Los pesos de niños adoptados en Dinamarca se relacionaron con los pesos corporales de sus padres biológicos, pero no con los de sus padres adoptivos¹²⁵. Este hecho indicaría que la influencia genética es incluso más importante que los factores ambientales en la infancia. Otro estudio señala que la aparición familiar de obesidad puede atribuirse en parte a una menor tasa genéticamente relacionada de gasto energético¹²⁶. En los estudios de gemelos idénticos y fraternos criados por separado, alrededor del 70 % de la variancia en el IMC pudo asignarse a influencias genéticas y el 30 % restante a efectos ambientales¹²⁷. Después de los 3 años de edad, la obesidad en la infancia predice la obesidad en la edad adulta y la obesidad en los padres duplica el riesgo de obesidad adulta en los niños tanto obesos como no obesos¹²⁸.

Algunos autores sostienen que cada persona tiene un punto de ajuste, un nivel regulado por una señal entre los adipocitos y el cerebro (el sistema de la leptina). Según este argumento, las personas previamente obesas que han adelgazado con éxito deben mantenerse en un estado de ayuno (al menos en lo que se refiere a sus adipocitos).

La genética y la bioquímica van en contra de muchos obesos. Lo mejor es reconocer que una persona obesa que ha sufrido el problema durante toda la vida padece un trastorno. Sin embargo, en cada persona, el grado en que se expresa la predisposición genética depende de influencias ambientales. La prevalencia de obesidad guarda una relación inversa con el grado de actividad física y educación, y una relación directa con el número de partos¹²⁹. Por lo tanto, los factores socioeconómicos y conductuales son determinantes importantes del peso corporal y no cabe duda de que cada persona es el reflejo de efectos variables de la genética y el ambiente.

Volver al principio

Cambios endocrinos

El cambio endocrino más importante en la obesidad es la elevación de la concentración sanguínea basal de insulina. La concentración de insulina circulante es proporcional al volumen de grasa corporal. Los aumentos de la grasa corporal modifican la secreción y sensibilidad

a la insulina del organismo, de manera apropiada para que la insulina actúe reduciendo el consumo de alimentos al inhibir la expresión de NPY, así como al influir en otras sustancias que modifican el apetito⁵⁷. Se cree que el efecto sobre el NPY se encuentra mediado por el sistema de señalización de la leptina.

Las personas con sobrepeso se caracterizan por una resistencia a la insulina. Los factores fundamentales que influyen en la resistencia a la insulina son la cantidad de tejido graso en el organismo, el aporte calórico diario, la cantidad de hidratos de carbono del régimen alimentario y la cantidad de ejercicio diario. Al menos un mecanismo de la mayor resistencia a la insulina observada con el incremento del peso consiste en una regulación a la baja de los receptores de insulina provocada por el aumento de la secreción de insulina. El aumento de la resistencia a la insulina afecta al metabolismo de hidratos de carbono, grasas y proteínas. Las concentraciones circulantes de ácidos grasos libres aumentan como resultado de una inhibición inadecuada de la insulina del adipocito. La resistencia a la insulina origina una disminución del catabolismo de los triglicéridos, lo que depara un descenso del colesterol-HDL y un aumento del colesterol-LDL. Éste es uno de los principales mecanismos para que se desarrolle la aterosclerosis. La hiperinsulinemia también se relaciona directamente con la hipertensión arterial. La hiperinsulinemia asociada a la obesidad es reversible con la pérdida de peso. ***Se logra una mejoría importante con un adelgazamiento leve de tan sólo el 5-10 % del peso corporal.***

El síndrome metabólico es una complicación grave del exceso de peso corporal; el 60 % de los hombres y las mujeres con obesidad sufre este síndrome¹¹. Las personas con síndrome metabólico presentan un riesgo muy alto de diabetes y enfermedad cardiovascular. ***El diagnóstico de síndrome metabólico en una persona requiere la presencia de tres observaciones anómalas de las cinco características clínicas siguientes***¹³⁰:

Hipertensión arterial	— 130/85 o superior
Concentración de triglicéridos	— 150 mg/dl o superior
Concentración de colesterol-HDL	— inferior a 50 mg/dl
Obesidad abdominal	— perímetro de la cintura mayor de 89 cm (101 cm en los hombres)
Glucosa en ayunas	— 110 mg/dl o superior

Debido a la variabilidad asociada a las determinaciones de insulina, ya no se recomienda el cociente entre glucosa e insulina en ayunas para definir la presencia de resistencia a la insulina; en la actualidad, una prueba de sobrecarga oral de glucosa durante 2 h es el método de evaluación de elección, con determinación de las concentraciones de glucosa e insulina a las 2 h después de una sobrecarga con 75 g de glucosa.

Interpretación de la respuesta de glucosa al cabo de 2 h:

Normal	— inferior a 140 mg/dl
Alterada	— 140-199 mg/dl
Diabetes mellitus no insulino dependiente	— 200 mg/dl o más

Interpretación de la respuesta de insulina al cabo de 2 h:

Resistencia a la insulina muy probable	— 100-150 μU/ml
---	---------------------------------------

Resistencia a la insulina

— 151-300 $\mu\text{U/ml}$

Resistencia intensa a la insulina

— mayor de 300 $\mu\text{U/ml}$

Es imposible predecir con exactitud quién sufrirá finalmente diabetes, porque la tendencia es recesiva y no se desarrollará en todas las generaciones de una familia. No obstante, el peso es un buen aviso. Conforme aumenta, también lo hace la frecuencia de aparición de diabetes. Tanto la diabetes gravídica como la insulino dependiente son más frecuentes en las embarazadas con sobrepeso.

En contra de la idea popular errónea, el hipotiroidismo no provoca obesidad. El aumento de peso debido al hipotiroidismo se limita a la acumulación de líquido del mixedema. Por consiguiente, no hay lugar para la administración de hormona tiroidea en el tratamiento de la obesidad cuando el paciente es eutiroides.

Las personas obesas son relativamente incapaces de excretar sal y agua, en especial mientras siguen una dieta. Durante la dieta, esto parece estar mediado por una mayor producción de aldosterona y vasopresina. Dado que el agua que se genera a partir de la grasa pesa más que ésta, las personas que están a dieta muestran a menudo un adelgazamiento inicial escaso. El uso precoz de un diurético puede animar a un paciente a mantener la dieta.

La cuestión básica es si los cambios metabólicos observados en la obesidad representan respuestas adaptativas a un órgano graso notablemente aumentado de tamaño o si son representativas de un defecto metabólico u hormonal. Lo primero es verdad. Estos cambios son respuestas secundarias; son totalmente reversibles con la pérdida de peso. El seguimiento durante 4 años de un grupo de pacientes que no recuperaron peso después de seguir una dieta reveló unas respuestas de insulina y glucosa persistentemente normales; los pacientes que recuperaron peso presentaron un mayor deterioro de estos factores metabólicos¹³¹.

Volver al principio

Obesidad anatómica

La obesidad ginecoide (forma de pera) hace referencia a una distribución del tejido graso en la porción inferior del organismo (regiones femoral y glútea), mientras que la obesidad androide (forma de manzana) indica una distribución central. La grasa ginecoide es más resistente a las catecolaminas y más sensible a la insulina que la abdominal; por tanto, se produce con facilidad una extracción y almacenamiento de ácidos grasos y se acumula tejido graso con más facilidad en los muslos y las nalgas. Esta grasa se asocia a un flujo mínimo de ácidos grasos y, por consiguiente, las consecuencias negativas del metabolismo de los ácidos grasos son menores.

La grasa ginecoide representa principalmente grasa almacenada. La importancia clínica de todo esto es que las mujeres con obesidad ginecoide tienen menos probabilidades que aquellas con obesidad androide de presentar diabetes mellitus y cardiopatía coronaria¹³².

Durante el embarazo, aumenta la actividad lipoproteína lipasa en la grasa ginecoide, lo que favorece aún más el almacenamiento de grasa y explica la tendencia de las mujeres a ganar peso en los muslos y las caderas durante la gestación. Asimismo, dado que esta grasa es más resistente a la movilización, es más complicado deshacerse de ella. Esta dificultad guarda relación con la concentración de receptores adrenérgicos en los adipocitos, cuya regulación sigue siendo un misterio.

La obesidad androide hace referencia al tejido graso localizado en la pared abdominal y en localizaciones viscerales-mesentéricas. Esta grasa es más sensible a las catecolaminas y menos sensible a la insulina y, por tanto, más activa desde el punto de vista metabólico. Suministra triglicéridos con más facilidad a otros tejidos para satisfacer las necesidades energéticas. Esta distribución de la grasa se asocia a hiperinsulinemia, alteración de la tolerancia a la glucosa, diabetes mellitus, un aumento de las tasas de producción de andrógenos, una disminución de las concentraciones de globulina fijadora de hormonas sexuales y mayores concentraciones de testosterona libre y estradiol^{133,134}. Además, las mujeres con obesidad central presentan unas concentraciones disminuidas de cortisol, una observación que sería coherente con unas concentraciones aumentadas de leptina^{135,136}. Estos cambios metabólicos mejoran con la pérdida de peso¹³⁶.

La obesidad central es la que se asocia a factores de riesgo cardiovascular, entre ellos hipertensión arterial y perfiles adversos de colesterol-lipoproteínas¹³⁷. El cociente cintura/cadera es una variable que se relaciona de una manera firme e inversa con la concentración de HDL₂, la fracción de colesterol-HDL vinculada de forma más constante con la protección frente a las enfermedades cardiovasculares¹³⁸. La repercusión adversa del exceso de peso en la adolescencia puede explicarse por el hecho de que el depósito de grasa en la adolescencia es en gran medida de localización central^{14,139}. La pérdida de peso en las mujeres con obesidad en la porción

inferior del organismo es principalmente estética, mientras que la pérdida de grasa corporal central es más importante para la salud general en el sentido de que conlleva una mejoría del riesgo cardiovascular. Con cualquier valor de IMC, un aumento de la grasa androide central incrementa el riesgo de enfermedad cardiovascular.

Cálculo de la obesidad corporal central

El cociente cintura/cadera es un medio de calcular el grado de obesidad en la porción superior e inferior del organismo; este cociente predice con exactitud la cantidad de tejido graso intraabdominal (que es mayor con la obesidad androide)^{140,141}. No obstante, hay estudios que han demostrado que la determinación más fácil de la circunferencia de la cintura, medida justo por encima de los huesos de la cadera al final de una espiración, es un mejor factor de predicción de grasa abdominal androide central^{142,143}. ***Una circunferencia de la cintura de más de 102 cm en los hombres y de 88 cm en las mujeres es pronóstico de funcionamiento endocrino y metabólico anómalos, y se relaciona con un aumento importante en el riesgo de sufrir enfermedades cardiovasculares y metabólicas***¹⁴². ***El riesgo empieza a aumentar con valores umbral de 94 cm en los hombres y de 80 cm en las mujeres***^{144,145}.

Volver al principio

Tratamiento de la obesidad

Además de dejar de fumar, la reducción del peso es la medida de salud más importante que existe para disminuir el riesgo de enfermedad cardiovascular. Tras el ajuste respecto a la edad y el tabaquismo, el Nurses' Health Study reveló una triplicación del riesgo de enfermedad coronaria en las mujeres con un IMC de 29 o más¹⁴⁶. Incluso las mujeres con un sobrepeso leve o moderado presentan un aumento considerable del riesgo coronario. En el Nurses' Health Study, el 40 % de los episodios coronarios pudo atribuirse a un peso corporal excesivo, una cifra que alcanzó el 70 % en las mujeres de mayor peso. Y, lo que es aún más importante, el adelgazamiento se sigue de una disminución de la mortalidad global y, en especial, de un descenso de la mortalidad cardiovascular y por cáncer¹⁴⁷.

En la mayoría de los pacientes, tras una evaluación sistemática para descartar enfermedades como diabetes mellitus, el médico se queda con la frustrante tarea de prescribir una dieta. Sin embargo, no basta con prescribir simplemente una dieta o un fármaco anorexígeno. Un programa de adelgazamiento eficaz precisa un compromiso por parte del paciente y del médico.

Ambos deben coincidir en el objetivo de un programa de alimentación. Aunque es posible que el médico desee que el paciente alcance su peso ideal, este último puede mostrarse satisfecho con menos. La motivación mejora cuando los objetivos logran fines personales y médicos. Un objetivo realista consiste en perder entre 2 y 2,5 kg el primer mes y entre 9 y 14 kg en 4-5 meses. A fin de lograr un ritmo decente de adelgazamiento, el consumo debe ser 500-1 000 calorías inferior al gasto energético¹⁴⁸. No obstante, a medida que se adelgaza, disminuyen las necesidades energéticas; por consiguiente, salvo que se reduzca el aporte calórico, se ralentizará el ritmo de pérdida de peso. Los médicos y los pacientes deben definir unos objetivos razonables, sólo se precisan ligeras modificaciones del régimen alimentario y la actividad.

A pesar de las diversas modas y libros sobre dietas, la mejor dieta sigue consistiendo en limitar las calorías a 900-1 200 calorías al día, si bien la cantidad real depende de lo que acepte y pretenda cada paciente concreto. Cuando el aporte calórico es inferior a éste, es muy difícil obtener las cantidades recomendadas de vitaminas y minerales. En caso de dietas muy hipocalóricas, debe utilizarse un complemento diario de vitaminas y minerales. Estudios aleatorizados y controlados llegaron a la conclusión de que una dieta con un contenido bajo en hidratos de carbono, alto en proteínas y alto en grasas produjo un mayor adelgazamiento (sólo una diferencia de 4 kg) en los primeros 6 meses, aunque al cabo de 1 año no se observaron diferencias en comparación con una dieta convencional con un contenido bajo en calorías y grasas^{149,150}. Las dietas bajas en hidratos de carbono producen cetosis, lo que ocasiona una halitosis importante.

Dieta ideal: Hidratos de carbono — 50 %

Proteínas — 15-20 %

Grasas — menos del 30 %

El aspecto desalentador es que para perder medio kilo de grasa debe gastarse el equivalente a un consumo de 3 500 calorías. La dieta ha de ser lenta y constante para resultar eficaz. Los programas satisfactorios comprenden modificaciones del comportamiento, visitas frecuentes al médico y participación de los familiares. La modificación del comportamiento se inicia con el registro diario de la actividad y la conducta relacionada con el consumo de alimentos, seguido de la eliminación de los indicios inadecuados (distintos del hambre) que llevan a comer.

Algunos estudios cuidadosos (realizados en personas hospitalizadas en salas metabólicas) han indicado que la composición en hidratos de carbono y grasas de la dieta carece de efecto sobre el ritmo de pérdida de peso¹⁵¹. La restricción de calorías sigue siendo el principio importante, teniendo en cuenta que la reducción del consumo de grasas es el método más eficaz para adelgazar. El ayuno modificado con moderación proteica es un régimen cetógeno que aporta unas 800 calorías al día. Las dietas con proteínas líquidas no complementadas se han relacionado con muertes por arritmias cardíacas. Las dietas hipocalóricas que emplean proteínas e hidratos de carbono complementados con minerales y vitaminas como única fuente de nutrición son más seguras, pero únicamente deben utilizarse en caso de obesidad intensa y bajo supervisión médica¹⁵². Estas dietas siguen siendo potencialmente peligrosas. El otro inconveniente de la dieta de semiayuno es que el éxito a corto plazo no garantiza el mantenimiento del peso a largo plazo. Se ha documentado que, en el mejor de los casos, sólo una cuarta parte o un tercio de las personas que adelgazan con un régimen cetógeno de semiayuno más tratamiento de modificación de la conducta presenta una reducción significativa del peso a largo plazo¹⁵³. Por otro lado, para esa cuarta parte a un tercio, esto representa un logro importante y merece la pena. Lamentablemente, las dietas repetidas y las recidivas tienen una repercusión negativa. Con cada episodio, el organismo aprende a ser más eficiente, de modo que con cada dieta, el peso disminuye con más lentitud y se recupera con más rapidez.

No resulta inusual encontrar pacientes que afirman no poder adelgazar a pesar de seguir una dieta de menos de 1 200 calorías al día. En un estudio de este tipo de pacientes se descubrió que era frecuente declarar un menor consumo real de alimentos y un exceso de la actividad física real¹⁵⁴. Si bien es posible que no suceda en todos los pacientes, sin lugar a dudas algunas personas comen más de lo que creen y hacen menos ejercicio de lo que reconocen al médico. No se trata de un intento consciente y deliberado de engañar al médico. Estos pacientes realmente creen que su resistencia a perder peso es genética y no se debe a su propio comportamiento personal. Se muestran asombrados y angustiados al conocer los resultados del registro exacto del consumo de alimentos y el ejercicio físico. La ayuda de un bromatólogo a la hora de registrar la valía de la alimentación y el ejercicio durante una semana normal merece la pena. Este tipo de conocimiento resulta ser un impulso potente en lo que se refiere a proporcionar la motivación para realizar las modificaciones del modo de vida que pueden lograr una pérdida de peso.

Aunque la mayoría de los intentos obtienen un éxito a corto plazo, el mantenimiento de la pérdida de peso es infrecuente. Las organizaciones comerciales no tienen más éxitos que los programas dirigidos por médicos o grupos de autoayuda sin ánimo de lucro^{155,156}. No obstante, los estudios aleatorizados han demostrado que los programas comerciales o los medicamentos para perder peso que incluyen grupo de apoyo y cambios en el estilo de vida son más eficaces, y consiguen mejorías moderadas pero clínicamente significativas¹⁵⁷⁻¹⁶¹. Alrededor del 90 % al 95 % de las personas que pierden peso lo recupera posteriormente⁸³. Por lo tanto, resulta evidente por qué abundan las campañas publicitarias en este campo del tratamiento de pacientes. Una actitud más razonable consiste en hacer hincapié en lo mucho que puede ganarse únicamente con una pequeña pérdida de peso. Un adelgazamiento del 5-10 % del peso corporal ejerce efectos beneficiosos sobre los riesgos de enfermedad cardiovascular y diabetes mellitus^{147,162}. *El cumplimiento terapéutico y la ingesta calórica son más importantes que la composición específica de la dieta o su reputación.* En el estudio clínico aleatorizado del Diabetes Prevention Program de Estados Unidos, las intervenciones sobre el estilo de vida fueron más eficaces que el tratamiento preventivo con metformina en cuanto a la reducción de la incidencia de diabetes¹⁶³. Diez años después del inicio del estudio, la incidencia acumulada de diabetes se redujo en un 34 % en el grupo sometido a intervenciones sobre el estilo de vida y en el 18 % en el grupo tratado con metformina¹⁶⁴. Estos datos demuestran que son numerosas las personas con sobrepeso que pueden mantener a largo plazo la reducción del peso si cuentan con apoyo y directrices eficaces.

Desgraciadamente, el abandono del tabaquismo se asocia a un incremento de peso¹⁶⁵. Y, por supuesto, la relación entre tabaquismo y control del peso la explota la industria tabaquera en sus anuncios publicitarios. Esto sólo debería aumentar la importancia de nuestros esfuerzos para impedir que la población joven se inicie en el consumo de tabaco y educar a las personas de mediana edad con respecto a los peligros del tabaquismo.

Fármacos noradrenérgicos simpaticomiméticos (relacionados con las anfetaminas):

Dietilpropión	25 mg antes de las comidas; 75 mg de la forma de liberación lenta por la mañana
---------------	---

Fentermina	8 mg antes de las comidas; 15 mg o 37,5 mg por la mañana
------------	--

Fendimetrazina	35 mg antes de las comidas; 105 mg de la forma de liberación lenta al día
----------------	---

Benzfetamina	25-50 mg de una a tres veces al día
--------------	-------------------------------------

Fármaco noradrenérgico y serotoninérgico (inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina):

Sibutramina	10-15 mg/día
-------------	--------------

Fármaco serotoninérgico (inhibidor de la recaptación de serotonina):

Fluoxetina	60 mg/día
------------	-----------

Inhibidor de la lipasa:

Orlistat	120 mg tres veces al día
----------	--------------------------

Antagonista de los receptores cannabinoides

Rimonabant	5 mg o 20 mg/día
------------	------------------

Debido a los efectos secundarios sobre el SNC y cardiovasculares (p. ej., insomnio, nerviosismo, euforia, hipertensión arterial y taquicardia), y a la ausencia de datos a largo plazo, los fármacos noradrenérgicos deben reservarse para un uso a corto plazo (3 meses o menos) en los pacientes que desean perder una pequeña cantidad de peso. Tolerancia y dependencia son problemas relacionados con su empleo continuado. Los fármacos noradrenérgicos no deben utilizarse en las personas con enfermedades cardiovasculares. La popularidad de los fármacos serotoninérgicos recibió un revés con las notificaciones de mayores riesgos debidos a las concentraciones circulantes elevadas de serotonina (incluso con el tratamiento a corto plazo) de las raras afecciones, aunque potencialmente mortales, de hipertensión pulmonar primaria y valvulopatías cardíacas, y dos de estos productos, fenfluramina y dexfenfluramina, se retiraron del mercado¹⁶⁶⁻¹⁶⁸.

La sibutramina (10 mg o 15 mg al día) bloquea la captación neuronal de noradrenalina y serotonina, y es un anorexígeno eficaz con efectos secundarios leves (xerostomía, estreñimiento e insomnio), aunque puede causar hipertensión arterial y se precisa una vigilancia estrecha de la presión arterial y el pulso¹⁶⁹. No debe utilizarse junto con otros inhibidores de la recaptación de serotonina. La fluoxetina sólo produce pérdida de peso a corto plazo¹⁷⁰. El orlistat (120 mg tres veces al día con las comidas) sólo actúa en el tubo digestivo, de modo que inhibe la lipasa pancreática e incrementa la pérdida de grasa por las heces¹⁷¹. Se asocia a efectos secundarios digestivos molestos (aumento de la flatulencia, espasmos cólicos y defecación de heces grasientas). Existe una cierta pérdida de vitaminas liposolubles y debe tomarse un complemento vitamínico a la hora de acostarse. El rimonabant, un bloqueante de los receptores cannabinoides, ha causado una pérdida moderada del peso, mantenida a lo largo de 2 años^{172,173}.

Dado que el peso se recupera tras suspender la farmacoterapia, se ha abogado por un tratamiento a largo plazo. No obstante, existe muy poca información acerca del uso a largo plazo de los fármacos anorexígenos. Los estudios a corto plazo sólo indican una ligera eficacia con respuestas variables^{83,174}. La mayor parte de la pérdida de peso tiene lugar en los primeros 6 meses y se limita a 5-10 kg. No obstante, el tratamiento a largo plazo puede posibilitar que algunas personas mantengan la pérdida de peso y realicen con más eficacia modificaciones beneficiosas del régimen alimentario y el modo de vida. Se recomienda limitar el tratamiento con anorexígenos a las

personas que no han logrado adelgazar con los métodos convencionales y presentan comorbilidad importante, como obesidad androide, cardiopatía coronaria, resistencia a la insulina e hipertensión arterial⁸³. *La consecución de un peso corporal normal es poco probable con la farmacoterapia; sin embargo, una pérdida de peso del 5 % al 10 % tendrá una repercusión beneficiosa importante sobre los factores de riesgo de enfermedad*⁸³. No obstante, las modificaciones del modo de vida siguen siendo la intervención más importante y eficaz en el tratamiento de la obesidad.

El tratamiento quirúrgico y el ayuno deben reservarse para pacientes con obesidad mórbida. Ambos métodos conllevan muchos problemas posibles y precisan una vigilancia estrecha. Aunque pueden tener lugar complicaciones importantes, la cirugía bariátrica, incluyendo procedimientos laparoscópicos, consigue una pérdida de peso del 50 % al 75 % que se mantiene durante muchos años y que se relaciona con una inversión de las condiciones metabólicas anómalas tanto en los adultos como en los niños con una reducción de la mortalidad¹⁷⁵⁻¹⁷⁹.

Los estudios controlados no han demostrado la eficacia de los preparados tiroideos ni de la gonadotropina coriónica humana¹⁸⁰. De hecho, la adición de hormona tiroidea incrementa la pérdida de masa magra en lugar de tejido graso. Es evidente que las medidas farmacológicas complementarias carecen de éxito, salvo que el paciente también tenga una motivación para limitar el aporte calórico o aumentar el grado de ejercicio, que supondrá una batalla de por vida.

La práctica regular de ejercicio físico reduce el riesgo de infarto de miocardio en todas las personas¹⁸¹. Tanto el adelgazamiento como el aumento de la actividad física disminuyen la concentración de lipoproteínas de baja densidad (LDL) y elevan la de lipoproteínas de alta densidad (HDL)¹⁸². Otro efecto beneficioso del ejercicio vigoroso o prolongado consiste en una inhibición del apetito, que dura muchas horas y se asocia a un aumento del metabolismo en reposo durante 2-48 h. Por consiguiente, el programa óptimo comprende un período de ejercicio diario de 1 h (de intensidad moderada, como caminar a buen ritmo), si bien incluso dos o tres veces por semana puede ser eficaz¹⁸³. Una combinación de dieta y ejercicio es mejor que cualquiera de ellos por separado, y las personas que hacen ejercicio tienen más éxito a la hora de mantener la pérdida de peso^{156,184,185}. El mejor momento para practicar ejercicio es antes de las comidas o unas 2 h después de comer. Los cambios en el estilo de vida (ejercicio, no fumar, dieta saludable) reducen el riesgo de sufrir una cardiopatía coronaria, incluso en personas obesas¹⁸⁶.

Lamentablemente, no se puede quemar una cantidad importante de calorías con rapidez; se necesita correr durante 18 min o caminar durante 2 h para compensar la ingestión de una hamburguesa normal¹⁸⁷.

<i>Actividad</i>	<i>Calorías por hora</i>
Dormir	90
Trabajo de oficina	240
Caminar	240
Golf	300
Tareas domésticas	300
Montar en bicicleta	360
Nadar	360
Tenis	480

Bolos	510
Carrera lenta	750 (en torno a 75/km)
Esquí de fondo	840
Carrera rápida	960 (en torno a 100/km)

Más frustrante es el problema de algunos pacientes que limitan el aporte calórico y no consiguen adelgazar. En realidad, conforme aumenta el peso de determinados pacientes, disminuye el número de calorías necesarias para seguir en equilibrio, debido a una combinación de actividad reducida y cambio del metabolismo, que ahora se sabe que son consecuencias adecuadas de las variaciones de las concentraciones de leptina. El estudio Vermont puso de manifiesto que una persona normal con obesidad inducida precisa 2 700 calorías para mantenerse en equilibrio; los pacientes con obesidad espontánea sólo requieren unas 1 300 calorías¹⁸⁸. Otros autores sostienen que prácticamente todas las personas pueden adelgazar con una dieta de 1 000 calorías al día en el sentido que las necesidades de mantenimiento en un adulto sedentario oscilan en torno a 1,5 veces el metabolismo en reposo (unas 1 000-1 500 calorías al día)¹⁸⁹. No obstante, una persona que ha tenido sobrepeso precisa cerca del 15 % menos de calorías para mantener el peso que otra que nunca ha sido obesa¹⁹⁰. El médico debe ser cuidadoso para evitar una actitud condenatoria o punitiva, y entender que existe la posibilidad de restringir el aporte calórico de manera considerable y no lograr adelgazar.

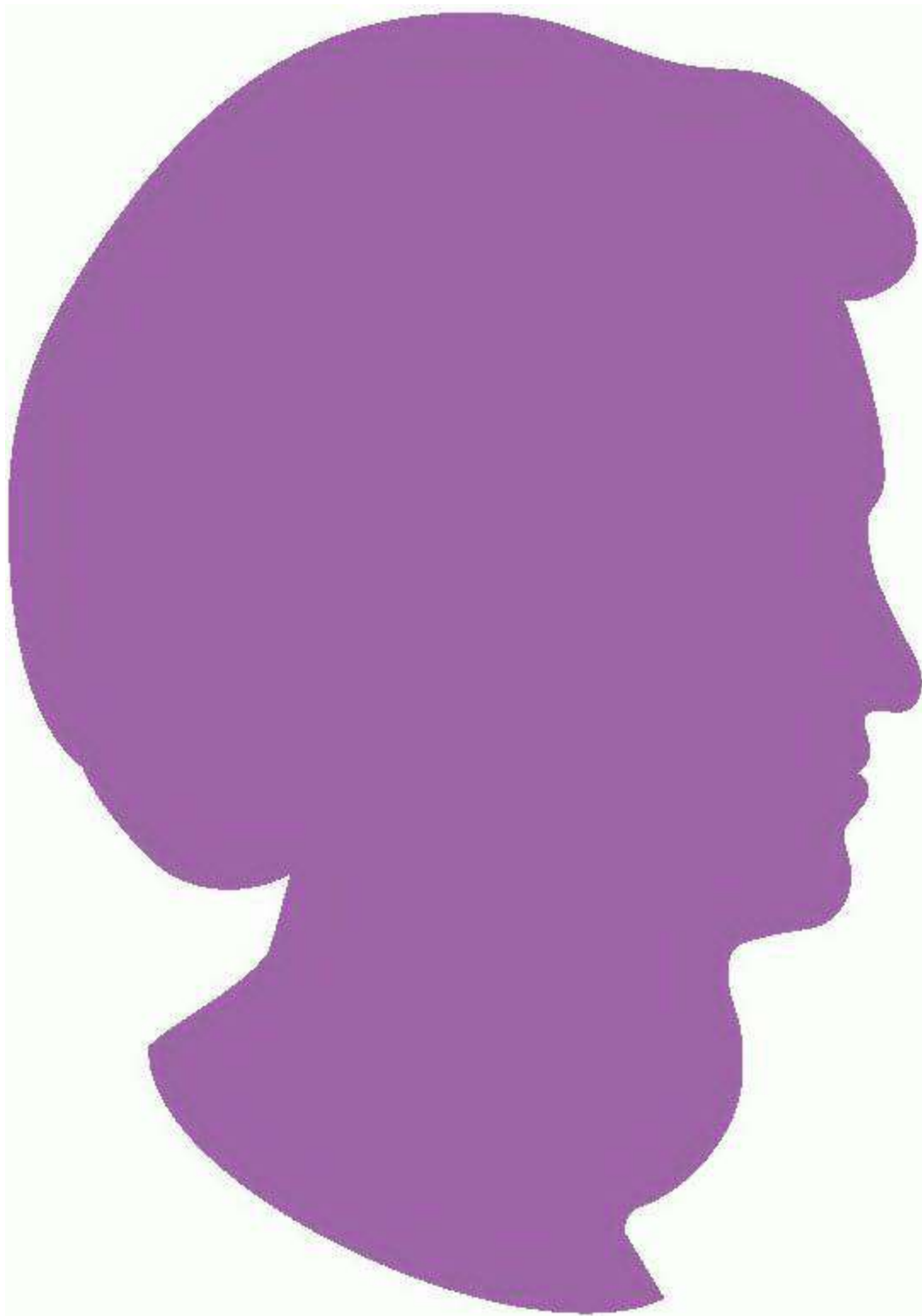
Los pacientes luchan con la frustración y la desesperación salvo que el médico pueda motivarles a aumentar la actividad física. En todas las personas, el seguimiento de una dieta está condenado al fracaso a no ser que se combine con ejercicio físico, si bien esto es especialmente válido en los pacientes con obesidad crónica. En otras palabras, debe modificarse el modo de vida de un obeso para vencer el deseo de permanecer inactivo (caminar en lugar de montar a caballo). Únicamente mediante un incremento importante del gasto energético se alterará el equilibrio entre aporte y gasto. Desgraciadamente, sólo el 26 % de los adultos estadounidenses realiza una actividad física importante en su tiempo de ocio¹.

Las personas obesas se sienten atrapadas. La obesidad desemboca en manifestaciones conductuales características, entre ellas personalidad pasiva, períodos frecuentes de depresión, disminución de la autoestima y sentimiento de verse superado totalmente por los problemas. No obstante, dado que los cambios endocrinos y metabólicos son secundarios a la obesidad, muchos de los atributos psicosociales que rodean a ésta también son secundarios.

El mantenimiento de una pérdida de peso recién lograda precisa una atención preventiva constante. La motivación para cambiar y el apoyo emocional durante el cambio son importantes. Pueden ser proporcionados por amigos, parientes, médicos u organizaciones de autoayuda. En caso de poder romper el círculo vicioso de fracaso de la dieta, resignación al destino, culpa y vergüenza, surgirá una persona más eficaz y feliz.

Todas las referencias están disponibles en: <http://www.lwwes.com/fritzandsperoff>

[Volver al principio](#)



Herramientas de imágenes

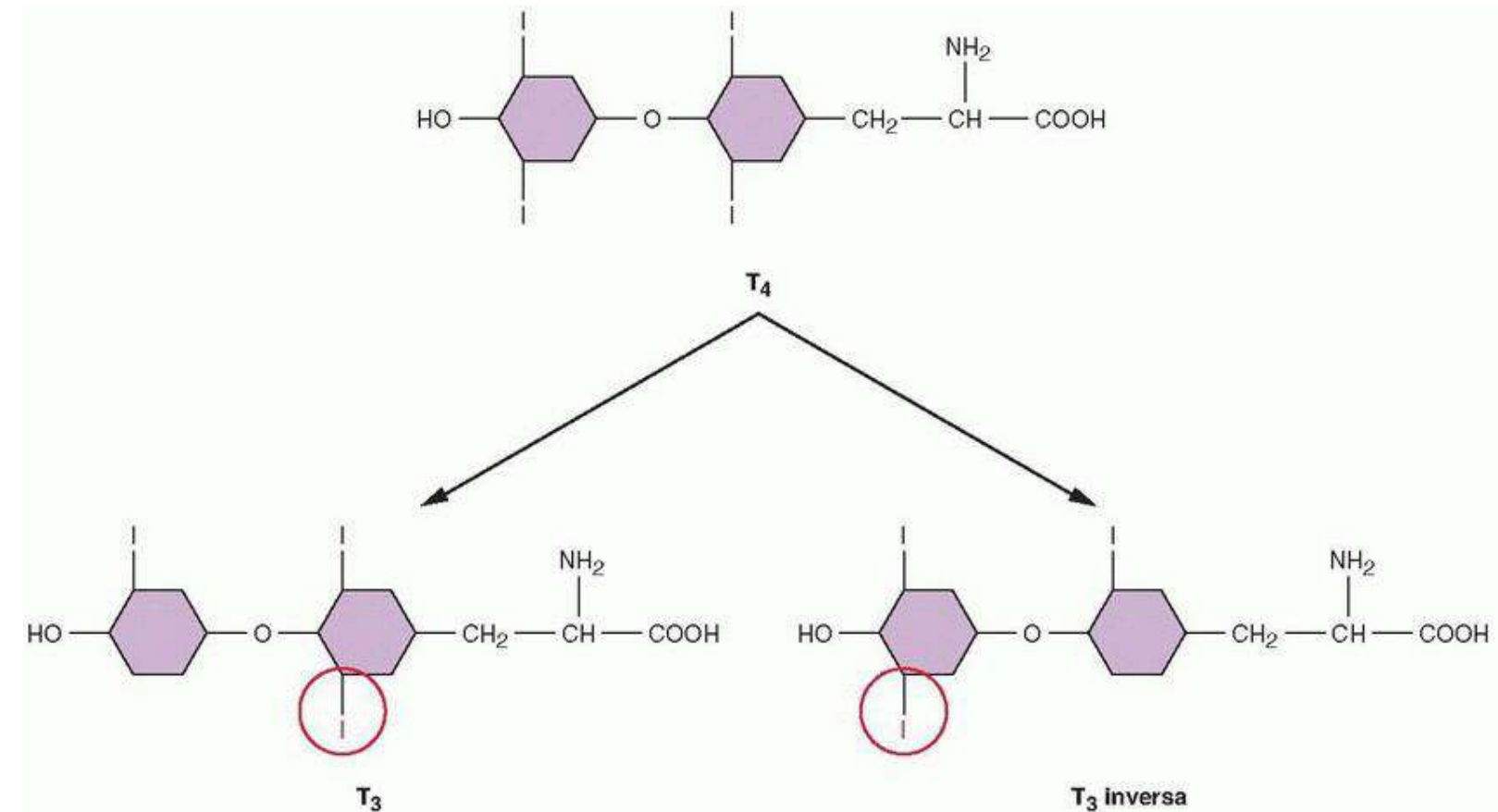
Thomas Wharton, en 1656, dio a la glándula tiroidea su nombre moderno (que significa escudo oblongo) porque pensaba que la función del tiroides era llenar espacios vacíos y contribuir a la forma y la belleza del cuello, especialmente en las mujeres¹. Por motivos desconocidos, las enfermedades tiroideas son más frecuentes en las mujeres que en los hombres. Como la mayoría de las enfermedades tiroideas son de naturaleza autoinmunitaria, un factor probablemente implicado sea un aumento de la predisposición a las enfermedades autoinmunitarias, quizá secundario al medio endocrino femenino.

El objetivo clínico es detectar y tratar las enfermedades tiroideas antes de que los síntomas y los signos sean importantes e intensos. Las enfermedades tiroideas sutiles se diagnostican fácilmente con las pruebas de laboratorio sensibles actualmente disponibles. Por

consiguiente, la clave para un diagnóstico precoz es mantener un nivel elevado de sospecha y realizar un cribado temprano de la presencia de una función tiroidea anómala. Cada vez son más los datos que respaldan la instauración de un cribado tiroideo sistemático en dos poblaciones de mujeres: las mujeres ancianas y las mujeres embarazadas (un cribado previo a la concepción sería aún mejor).

Fisiología normal de la glándula tiroidea

La síntesis de hormonas tiroideas depende en gran medida de un aporte suficiente de yodo en la dieta. En el intestino delgado, el yodo se absorbe como yoduro, que posteriormente es transportado a la glándula tiroidea. El yoduro plasmático entra en la glándula bajo la influencia de la tirotrópica (TSH), una hormona sintetizada en la adenohipófisis. Dentro de la glándula tiroidea, el yoduro es oxidado a yodo elemental, que se une a la tirosina. La monoyodotirosina y la diyodotirosina se combinan para formar tiroxina (T_4) y triyodotironina (T_3). Estos compuestos yodados forman parte de la molécula de tiroglobulina, el coloide que actúa como depósito de almacenamiento para las hormonas tiroideas. La TSH induce un proceso proteolítico que provoca la liberación de yodotironinas al torrente sanguíneo en forma de hormonas tiroideas.



Herramientas de imágenes

La eliminación de un átomo de yodo del anillo fenólico de T_4 produce T_3 , mientras que la eliminación de un átomo de yodo del anillo no fenólico produce T_3 inversa (RT_3), que es biológicamente inactiva. En un adulto normal, casi una tercera parte de la T_4 secretada cada día se convierte en los tejidos periféricos en T_3 y alrededor del 40 % se convierte en la molécula inactiva T_3 inversa. Cerca del 80 % de la T_3 generada se produce fuera de la glándula tiroidea, principalmente en el hígado y los riñones. La T_3 es de tres a cinco veces más potente que la T_4 , y prácticamente toda la actividad biológica de la T_4 puede atribuirse a la T_3 generada a partir de ella. Aunque la T_4 se secreta con una tasa 20 veces superior a la tasa de producción de la T_3 , es la T_3 la responsable de la mayor parte de la acción tiroidea, si no toda, en el organismo. La T_3 es más potente que la T_4 porque el receptor tiroideo nuclear tiene una afinidad 10 veces mayor por la T_3 que por la T_4 . Aunque la T_4 puede tener cierta actividad intrínseca por sí misma, principalmente actúa como prohormona de la T_3 . Es difícil pensar en un proceso o función corporal que no requiera hormona tiroidea para su funcionamiento normal, no sólo el metabolismo, sino también el desarrollo, la esteroidogénesis y actividades de tejidos más específicos.

Las calorías de los hidratos de carbono parecen ser el principal determinante de las concentraciones de T_3 en los adultos. Existe una relación recíproca entre la T_3 y la RT_3 . Se observan concentraciones bajas de T_3 y concentraciones elevadas de RT_3 en diversas enfermedades como afecciones febriles, lesiones por quemaduras, desnutrición y anorexia nerviosa. El metabolismo está determinado en

gran medida por la producción relativa de T_3 y RT_3 . Durante los períodos de estrés, en los que una reducción del metabolismo ahorraría energía, el organismo produce más RT_3 y menos T_3 , y el metabolismo es más lento. Durante la recuperación, este proceso se invierte y el metabolismo aumenta.

Las hormonas tiroideas circulantes se encuentran en la circulación principalmente unidas a proteínas. Alrededor del 70 % de las hormonas tiroideas están unidas a la globulina fijadora de tiroxina (TBG) que, por consiguiente, es el principal factor determinante de la concentración total de hormonas tiroideas en la circulación. El 30 % restante está unido a la albúmina y la prealbúmina fijadora de tiroxina. Las proteínas fijadoras tienen mayor afinidad por la T_4 y, por tanto, permiten una entrada mayor de T_3 en las células. La TBG se sintetiza en el hígado, y esta síntesis aumenta por la acción de los estrógenos. El paso de hormonas tiroideas al interior y exterior de las células viene regulado por los transportadores de hormonas tiroideas de las membranas celulares; las mutaciones en un transportador clave se asocia a una concentración elevada de T_3 y a retraso psicomotor².

El receptor nuclear para las hormonas tiroideas forma parte de la superfamilia que incluye los receptores para las hormonas esteroideas (v. cap. 2)³. El receptor para las hormonas tiroideas se encuentra en varias formas, los productos de dos genes ubicados en cromosomas diferentes. El gen del receptor α se encuentra en el cromosoma 17, y el del receptor β , en el cromosoma 3. El receptor nuclear para T_3 está presente en todo el organismo, lo que explica las acciones generalizadas de las hormonas tiroideas en él. Las mutaciones del gen del receptor para las hormonas tiroideas inducen la síntesis de un receptor que antagoniza los receptores normales, un síndrome de resistencia tiroidea caracterizado por elevación de las concentraciones de hormonas tiroideas. También está elevada la TSH por la alteración de la acción de las hormonas tiroideas.

El eje tiroideo está estimulado por el factor hipotalámico tiro liberina (TRH) e inhibido por la somatostatina y la dopamina. Las hormonas tiroideas regulan la TSH inhibiendo la secreción de TRH, pero principalmente afectando a la sensibilidad de la hipófisis a la TRH (reduciendo el número de receptores de la TRH). La secreción hipofisaria de TSH es muy sensible a los cambios de las concentraciones circulantes de hormonas tiroideas; una ligera variación de la concentración circulante de T_4 producirá una respuesta muchas veces mayor en la TSH. Las células secretoras de TSH están reguladas por la T_4 , pero sólo después de la conversión de T_4 en T_3 en las células hipofisarias. Aunque la regulación de las hormonas tiroideas tiene lugar en la hipófisis, esta función está permitida por la hormona liberadora hipotalámica, la TRH. Aunque la concentración intracelular de T_3 en algunos tejidos depende fundamentalmente de las concentraciones sanguíneas de T_3 , en el encéfalo y en la hipófisis depende de la conversión intracelular de T_4 en dichos órganos. Por consiguiente, la medición de T_4 y TSH proporciona la evaluación más precisa de la función tiroidea.

La respuesta de la TSH a la TRH está influida principalmente por la concentración circulante de hormonas tiroideas; sin embargo, se asocian efectos menores a los agonistas de la dopamina (inhibición), a los glucocorticoides (inhibición) y a los antagonistas de la dopamina (estimulación). Los estrógenos aumentan el contenido de receptores de TRH en la hipófisis; por tanto, la respuesta de la TSH a la TRH es mayor en las mujeres que en los hombres, y mayor en las mujeres que toman anticonceptivos con estrógenos y progestágenos.

La TRH también estimula la secreción de prolactina por la hipófisis. Las dosis más pequeñas de TRH que son capaces de producir un aumento de TSH también aumentan las concentraciones de prolactina, lo que indica una función fisiológica de la TRH en el control de la secreción de prolactina. Sin embargo, excepto en el hipotiroidismo, los cambios fisiológicos normales y la secreción anómala de prolactina pueden comprenderse en relación con un control inhibitorio dopaminérgico sin tener en cuenta la TRH.

Cambios funcionales asociados al envejecimiento

El metabolismo y la depuración de la tiroxina disminuyen en las personas de edad avanzada, y la secreción de esta hormona disminuye como mecanismo de compensación para mantener concentraciones séricas normales de tiroxina⁴. Con la edad, la conversión de T_4 en T_3 disminuye y las concentraciones de TSH aumentan. La respuesta de la TSH a la TRH es normal en las ancianas. Las concentraciones de TBG disminuyen ligeramente en las mujeres posmenopáusicas, pero no lo suficiente como para alterar los valores séricos.

Volver al principio

Pruebas funcionales tiroideas

Tiroxina libre (FT_4)

Los análisis que miden la T_4 libre suelen ser análisis de desplazamiento que utilizan un anticuerpo anti- T_4 . El resultado no se ve afectado

por los cambios en la TBG y en la unión. La concentración de T_4 libre tiene un intervalo de valores normales diferente de un laboratorio a otro, pero suele ser de 0,8-2 ng/dl.

Tiroxina total (TT_4)

La tiroxina total, tanto la fracción unida a la TBG como la fracción no unida libre, se mide mediante análisis de desplazamiento y, en ausencia de tratamiento hormonal u otras enfermedades, calcula la concentración de tiroxina en la sangre. Sin embargo, la concentración de T_4 libre no se ve afectada por factores que influyen en la TBG, por lo que es la hormona preferida para el análisis.

Índice de tiroxina libre (FTI o T_4)

El índice de tiroxina libre se calcula a partir de los valores de captación de resinas de T_3 y TT_4 . Esta prueba ha sido sustituida por el análisis de T_4 libre.

T_3 total y T_3 inversa

Ambas tironinas pueden medirse mediante inmunoanálisis sensibles. Sin embargo, en la mayoría de las circunstancias clínicas aportan escasa información adicional con respecto a los valores de T_4 libre y TSH. Las situaciones clínicas en las que la medición de estas tironinas es útil se comentan en las enfermedades específicas y están indicadas en el algoritmo.

Tirotropina (TSH)

La TSH (también denominada tirotropina) se mide mediante análisis muy sensibles utilizando anticuerpos monoclonales, generalmente por medio de una técnica que utiliza dos anticuerpos, uno antisubunidad α y otro antisubunidad β de la TSH. Las concentraciones normales varían de un laboratorio a otro, pero el análisis sensible de TSH puede detectar concentraciones de sólo 0,01 μ UI/ml, con un intervalo normal habitual de 0,45-4,5 μ UI/ml. Las personas caucásicas y los ancianos normalmente presentan una concentración de TSH ligeramente mayor (en las personas de 80 años o más se constata un límite superior de 7,5 μ UI/ml), lo que dificulta la interpretación del límite superior del intervalo normal^{5,6}. La TSH es un indicador muy sensible de la acción de las hormonas tiroideas en los tejidos porque depende de la exposición de la hipófisis a la T_4 . En ausencia de enfermedades hipotalámicas o hipofisarias, el análisis sensible de TSH proporcionan la mejor indicación de un exceso o carencia de tiroxina; los cambios leves en la T_4 se reflejan en una respuesta muchas veces mayor de la TSH. Casi todas las mujeres que presentan concentraciones elevadas de TSH sufren hipotiroidismo. Pueden producirse cambios transitorios de la concentración de TSH causados por enfermedades sistémicas, trastornos psiquiátricos graves y tratamiento farmacológico con glucocorticoides o dopamina.

Anticuerpo de receptores de TSH

Los anticuerpos que compiten con la TSH por su receptor se conocen conjuntamente como anticuerpos de receptores de TSH, y se denominan TRAb. Los análisis determinan la inhibición de la unión a TSH, pero el porcentaje de unión normalmente se relaciona con la activación del receptor por parte de anticuerpos estimuladores. En la mayoría de los pacientes con enfermedad de Graves podrán detectarse anticuerpos TRAb, de receptores de TSH. Ésta es una prueba fundamental en pacientes con hipertiroidismo para diferenciar entre enfermedad de Graves e hipertiroidismo no autoinmunitario, concretamente bocio multinodular tóxico, para seleccionar el tratamiento adecuado. Esta prueba no es necesaria para controlar el tratamiento.

Gammagrafía con captación de yodo radiactivo

Como la glándula tiroidea es el único tejido que utiliza yodo, pueden emplearse radioisótopos de yodo para medir la actividad de esta glándula y localizar actividad en ella. La gammagrafía se obtiene 24 h después de la administración oral de ^{123}I .

Evaluación analítica

El algoritmo representa una estrategia clínica rentable y precisa. Para el cribado o cuando existe una sospecha clínica relativamente baja de enfermedad tiroidea, el paso inicial es medir la TSH. Una concentración normal de TSH básicamente descarta un hipotiroidismo o un hipertiroidismo. Una concentración alta de TSH exige la medición de la T_4 libre para confirmar el diagnóstico de hipotiroidismo.

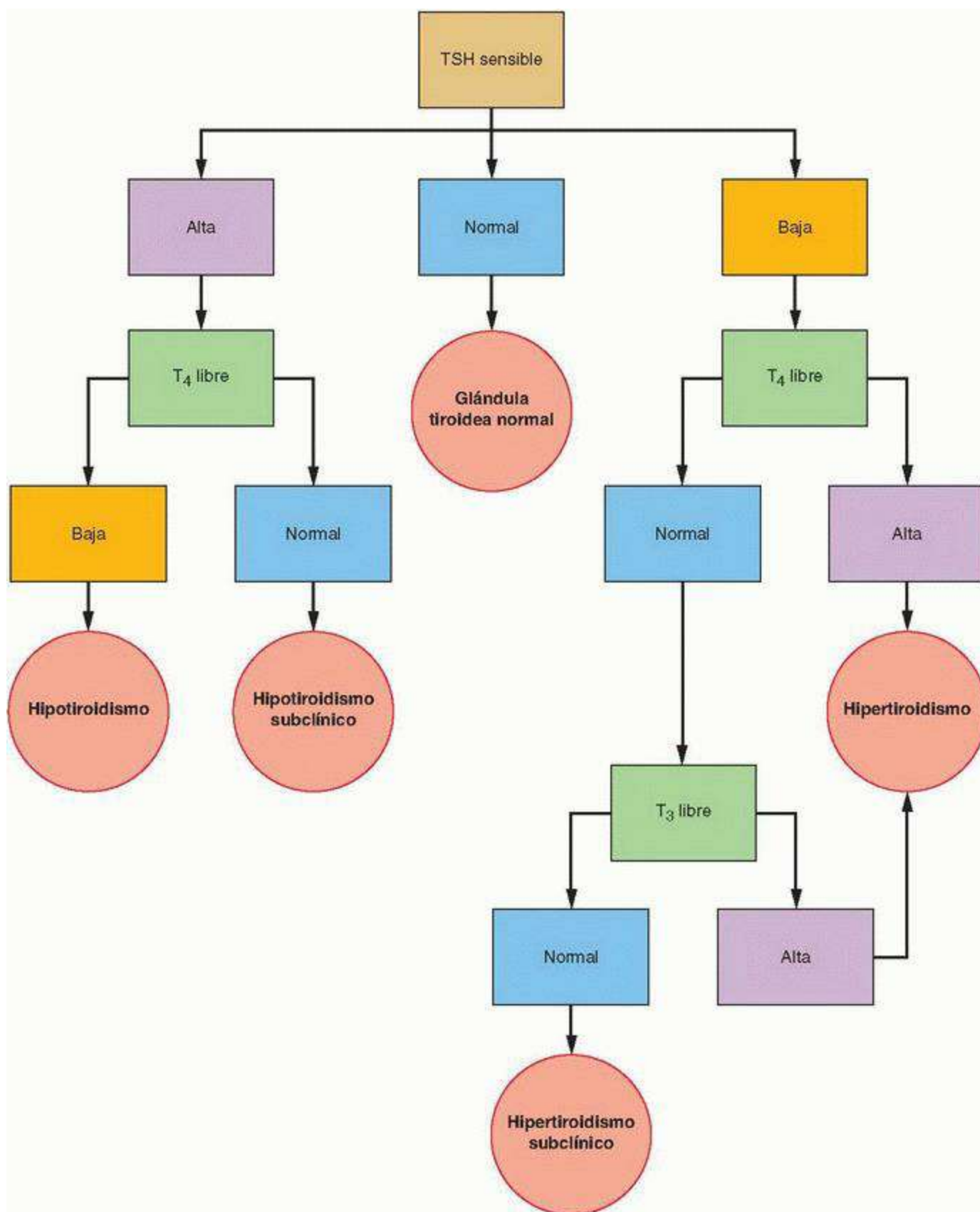
Si la TSH inicial está baja, especialmente por debajo de 0,08 μ UI/ml, la medición de una T_4 alta confirmará el diagnóstico de hipertiroidismo. Si la T_4 es normal, se mide la concentración de T_3 , ya que algunos pacientes con hipertiroidismo presentan predominantemente toxicosis por T_3 . Si la T_3 es normal, este estado compensado se denomina hipertiroidismo subclínico. Algunos de estos pacientes presentarán con el tiempo una elevación de la concentración de T_4 o T_3 con hipertiroidismo verdadero.

Volver al principio

Hipotiroidismo

En la mayoría de los casos de hipotiroidismo no existe una causa específica evidente. Se cree que el hipotiroidismo suele ser secundario a una reacción autoinmunitaria, y cuando existe formación de bocio se denomina tiroiditis de Hashimoto⁷. Salvo que pueda confirmarse una función tiroidea anómala mediante una evaluación analítica específica, no está indicado el tratamiento empírico con hormonas tiroideas, y hay que resaltar especialmente el hecho de que el tratamiento con hormonas tiroideas no es eficaz para la esterilidad en mujeres eutiroides. El hipotiroidismo puede ser una causa de abortos recurrentes, por lo que en estas pacientes está justificado realizar una evaluación de la función tiroidea.

El hipotiroidismo aumenta con la edad y es más frecuente en las mujeres⁸. Hasta el 45 % de las glándulas tiroideas de las mujeres mayores de 60 años muestra signos de tiroiditis⁹. En mujeres ingresadas en servicios de geriatría, entre el 2 % y el 4 % presenta un hipotiroidismo clínicamente evidente. ***Por consiguiente, el hipotiroidismo es suficientemente frecuente como para merecer su consideración en la mayoría de las ancianas y como para que esté justificada su evaluación selectiva incluso en ancianas asintomáticas. Se recomienda realizar una evaluación selectiva en las mujeres por medio del análisis de TSH cada 5 años a partir de los 35 años y después cada 2 años a partir de los 60 años o ante la aparición de síntomas indicativos de hipotiroidismo***¹⁰.



Herramientas de imágenes

Las irregularidades menstruales y los problemas hemorrágicos son frecuentes en las mujeres hipotiroideas. La amenorrea puede ser consecuencia del hipotiroidismo, tanto con concentraciones elevadas de prolactina inducidas por la TRH como con concentraciones normales de prolactina. Otras manifestaciones clínicas del hipotiroidismo son: estreñimiento, intolerancia al frío, retraso psicomotor, síndrome del túnel carpiano y disminución de la tolerancia al esfuerzo. Sin embargo, las pacientes a menudo parecen asintomáticas. Una evaluación meticulosa puede revelar lentitud mental, pérdida de energía, fatiga, déficit de memoria, somnolencia, lentitud en el habla, voz grave, retención de agua, edema periorbitario, lentitud de los reflejos, temperatura corporal baja y bradicardia. El hipotiroidismo puede causar hipertensión, anomalías cognitivas, derrame pericárdico, hipertrofia miocárdica septal asimétrica, miopatía, neuropatía, ataxia, anemia, elevación del colesterol y del colesterol-LDL o hiponatremia. La infiltración mixedematosa puede producir poliquistosis ovárica¹¹. El aumento del colesterol se debe a la afectación de la depuración del colesterol-LDL secundaria a una disminución de los

receptores de membrana para las LDL. El mecanismo para este efecto sobre el LDL se atribuye a un elemento de respuesta tiroidea en el gen del receptor para las LDL¹².

Las enzimas séricas pueden estar elevadas por disminución de su depuración, entre ellas creatina fosfocinasa (CPK), aspartato aminotransferasa (AST, SGOT), alanina aminotransferasa (ALT, SGPT), deshidrogenasa láctica (LDH) y fosfatasa alcalina, lo cual provoca una búsqueda infructuosa de otras enfermedades orgánicas. ***Está justificado realizar una evaluación selectiva de hipotiroidismo en cualquier mujer con anomalías menstruales o con síntomas de cansancio y depresión. Además, debe evaluarse selectivamente a las pacientes que presentan concentraciones elevadas de colesterol y colesterol-LDL.***

Diagnóstico del hipotiroidismo

La insuficiencia tiroidea primaria provoca un descenso de las concentraciones de hormonas tiroideas circulantes, lo que estimula la producción de TSH por la hipófisis. Una concentración elevada de TSH y una concentración baja de T₄ confirman el diagnóstico. El hipotiroidismo puede deberse a insuficiencia hipofisaria, en cuyo caso la TSH estará inapropiadamente baja en relación con la concentración de T₄. La causa más frecuente es una enfermedad tiroidea autoinmunitaria (concentraciones elevadas de anticuerpos antitiroideos) en zonas con un aporte de yodo normal. Sin embargo, el establecimiento de un diagnóstico etiológico en las mujeres apenas es relevante para el tratamiento clínico.

Hipotiroidismo subclínico

En el hipotiroidismo precoz, con síntomas o signos indetectables, se puede descubrir un estado de descompensación mediante una TSH elevada (mayor que el límite superior del intervalo normal, 0,45-4,5 μUI/ml) y una T₄ normal (estado denominado hipotiroidismo subclínico). La prevalencia es mayor en las mujeres. Aproximadamente entre el 2 % y el 5 % *cada año* terminará con hipotiroidismo clínico con bajas concentraciones de T₄^{13,14}. Se observa hipotiroidismo subclínico en un porcentaje de entre el 4 % y el 8,5 % de los adultos estadounidenses, es menos común en personas de raza negra, y aumenta con la edad, observándose hasta en el 20 % de las mujeres de más de 60 años¹⁴.

Un buen motivo para tratar el hipotiroidismo subclínico es evitar la aparición de bocio. Además, algunas pacientes en retrospectiva (después del tratamiento) reconocen una mejoría física y bienestar mental. Las pacientes con hipotiroidismo subclínico presentan alteraciones del metabolismo energético en el músculo esquelético¹⁵. Se ha documentado una mejoría del déficit de la función cognitiva y del comportamiento emocional con el tratamiento del hipotiroidismo subclínico con tiroxina¹⁶. En las pacientes asintomáticas está justificado medir los anticuerpos antitiroideos. Una prueba positiva identifica a las pacientes en las que probablemente se desarrollará un hipotiroidismo clínico, con una tasa anual de aproximadamente el 20 %. Con elevaciones muy ligeras de la TSH (inferiores a 10 μUI/ml), es razonable no tratar a las pacientes asintomáticas, sobre todo a los de más de 80 años, y comprobar la función tiroidea cada 6 meses para detectar un posible avance del deterioro; sin embargo, en las pacientes con síntomas el tratamiento puede ser beneficioso¹³. Las pacientes con un perfil de colesterol-lipoproteínas anómalo pueden mostrar una mejoría rápida con el tratamiento con tiroxina¹⁷⁻¹⁹. El hipotiroidismo subclínico es un factor de riesgo importante de cardiopatía coronaria²⁰. Además, la anemia ferropénica es frecuente en estas pacientes y responde mejor cuando se añade levotiroxina al tratamiento con hierro²¹.

El riesgo de aborto aumenta en las mujeres con hipotiroidismo clínico no corregido o incluso hipotiroidismo subclínico. Los resultados de un estudio del desenlace del embarazo en mujeres con hipotiroidismo contradijeron la idea de que el hipotiroidismo subclínico no afecta al embarazo²².

La incidencia de abortos fue muy baja en las mujeres hipotiroideas tratadas que tenían índices tiroideos normales, pero aumentó notablemente en las mujeres con concentraciones elevadas de TSH, incluidas las mujeres con enfermedad subclínica no tratada y las mujeres con enfermedad clínica que recibieron un insuficiente tratamiento reconstitutivo exógeno con hormonas tiroideas. ***Estas observaciones indican que el hipotiroidismo subclínico no es totalmente benigno y respaldan las recomendaciones de incluir el análisis sistemático de la concentración de TSH en la evaluación de mujeres con abortos recurrentes.***

Tratamiento del hipotiroidismo

El tratamiento inicial es sencillo: administración diaria de tiroxina (T₄) sintética. Las mezclas de T₄ y T₃, en forma de glándula tiroidea desecada, proporcionan una cantidad de T₃ superior a la secreción tiroidea normal. Es mejor suministrar T₄ y permitir que el proceso de conversión periférica proporcione la T₃^{23,24}. Los preparados tiroideos «naturales» no son mejores y, de hecho, pueden ser nocivos. Las pacientes que toman preparados biológicos deben cambiarlos por tiroxina sintética. Diversos estudios han documentado que la adición de

T₃ a T₄ no mejora los resultados del tratamiento²⁵⁻²⁷. Debido al riesgo de enfermedad coronaria en las ancianas, la dosis inicial debe ser de entre 25 µg y 50 µg diarios durante 4 semanas y posteriormente aumentarse en 25 µg diarios cada 4 semanas según la evaluación clínica y bioquímica. La dosis necesaria suele estar próxima a 3,3 µg/kg de peso, pero puede ser menor en mujeres muy ancianas²⁸. La dosis final media necesaria en las ancianas es de un 70 % de la dosis de pacientes más jóvenes. ***Las pacientes que han estado recibiendo hormonas tiroideas durante mucho tiempo pueden suspender la medicación. La recuperación del eje hipotálamo-hipofisario suele requerir 8 semanas, período después del cual pueden medirse las concentraciones de TSH y T₄ libre.***

Evaluación del tratamiento

Cuando la paciente parece estar clínicamente eutiroides, la evaluación de las concentraciones de TSH proporcionará la evaluación más precisa de la idoneidad del tratamiento reemplazativo con hormonas tiroideas. El objetivo es mantener la concentración de TSH en la *mitad inferior* del intervalo normal, entre 0,45 µUI/ml y 2 µUI/ml^{7,29}. La necesidad de hormonas tiroideas disminuye con la edad. Un paciente tratado con hormona tiroidea debería someterse una vez al año al análisis de TSH, y en todos los pacientes debería mantenerse el mismo producto de levotiroxina. Si la concentración de TSH es baja, entonces deberá determinarse la concentración de T₄ libre para ajustar mejor la dosis de tiroxina³⁰. ***La respuesta total de la TSH a los cambios en la T₄ es relativamente lenta; se requiere un mínimo de 8 semanas entre los cambios posológicos y la evaluación de la TSH.***

Volver al principio

Hipertiroidismo

Las dos causas principales del hipertiroidismo son la enfermedad de Graves (bocio difuso tóxico) y la enfermedad de Plummer (bocio nodular tóxico)³¹. La enfermedad de Plummer suele observarse en mujeres posmenopáusicas que tienen antecedentes prolongados de bocio. El 20 % de las pacientes hipertiroides son mayores de 60 años y el 25 % de las ancianas con hipertiroidismo presenta un síndrome apático o atípico.

La enfermedad de Graves, entre 5 y 10 veces más frecuente en las mujeres que en los hombres, se caracteriza por la tríada de hipertiroidismo, oftalmopatía y mixedema pretibial, y está causada por autoanticuerpos que tienen propiedades de la TSH y, por lo tanto, se unen al receptor de la TSH y lo activan. La determinación de los anticuerpos de receptores de TSH es fundamental para distinguir entre enfermedad de Graves y bocio tóxico. Los cambios menstruales asociados al hipertiroidismo son impredecibles, y varían entre amenorrea, oligomenorrea y ciclos normales (por lo tanto, la amenorrea en una mujer tirotóxica puede deberse a un embarazo).

Los síntomas clásicos de la tirotoxicosis son nerviosismo, alteraciones del sueño, intolerancia al calor, adelgazamiento, sudación, palpitations y diarrea. Estos síntomas se asocian a hallazgos típicos en la exploración física: proptosis, retracción palpebral, taquicardia, temblor, piel caliente y húmeda y bocio. Las mujeres en edad de procrear suelen presentar el cuadro clásico. En las mujeres posmenopáusicas, los síntomas a menudo se concentran en un solo aparato u órgano, especialmente el aparato cardiovascular o el sistema nervioso central. No hay bocio en el 40 % de los casos. Se produce taquicardia sinusal en menos del 50 % de los casos, pero en el 40 % aparece fibrilación auricular que no responde a la cardioversión o a la reversión espontánea al ritmo sinusal. En las ancianas, a menudo existe una enfermedad concomitante, como una infección o una enfermedad coronaria, que domina el cuadro clínico.

La presencia de hipertiroidismo en mujeres mayores se describe a veces como un «hipertiroidismo apático» porque las manifestaciones clínicas son distintas. La tríada de adelgazamiento, estreñimiento e inapetencia, que hace pensar en una neoplasia maligna digestiva, aparece casi en el 15 % de las ancianas con hipertiroidismo. La oftalmopatía es poco frecuente en las pacientes de edad avanzada. El médico debe considerar el diagnóstico en ancianas con «retraso del desarrollo», pacientes con un deterioro progresivo sin causas evidentes y pacientes con cardiopatía, pérdida de peso sin causa evidente, y alteraciones mentales y psicológicas.

Las alteraciones psicológicas no son infrecuentes en las mujeres hipertiroides. Debe realizarse una evaluación selectiva de hipertiroidismo en las mujeres que refieren labilidad emocional y nerviosismo.

Diagnóstico del hipertiroidismo

El diagnóstico de hipertiroidismo requiere análisis de laboratorio. La supresión de la TSH (por debajo de 0,4 µUI/ml) con concentraciones altas de T₄ o T₃ confirma el diagnóstico. Aproximadamente el 2 % de los adultos estadounidenses presentará hipertiroidismo subclínico, más frecuente en mujeres y en personas de raza negra¹⁴. La evolución a hipertiroidismo manifiesto se limita fundamentalmente a pacientes con una concentración de TSH inferior a 0,1 µUI/ml. La enfermedad de Graves se relaciona con la presencia de autoanticuerpos de receptores de TSH, TRAb. La determinación de TRAb en todos los pacientes con hipertiroidismo es importante para

confirmar un diagnóstico de enfermedad de Graves³². En la mayoría de las pacientes debe realizarse una prueba de captación tiroidea de yodo radiactivo y una gammagrafía después de la confirmación del diagnóstico con las pruebas analíticas. Está indicado el tratamiento farmacológico si la captación está inhibida. La gammagrafía indicará si la paciente tiene un bocio difuso tóxico, un nódulo caliente solitario o un nódulo caliente en una glándula multinodular. El bocio tóxico multinodular es más frecuente en las ancianas. La hipersecreción de TSH como causa de hipertiroidismo es muy poco frecuente; la combinación de una TSH normal o elevada y hormonas tiroideas elevadas indica esta posibilidad.

Hipertiroidismo subclínico

Por definición, las pacientes con hipertiroidismo subclínico presentan concentraciones normales de T_4 y T_3 y concentraciones bajas de TSH. La concentración de TSH puede suprimirse hasta $0,1 \mu\text{UI/ml}$ y $0,5 \mu\text{UI/ml}$ por enfermedades generales y fármacos como los glucocorticoides, la dopamina y los anticonvulsivos; sin embargo, esta supresión no se extiende por debajo de $0,1 \mu\text{UI/ml}$. Los valores inferiores a $0,1 \mu\text{UI/ml}$ se consideran no detectables, y las pacientes con hipertiroidismo clínico suelen presentar concentraciones no detectables de TSH. El hipertiroidismo subclínico tiene una incidencia un 50 % menor en las ancianas que el hipotiroidismo subclínico (excluida la causa más frecuente, el tratamiento con dosis excesivas de tiroxina). Hay que tener en cuenta que la dosis de tiroxina necesaria para tratar el hipotiroidismo disminuye con la edad (debido a la reducción de la depuración metabólica asociada al envejecimiento); debe medirse la concentración de TSH anualmente en todas las pacientes tratadas con hormonas tiroideas. La fibrilación auricular es un problema cardiovascular frecuente asociado al hipertiroidismo subclínico, sobre todo en mujeres de mayor edad cuando la TSH es inferior a $0,1 \mu\text{UI/ml}$ ^{14,33}. La progresión a hipertiroidismo clínico es infrecuente. ***Por consiguiente, las concentraciones de TSH inferiores a $0,1 \mu\text{UI/ml}$ deben tratarse a fin de evitar osteopenia y fibrilación auricular en las ancianas y en las mujeres con riesgo de osteoporosis y cardiopatía. Con una concentración de TSH de entre $0,1 \mu\text{UI/ml}$ y $0,4 \mu\text{UI/ml}$, el tratamiento sólo está indicado en pacientes ancianas pero en mujeres más jóvenes está justificado el seguimiento de la TSH cada 6 meses***^{14,34,35}.

Tratamiento del hipertiroidismo

El tratamiento tiene varios objetivos: el control de los efectos de las hormonas tiroideas en los tejidos periféricos mediante el bloqueo farmacológico de los receptores adrenérgicos β , la inhibición de la secreción y liberación de hormonas tiroideas por la glándula tiroidea, y el tratamiento específico de enfermedades sistémicas no tiroideas que pueden agravar el hipertiroidismo o verse afectadas negativamente por este trastorno³⁶. Los fármacos antitiroideos se administran inicialmente para alcanzar un nivel eutiroides antes de administrar el tratamiento definitivo con yodo radiactivo sólo cuando los síntomas son graves o cuando debe retrasarse el tratamiento con yodo radiactivo. Naturalmente, es importante asegurarse de que la paciente no está embarazada antes de iniciar el tratamiento con yodo radiactivo, y debe posponerse el embarazo durante varios meses después del tratamiento. El control de la respuesta al tratamiento requiere un intervalo completo de 8 semanas para la estabilización del sistema hipotálamohipófiso-tiroideo.

Fármacos antitiroideos

El fármaco de elección en la mayoría de circunstancias (excepto en mujeres embarazadas, tal como se comenta a continuación) es el metimazol, porque tiene pocos efectos adversos. Este fármaco inhibe la organificación del yoduro, y reduce la producción de T_4 y T_3 . La dosis oral es de 10-20 mg diarios. El comienzo del efecto tiene lugar a las 2-4 semanas. Recuérdese que la semivida de la tiroxina es de aproximadamente 1 semana y que la glándula habitualmente posee depósitos abundantes de T_4 . El efecto máximo se manifiesta a las 4-8 semanas. La dosis puede reducirse gradualmente una vez controlada la enfermedad hasta una dosis de mantenimiento de 5-10 mg diarios. Los principales efectos secundarios son el exantema, los síntomas digestivos y la agranulocitosis (una reacción idiosincrásica). El propranolol y otros β -bloqueantes son eficaces para controlar rápidamente los efectos de las hormonas tiroideas en los tejidos periféricos. La dosis suele ser de 20-40 mg cada 12 h por vía oral, y se ajusta para mantener una frecuencia cardíaca de aproximadamente 100 lat/min. El fármaco puede causar broncoespasmo, empeoramiento de la insuficiencia cardíaca congestiva, cansancio y depresión. Casi nunca se necesita yodo inorgánico para bloquear la liberación de hormonas por la glándula. Es suficiente con 2 gotas de solución de Lugol disueltas en agua al día. El comienzo del efecto tiene lugar después de 1-2 días, con un efecto máximo a los 3-7 días. Puede producirse desaparición de la protección en 2-6 semanas, y el fármaco puede causar exantema, fiebre y parotiditis. El yodo impide la administración de yodo radiactivo durante varios meses.

La mayoría de las pacientes a las que se vaya a tratar con yodo radiactivo no deben recibir tratamiento previo con fármacos antitiroideos. Algunas pacientes con nódulos calientes en glándulas multinodulares requieren cirugía por el tamaño de la glándula y porque el hipertiroidismo tiende a reaparecer en nódulos nuevos después de la ablación del nódulo caliente original. Esto puede motivar tratamientos repetitivos con dosis considerables de yodo radiactivo, por lo que puede ser preferible la cirugía. Todas las pacientes tratadas de forma definitiva de hipertiroidismo deben ser controladas por la posible aparición de hipotiroidismo.

Volver al principio

Osteoporosis y exceso de tiroxina

Como las mujeres posmenopáusicas tienen mayor riesgo de osteoporosis y a menudo presentan hipertiroidismo o reciben tratamiento con levotiroxina para el hipotiroidismo, es importante entender cómo afectan las hormonas tiroideas al hueso. Un exceso de hormonas tiroideas altera la integridad ósea por medio de efectos directos sobre el hueso y la absorción intestinal de calcio, e indirectamente por medio de los efectos de la vitamina D, la calcitonina y la hormona paratiroidea³⁷.

La hormona tiroidea aumenta la resorción mineral ósea. Además, el calcio total y el calcio iónico aumentan en las mujeres hipertiroideas, e inducen aumentos del fósforo sérico, la fosfatasa alcalina y la proteína Gla ósea (osteocalcina), un marcador del recambio óseo. La hormona paratiroidea disminuye en respuesta al aumento del calcio sérico, lo que provoca una reducción de la hidroxilación de la vitamina D. La absorción intestinal de calcio y fosfato disminuye, mientras que la excreción urinaria de hidroxiprolina y calcio aumenta. El efecto neto del exceso de hormona tiroidea es un aumento de la resorción ósea y la consiguiente disminución en la densidad ósea (osteoporosis)³⁸.

Estos efectos adquieren más importancia con la exposición prolongada a un exceso de hormonas tiroideas³⁹. Las mujeres con hipertiroidismo corren un mayor riesgo de sufrir fracturas y sufren fracturas posmenopáusicas antes de lo habitual^{40,41}. En las mujeres posmenopáusicas con hipertiroidismo subclínico es menor la determinación de la densidad ósea y en consecuencia mayor la incidencia de fracturas^{42,43}.

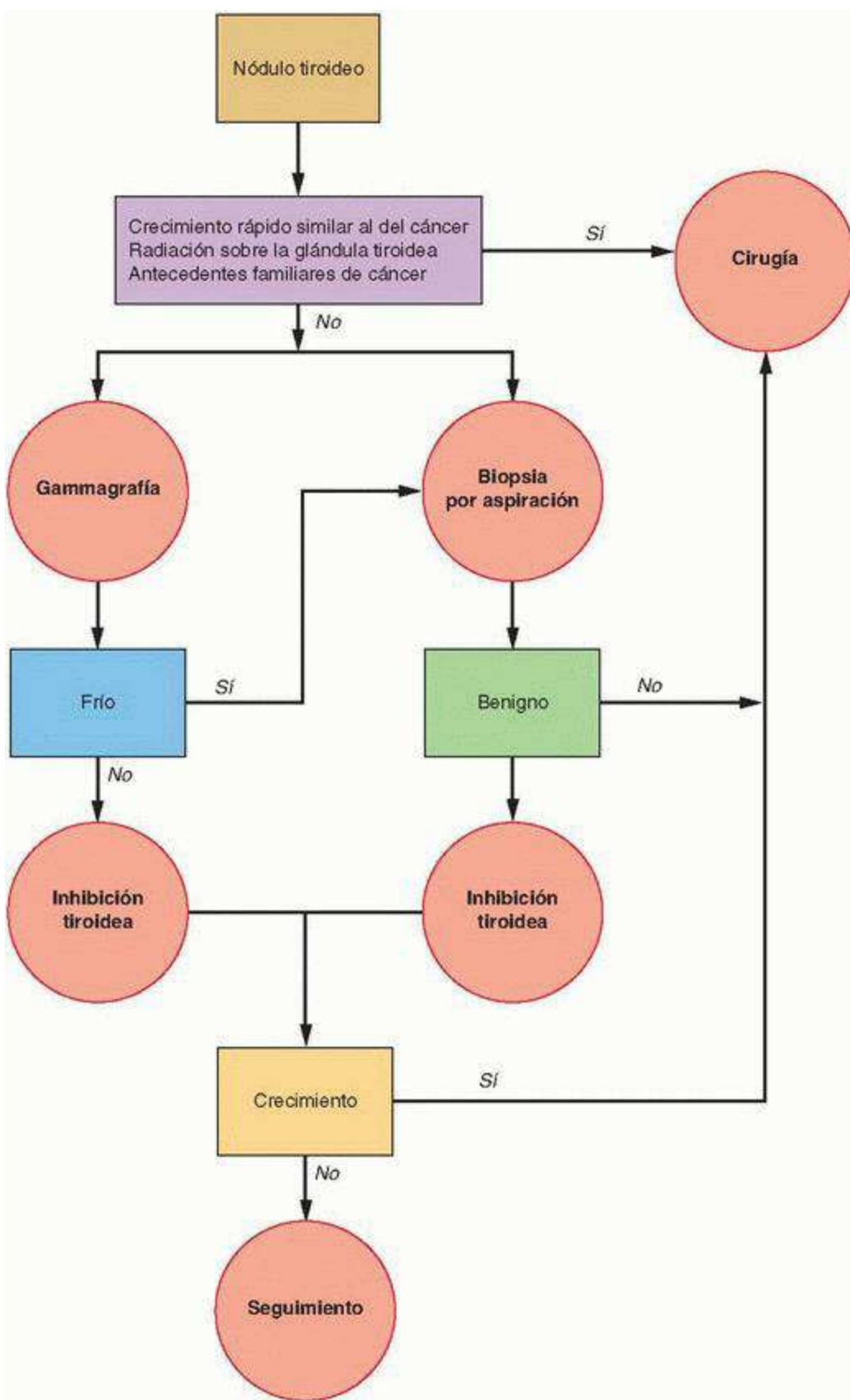
Una de las principales preocupaciones es que el tratamiento de restitución leve y crónico con un exceso de hormonas tiroideas, especialmente en mujeres posmenopáusicas, pueda aumentar el riesgo de osteoporosis, lo que realmente se ha documentado⁴⁴. Se ha observado que la densidad ósea disminuye (9 %) en las mujeres premenopáusicas que reciben suficiente tiroxina para inhibir la TSH durante 10 años o más⁴⁵. En un metaanálisis de la bibliografía sobre este tema, se concluyó que las mujeres premenopáusicas tratadas durante períodos largos no sufrían una pérdida de hueso clínicamente significativa (probablemente por el efecto protector de la presencia de estrógenos); sin embargo, las mujeres posmenopáusicas pierden más hueso si el tratamiento con hormonas tiroideas origina concentraciones de TSH inferiores al intervalo normal⁴⁶. No obstante, diversos estudios de casos y controles y de cohortes no han detectado un aumento de la incidencia de fracturas asociadas a la administración de hormonas tiroideas⁴⁷⁻⁴⁹.

Como se trata de un problema fácilmente evitable, consideramos que la exposición a concentraciones excesivas de tiroxina debe añadirse a los factores de riesgo de la osteoporosis. Está justificado controlar a las pacientes (tanto mujeres premenopáusicas como especialmente mujeres posmenopáusicas) tratadas con tiroxina con niveles de TSH para confirmar que las dosis de levotiroxina son «fisiológicas». En algunas pacientes que requieren dosis de tiroxina inhibitorias de la TSH, como las pacientes oncológicas, debe considerarse la existencia de un riesgo mayor de osteoporosis. Sería prudente evaluar la densidad ósea en las mujeres que reciben tratamiento a largo plazo con hormonas tiroideas y en las mujeres que reciben dosis altas de tiroxina supresoras de la TSH. En estas pacientes, debe considerarse seriamente el tratamiento hormonal, programas de ejercicio y, posiblemente, tratamiento con bisfosfonatos. En un estudio transversal realizado con ancianas, la osteopenia asociada al tratamiento a largo plazo con hormonas tiroideas se evitó en las mujeres que también tomaban estrógenos⁵⁰.

Volver al principio

Nódulos tiroideos

El principal problema de los nódulos tiroideos es la posibilidad de aparición de cáncer tiroideo⁵¹. Los nódulos únicos son cuatro veces más frecuentes en las mujeres, y el carcinoma tiroideo es casi tres veces más frecuente en las mujeres que en los varones. La incidencia aumenta de manera uniforme a partir de los 55 años. La mortalidad por cáncer tiroideo afecta preferentemente a las personas de mediana edad y a los ancianos. Hay cuatro tipos fundamentales de carcinoma primario de tiroides: papilar, folicular, anaplásico y medular. El 12 % de los nódulos solitarios «fríos» (los que no captan el yodo radiactivo o el pertecnato en la gammagrafía tiroidea) son malignos. Esto significa también que la mayoría son benignos. La extirpación quirúrgica de nódulos puede provocar parálisis de las cuerdas vocales, hipoparatiroidismo y otras complicaciones. Por consiguiente, el objetivo es seleccionar para cirugía curativa a las pacientes con las máximas probabilidades de que el nódulo sea maligno.



Herramientas de imágenes

Datos epidemiológicos y clínicos

Los principales factores de riesgo del cáncer tiroideo son los antecedentes familiares de esta enfermedad o los antecedentes de radiación de la cabeza o el cuello. En pacientes que han recibido radiación sobre la glándula tiroidea, casi una tercera parte presentará anomalías tiroideas y aproximadamente una tercera parte de ellas sufrirá cáncer tiroideo (alrededor de un 10 % del total). Se ha calculado que el riesgo carcinógeno es del 1 % por 100 rad en 20 años. Un nódulo que crece rápidamente, un nódulo duro, la presencia de ganglios linfáticos regionales palpables y la parálisis de las cuerdas vocales aumentan enormemente la probabilidad de cáncer tiroideo.

Los nódulos tiroideos en glándulas tiroideas multinodulares no expuestas previamente a radiación de la glándula tiroidea no tienen un

riesgo mayor de carcinoma tiroideo que las glándulas normales. Por consiguiente, los nódulos tiroideos predominantes en glándulas multinodulares deben ser objeto de seguimiento y, si un nódulo crece, deben considerarse la realización de una biopsia o la cirugía.

Estrategia diagnóstica

En las pacientes con un nódulo tiroideo, la evaluación analítica de la función tiroidea es esencial. Si la función tiroidea es anómala, el nódulo casi siempre es benigno. Se necesita una ecografía de la glándula tiroidea para identificar la presencia de nódulos no palpables y orientar la biopsia con aguja fina. Si se detecta un nódulo tiroideo, hay que realizar una caracterización clínica del mismo y una exploración de los ganglios linfáticos, y preguntar a la paciente si ha notado un crecimiento rápido del nódulo y si tiene antecedentes familiares o antecedentes de radiación del tiroides. Ante cualquiera de estos hallazgos, se recomienda la extirpación quirúrgica del nódulo. Si no hay ninguno de estos datos, se realizará directamente una biopsia por aspiración con aguja fina. La inhibición con tratamiento con levotiroxina ha dejado de ser recomendable por dos razones: poca eficacia y dificultades para diferenciar entre lesiones benignas y cáncer tiroideo.

El carcinoma medular, aunque sólo representa el 5 % de los tumores malignos tiroideos, se asocia a diseminación precoz y a índices bajos de supervivencia. El carcinoma medular tiroideo es singular porque la calcitonina sérica es un marcador tumoral muy sensible y específico. Se recomienda medir la calcitonina sérica en las ancianas con nódulos solitarios para diagnosticar antes el carcinoma medular⁵².

La presencia de nódulos tiroideos durante el embarazo sigue el mismo tratamiento. El embarazo no afecta a la evolución de la neoplasia tiroidea maligna y los tumores bien diferenciados pueden tratarse después del parto⁵³. Obviamente no debe administrarse yodo radiactivo durante el embarazo.

Aspiración con aguja fina

La biopsia por aspiración con aguja fina tiene una sensibilidad del 83 % y una especificidad del 92 % en el diagnóstico de neoplasias malignas tiroideas⁵⁴. Cuando el resultado de la biopsia es «indeterminado», aproximadamente en una tercera parte de los casos se confirma su malignidad con la tiroidectomía. Si la biopsia por aspiración con aguja fina revela células sospechosas o es indeterminada, debe realizarse una tiroidectomía subtotal para el diagnóstico y el tratamiento. Si la biopsia por aspiración es benigna, puede repetirse la biopsia después de 1 año para evitar falsos negativos. El crecimiento indica la necesidad de efectuar una biopsia o de cirugía. En algunos casos, especialmente en las ancianas, puede hacerse un seguimiento de los nódulos sin tratamiento y con un riesgo bajo. La experiencia clínica con la inhibición de levotiroxina ha sido decepcionante y ha dejado de recomendarse.

Volver al principio

Glándula tiroidea y embarazo

En respuesta a las demandas metabólicas del embarazo, se produce un aumento del metabolismo basal (principalmente debido al metabolismo fetal), de la captación de yodo y del tamaño de la glándula tiroidea causado por hiperplasia y aumento de la vascularización⁵⁵. No obstante, a pesar del aumento de la actividad tiroidea, una mujer embarazada es eutiroidea con una concentración de TSH, de T₄ libre y de T₃ libre que se mantenga dentro del intervalo normal; es necesario evaluar los nódulos tiroideos y el bocio. Durante el embarazo disminuye la eliminación de yoduro por los riñones. Por este motivo (junto con las pérdidas de yoduro hacia el feto), la prevalencia de bocio aumenta en zonas de carencia de yodo⁵⁶. Esto no representa un problema en Estados Unidos, y todo bocio debe considerarse patológico. En muchas partes del mundo no existe una disponibilidad suficiente de yodo en el entorno, y el embarazo aumenta el riesgo de carencia de yodo.

El aumento de la actividad tiroidea en el embarazo se acompaña de un notable aumento de las concentraciones circulantes de TBG en respuesta a los estrógenos; así, se alcanza un nuevo equilibrio con un aumento de la parte unida de las hormonas tiroideas. El mecanismo del efecto de los estrógenos sobre la TBG es un aumento de la síntesis hepática y un aumento de la glucosilación de la molécula de TBG que disminuye su depuración.

El aumento de la actividad tiroidea se atribuye a las sustancias tirótropas secretadas por la placenta: una tirotrópica coriónica y la actividad tirótropa de la gonadotropina coriónica humana (GCh)^{57,58}. Se ha calculado que la GCh contiene aproximadamente 1/4 000 de la actividad tirótropa de la TSH humana. En situaciones en que las concentraciones de GCh están muy elevadas, la actividad tirótropa puede ser suficiente para producir hipertiroidismo (gestacional), que puede observarse incluso en el embarazo normal⁵⁹.

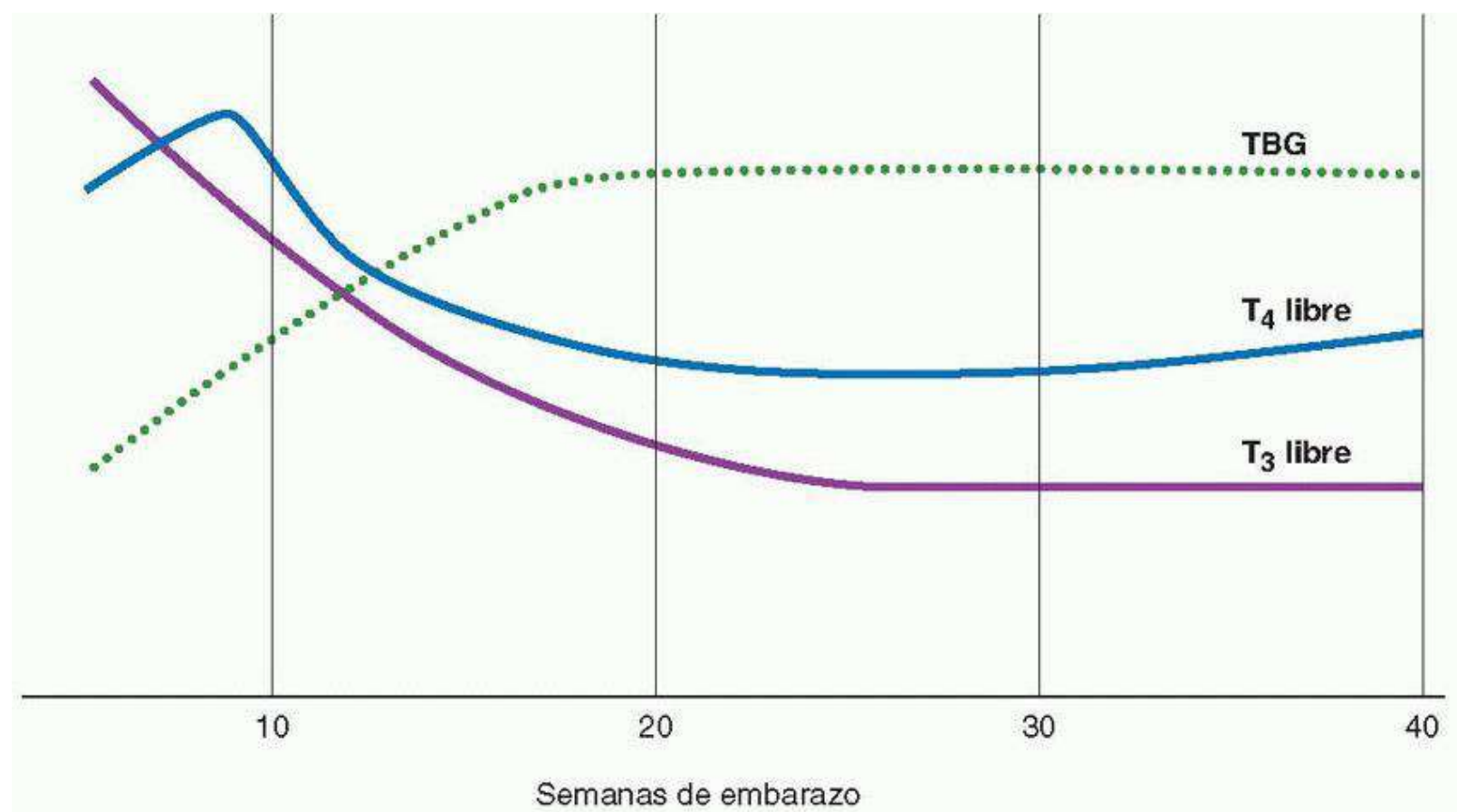
Las concentraciones de TBG alcanzan un valor máximo (concentración dos veces mayor que el valor de las mujeres no embarazadas)

aproximadamente a las 15 semanas, que se mantiene durante el resto del embarazo⁶⁰. La T_4 sufre un ligero aumento durante el primer trimestre, pero la T_3 aumenta de un modo más notable.

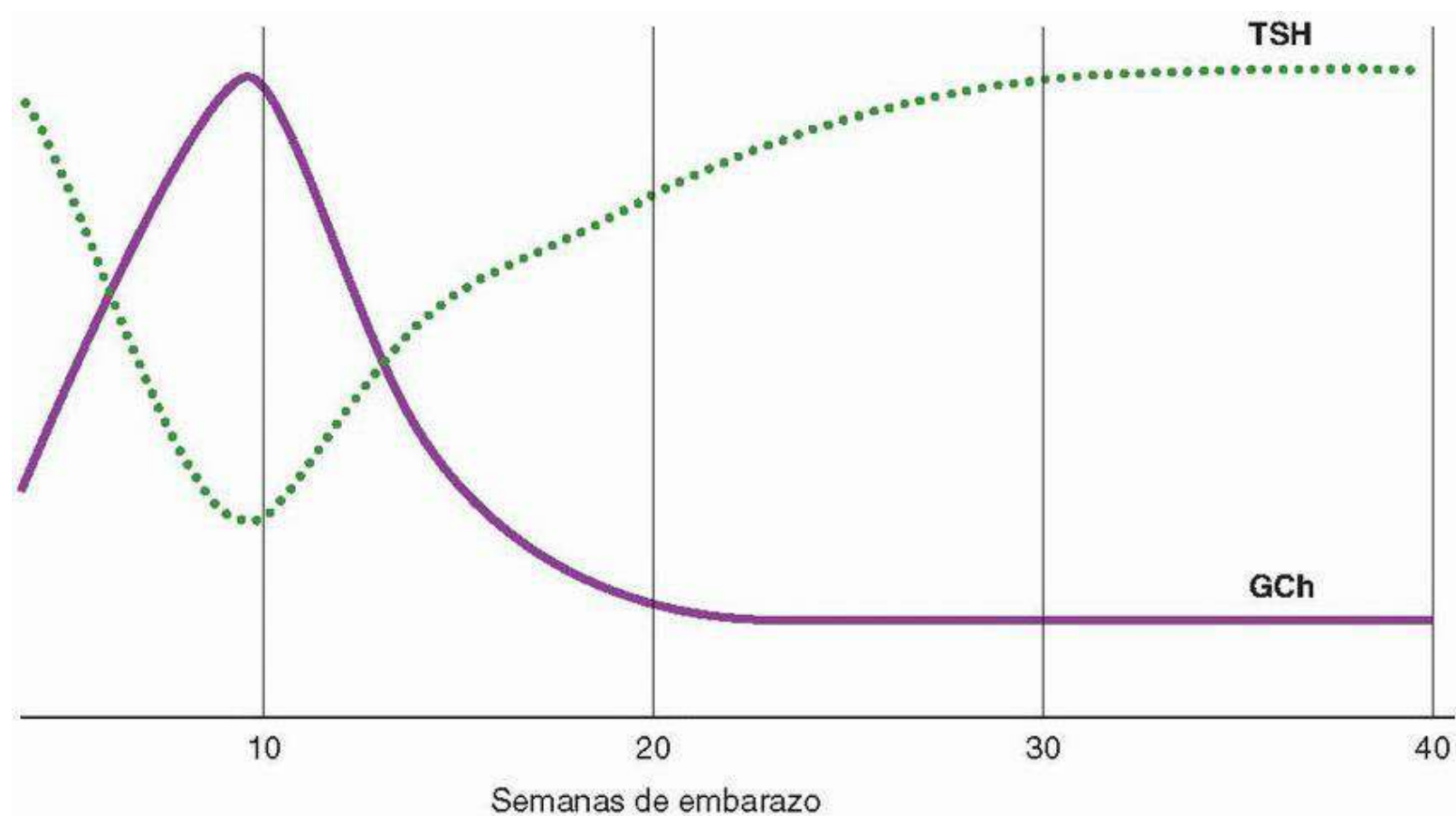
Debido al aumento de TBG, las concentraciones de T_4 y T_3 libres aumentan, aunque permanecen dentro del intervalo normal⁶¹. Existe una relación inversa entre las concentraciones circulantes maternas de TSH y GCh⁶⁰. La TSH alcanza un valor mínimo al mismo tiempo que la GCh alcanza un valor máximo a las 10 semanas de gestación. A continuación, las concentraciones de TSH aumentan al mismo tiempo que la GCh disminuye hasta sus valores estables durante el resto del embarazo. **Así, el intervalo normal para la concentración de TSH cambia cada trimestre⁶². El límite inferior de la TSH en el primer y segundo trimestres es $0,03 \mu\text{UI/ml}$ y de $0,13 \mu\text{UI/ml}$ en el tercer trimestre. El límite superior normal es $2,3 \mu\text{UI/ml}$ en el primer trimestre y $3,5 \mu\text{UI/ml}$ en el segundo y tercer trimestres.**

Estos cambios corroboran la función de estimulación de la GCh de la glándula tiroidea materna, sobre todo al comienzo del embarazo, causando de un aumento reducido, pero importante, de las hormonas tiroideas maternas del feto hasta que el funcionamiento tiroideo fetal es suficiente para cubrir las necesidades fetales^{58,60,63}. Se ha demostrado que en las pacientes que sufren trastornos asociados a concentraciones muy altas de GCh (enfermedad trofoblástica, cánceres secretores de GCh) puede aparecer un hipertiroidismo. La actividad estimuladora del tiroides de la GCh se explica por la semejanza molecular entre la GCh y la TSH y entre sus receptores.

En los embarazos normales, la transferencia placentaria de TSH, T_4 y T_3 está limitada en ambas direcciones. No obstante, se produce una transferencia ligera pero significativa de T_4 y T_3 cuando las concentraciones maternas son muy altas o cuando las concentraciones fetales son sensiblemente inferiores a las maternas. Por consiguiente, en las primeras semanas de embarazo, antes de que la glándula tiroidea fetal esté activa, el encéfalo fetal depende del transporte placentario de T_4 materna⁶⁴. El hipotiroidismo clínico y subclínico materno se asocia a un aumento del riesgo de aborto, preeclampsia, bajo peso al nacer, parto prematuro y disminución de la inteligencia en el niño^{22,65-69}.



Hormonas tiroideas maternas
Herramientas de imágenes



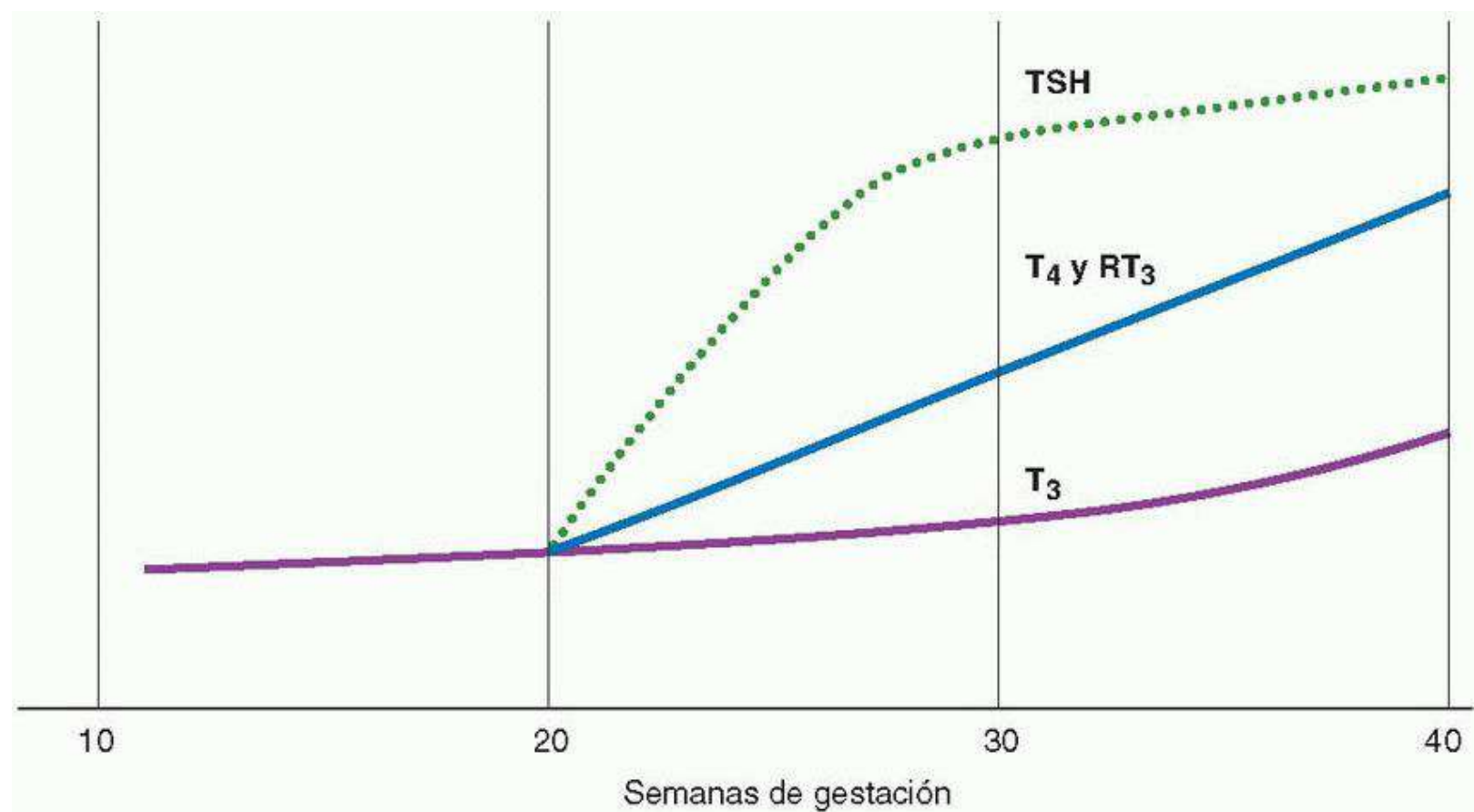
TSH y GCh maternas
Herramientas de imágenes

La mayoría de las pacientes con hiperemesis gravídica presenta valores analíticos compatibles con hipertiroidismo, y la intensidad de la hiperemesis está relacionada con el grado de hipertiroidismo^{70,71}. Estas pacientes presentan concentraciones más elevadas de GCh, y el hipertiroidismo transitorio y la intensidad de la hiperemesis podrían estar mediados por la actividad tirótopa y esteroidogénica de la GCh. Estas manifestaciones clínicas en los embarazos normales pueden estar relacionadas con una subpoblación específica de moléculas de GCh con mayor bioactividad tirótopa (porque la GCh convencional muy purificada sólo tiene una actividad de tipo TSH insignificante)⁷². En concreto, la GCh con un contenido reducido de ácido siálico aumenta en las pacientes embarazadas con hiperemesis e hipertiroidismo⁷³. Las mujeres con hiperemesis gravídica no requieren tratamiento farmacológico antitiroideo salvo que muestren síntomas de hipertiroidismo, confirmados por los resultados analíticos adecuados.

Fisiología de la glándula tiroidea en el feto y el recién nacido

La glándula tiroidea fetal humana desarrolla la capacidad de concentrar yodo y sintetizar hormonas entre las semanas de gestación 8 y 10, al mismo tiempo que la hipófisis comienza a sintetizar TSH^{74,75}. Es posible cierto desarrollo de la glándula tiroidea y cierta síntesis de hormonas en ausencia de la hipófisis, pero una función óptima requiere TSH. A las 12-14 semanas, el desarrollo del sistema hipofisotiroideo es completo. No obstante, la función es mínima hasta que se produce un brusco aumento de la TSH fetal a las 20 semanas. Como en el caso de la secreción de gonadotropinas y otras hormonas hipofisarias, esta función de la glándula tiroidea está relacionada con la maduración del hipotálamo y el desarrollo del sistema vascular portal de la hipófisis, que aporta a la hipófisis hormona liberadora.

La TSH fetal aumenta y se estabiliza a las 28 semanas, y permanece en valores relativamente altos hasta el final del embarazo. La concentración de T_4 libre aumenta progresivamente. Al final de la gestación, las concentraciones fetales de T_4 son superiores a las maternas. Por tanto, casi al final del embarazo existe un estado de hiperactividad tiroidea fetal⁷⁶.

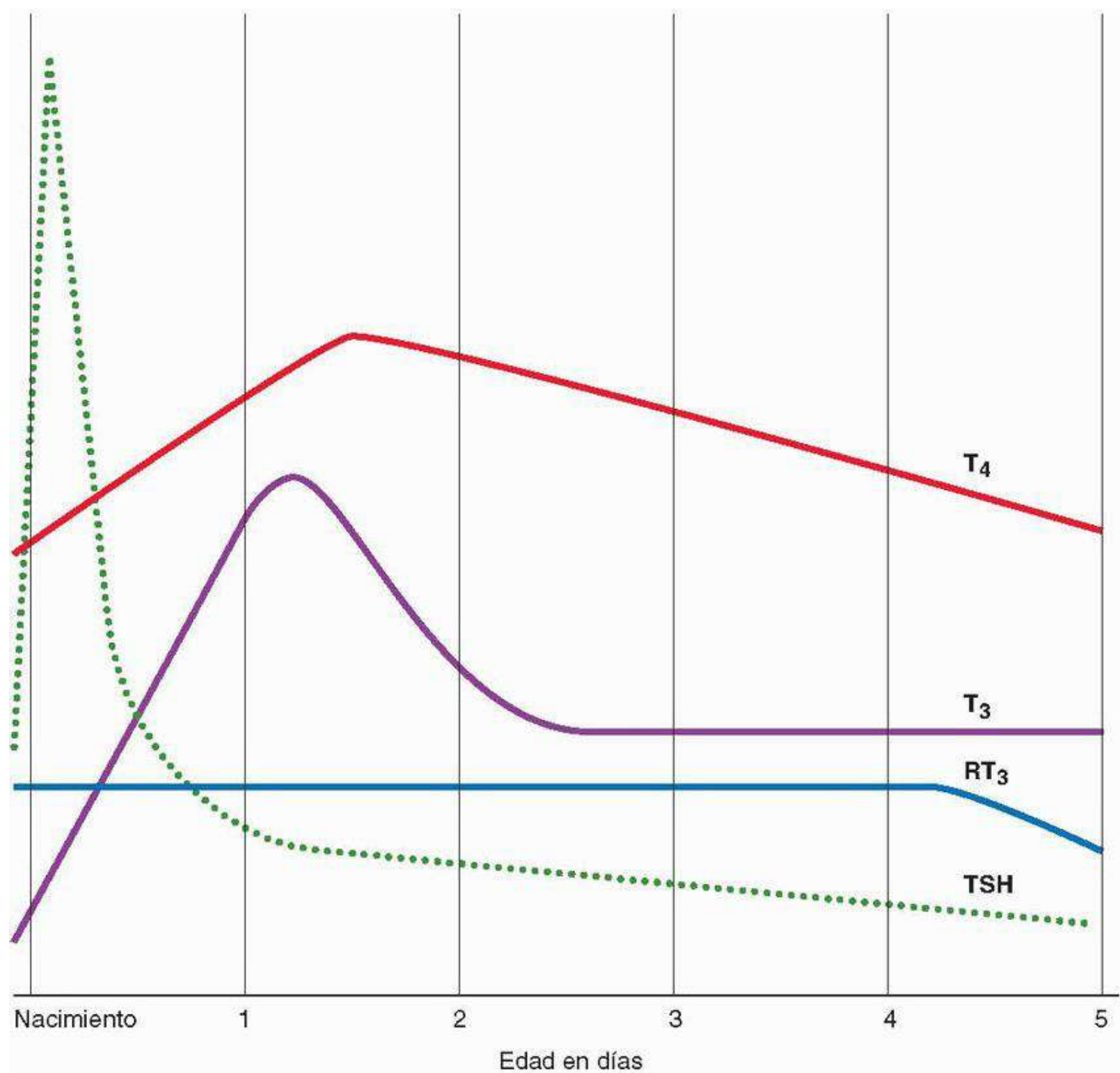


Hormonas tiroideas fetales
Herramientas de imágenes

La principal hormona tiroidea secretada por el feto es la T_4 . Sin embargo, las concentraciones de T_3 total y T_3 libre son bajas durante toda la gestación, mientras que las concentraciones de RT_3 se elevan en paralelo al aumento de T_4 . Al igual que la T_3 , este compuesto procede fundamentalmente de la conversión de T_4 en los tejidos periféricos. El aumento de la producción de T_4 en la vida fetal está compensado por la conversión rápida a RT_3 inactiva, lo que permite al feto conservar sus reservas de energía. No obstante, hay algunos indicios de que la RT_3 , así como la T_4 , a través de acciones no genómicas, regulan el desarrollo cerebral fetal⁷⁷.

El feto presenta insuficiencia de yodo cuando la ingesta de yodo de la madre es baja. Abastecer a la madre del yodo suficiente es un problema importante en muchas partes del mundo⁷⁸. A veces, se detecta bocio fetal mediante ecografía cuyo tamaño podría impedir un parto normal. Puede tratarse al feto, con regresión del bocio, mediante la administración de levotiroxina al líquido amniótico⁷⁹. No obstante, normalmente el feto queda protegido por la transferencia transplacentaria de T_4 materna y, por lo tanto, normalmente puede posponerse el tratamiento fetal del hipotiroidismo hasta el parto.

El hipertiroidismo fetal tiene lugar junto con enfermedad de Graves materna, que se comenta más adelante.



Hormonas tiroideas neonatales Herramientas de imágenes

Con el parto, el recién nacido pasa de un estado de carencia relativa de T₃ a un estado de tirotoxicosis por T₃. Poco después del nacimiento, las concentraciones séricas de TSH aumentan rápidamente hasta alcanzar un valor máximo a los 30 min de vida. Posteriormente, descienden hasta los valores de referencia entre las 48 h y las 72 h. En respuesta a este aumento de la TSH, la T₄ total y la T₄ libre aumentan hasta alcanzar valores máximos entre las 24 h y las 48 h de vida. Las concentraciones de T₃ aumentan aún más, alcanzando su valor máximo a las 24 h de vida. A las 3-4 semanas, la hiperactividad tiroidea ha desaparecido.

El pico posnatal de TSH se acompaña de un pico de prolactina, lo que indica que ambos compuestos aumentan en respuesta a la TRH. Se cree que el pico de TRH es una respuesta al rápido enfriamiento neonatal. Un enigma es el hecho de que el aumento precoz de la T₃ sea independiente de la TSH y esté relacionado de alguna forma con el corte del cordón umbilical. Si se retrasa el corte del cordón, se retrasa la elevación de la T₃, pero la concentración de TSH sigue alcanzando su valor máximo a los 30 min. Probablemente, al cambiar la perfusión hepática, el corte del cordón umbilical aumenta la conversión periférica (fundamentalmente en el hígado) de T₄ a T₃. Las

elevaciones tardías de la T_3 y la T_4 (después de 2 h) se deben a un aumento de la actividad de la glándula tiroidea. Estos cambios tiroideos después del nacimiento probablemente representen mecanismos de defensa ante la entrada súbita en el mundo frío. Las concentraciones altas de RT_3 durante el embarazo se mantienen durante los primeros 3-5 días de vida, y luego disminuyen progresivamente hasta alcanzar valores normales a las 2 semanas.

RESUMEN — Cambios fetales y neonatales de la glándula tiroidea:

1. Aparecen TSH y T_4 en el feto a las 10-13 semanas. Las concentraciones son bajas hasta un aumento brusco a las 20 semanas.
2. La T_4 se eleva rápidamente y supera los valores maternos a término.
3. La concentración de T_3 aumenta, pero los valores son relativamente bajos, similares a los de los adultos hipotiroideos.
4. La concentración de RT_3 es superior a los valores normales del adulto.
5. El patrón fetal de T_3 baja y RT_3 alta es similar al observado con la desnutrición calórica.
6. Después del parto, la TSH alcanza un valor máximo a los 30 min de vida, seguido de un pico de T_3 a las 24 h y un pico de T_4 a las 24-48 h. El aumento de T_3 es independiente del cambio de la TSH.
7. Las concentraciones altas de RT_3 persisten durante 3-5 días después del parto y luego alcanzan valores normales a las 2 semanas.

Cribado del hipotiroidismo en el recién nacido

La incidencia de hipotiroidismo neonatal es de aproximadamente 1/4 000 nacidos vivos, y existen programas de cribado para recién nacidos en casi todo el mundo⁸⁰. El problema es que el hipotiroidismo congénito no es clínicamente evidente en el momento del nacimiento. Afortunadamente, los lactantes con hipotiroidismo congénito presentan concentraciones bajas de T_4 y concentraciones altas de TSH fácilmente detectables en la sangre, y el tratamiento precoz antes de los 3 meses de edad suele conseguir un desarrollo mental normal⁸¹, pero se ha observado una alteración persistente del rendimiento mental en estudios de seguimiento a largo plazo^{82,83}. El desarrollo inferior al normal puede ser una consecuencia de un retraso en el tratamiento o de una dosis insuficiente, pero a pesar del tratamiento precoz con dosis elevadas, la producción extremadamente baja de hormona tiroidea en el feto se asocia a déficits en una etapa posterior de la vida⁸⁴. Recientemente, la incapacidad de desarrollarse normalmente en un porcentaje reducido de personas a pesar de haber sido diagnosticadas de manera precoz y sometidas a tratamiento se ha relacionado con anomalías genéticas en factores de transcripción (FOXE-1, NKX2.1, PAX8) que son importantes tanto para la glándula tiroidea como para el SNC^{85,86}.

Existe una tendencia familiar hacia el hipotiroidismo, y si el diagnóstico se establece en el período prenatal, las inyecciones intraamnióticas de tiroxina pueden elevar las concentraciones fetales de hormonas tiroideas⁸⁷. Un primer indicio de la presencia de hipotiroidismo congénito es una reducción de la variabilidad inicial en los registros gráficos de la frecuencia cardíaca fetal⁸⁸. La exploración ecográfica de las pacientes con polihidramnios debe incluir la búsqueda de un bocio fetal. Además, debe vigilarse en el feto la formación de un bocio si la madre se trata con fármacos antitiroideos por hipertiroidismo durante el embarazo. Las yodotironinas y la TSH del líquido amniótico reflejan las concentraciones plasmáticas fetales, y los valores anómalos pueden permitir el diagnóstico prenatal de hipotiroidismo fetal mediante amniocentesis^{87,89}. Sin embargo, se recomienda la toma de muestras de sangre del cordón fetal para establecer un diagnóstico preciso⁹⁰. El tratamiento del hipotiroidismo fetal es importante, por el hecho de que el hipotiroidismo prenatal puede afectar a ciertos aspectos del desarrollo, como la función plena de las habilidades físicas. Aunque la transferencia de hormonas tiroideas de la madre al feto es limitada, incluso una cantidad pequeña tiene un efecto protector, especialmente en el encéfalo.

Volver al principio

Hipertiroidismo en el embarazo

La tirotoxicosis no tratada en el embarazo se asocia a un riesgo mayor de preeclampsia, insuficiencia cardíaca, retraso del crecimiento intrauterino y mortinatalidad^{91,92}. La insuficiencia cardíaca es consecuencia de las demandas del embarazo superpuestas al estado cardiovascular hiperdinámico inducido por la elevación de las hormonas tiroideas⁹³.

La causa más frecuente de tirotoxicosis en el embarazo es la enfermedad de Graves. En la mayoría de las pacientes con enfermedad de

Graves podrá observarse una concentración detectable de anticuerpos de receptores de TSH, TRAb. El médico debe tener en cuenta siempre que la enfermedad trofoblástica puede causar hipertiroidismo debido a la propiedad TSH inherente de la GCh. Los cambios maternos relacionados con el embarazo pueden dificultar el diagnóstico. La taquicardia al despertar y la ausencia de aumento de peso deben hacer sospechar al médico. La hiperemesis gravídica es una presentación frecuente del hipertiroidismo en la gestación. La evaluación analítica no se ve afectada por el embarazo y debe seguir nuestro algoritmo. Los TRAb no serán detectables en el hipertiroidismo gravídico. **Recuérdese que el intervalo normal para la concentración de TSH cambia cada trimestre⁶². El límite inferior de la TSH en el primer y segundo trimestres es 0,03 μ UI/ml y de 0,13 μ UI/ml en el tercer trimestre.**

El hipertiroidismo subclínico no requiere tratamiento ya que no está asociado a complicaciones obstétricas y neonatales adversas^{94,95}. Las mujeres con hipertiroidismo gravídico asociado a hiperemesis gravídica casi nunca presentan signos clínicos de hipertiroidismo, y normalmente se recuperan de manera espontánea y rápida al cabo de unas semanas. Algunas mujeres con hipertiroidismo gravídico requerirán tratamiento con fármacos antitiroideos, por lo que es muy recomendable someter a todas las mujeres con hiperemesis a cribado para comprobar la función tiroidea.

Normalmente, la enfermedad de Graves se distingue por la presencia de una tríada clínica: bocio, presencia de anticuerpos tiroideos y presencia de anticuerpos de receptores de TSH. Las opciones terapéuticas son la cirugía y los fármacos antitiroideos. La mayoría de las mujeres pueden ser tratadas con éxito con fármacos tioamídicos⁹¹. El propiltiouracilo, el carbimazol y el metimazol son igual de eficaces en la mujeres embarazadas; no obstante, aunque los datos son controvertidos, el metimazol y el carbimazol se han asociado a teratogenia⁵³. El propiltiouracilo es preferible en pacientes lactantes porque su concentración en la leche materna es menor⁹⁶.

El objetivo del tratamiento debe ser mantener un hipertiroidismo leve en la madre para evitar una disfunción tiroidea en el feto. El tratamiento del hipertiroidismo materno con propiltiouracilo, incluso con dosis moderadas de entre 100 mg y 200 mg diarios, inhibe la T_4 y aumenta la TSH en el recién nacido⁹⁷. Sin embargo, los lactantes son clínicamente eutiroideos, y sus valores analíticos son normales a los 4-5 días de vida. Además, la evaluación de seguimiento ha indicado un desarrollo intelectual normal en niños cuyas madres recibieron propiltiouracilo durante el embarazo⁹⁸. No obstante, las mujeres embarazadas con tirotoxicosis deben ser tratadas con las dosis más bajas posibles del fármaco preferente, el propiltiouracilo. Con un tratamiento apropiado con fármacos antitiroideos, la madre, el feto o el recién nacido sufren muy pocos efectos nocivos o ninguno⁹⁹. Aunque se transmiten pequeñas cantidades de fármacos antitiroideos en la leche materna, esa cantidad no afecta a la función tiroidea del recién nacido, por lo que debe recomendarse la lactancia materna. Un control deficiente del hipertiroidismo materno se asocia a un aumento del riesgo de preeclampsia y a bajo peso al nacer⁹².

Los autoanticuerpos maternos tipo TSH (que estimulan TRAb, anticuerpos de receptores de TSH) pueden atravesar la placenta y causar tirotoxicosis fetal y deceso. Algunos autores han recomendado la obtención de muestras de sangre del cordón fetal en mujeres con enfermedad de Graves eutiroideas pero que presentan valores positivos de anticuerpos de tipo TSH, para evaluar el estado del tiroides del feto¹⁰⁰. No obstante, el tamaño de la glándula tiroidea fetal puede controlarse mediante ecografía y utilizarse para controlar el tratamiento del hipertiroidismo materno^{101,102}. Casi nunca se requiere una muestra de sangre del cordón umbilical fetal. Un aumento del tamaño de la glándula tiroidea fetal en la ecografía indica tratamiento excesivo y, cuando la reducción de las dosis es ineficaz para reducir el tamaño, debe sospecharse la presencia de tirotoxicosis fetal causada por el paso transplacentario de anticuerpos tipo TSH. No es necesario un control riguroso del feto si las determinaciones de TRAb son negativas¹⁰². Puede tratarse al feto tratando a la madre. Debe observarse atentamente a los recién nacidos hasta que se eliminan los fármacos antitiroideos (varios días) y pueda evaluarse el verdadero estado del tiroides.

Crisis tiroidea

La crisis tiroidea es un aumento de la tirotoxicosis potencialmente mortal que suele estar desencadenado por una situación de estrés como el parto, una cesárea o una infección. En los pacientes con tirotoxicosis no controlada debe limitarse el estrés en la medida de lo posible.

Volver al principio

Hipotiroidismo en el embarazo

Raras veces se observa un hipotiroidismo grave durante el embarazo. Las pacientes con este grado de enfermedad habitualmente no se quedan embarazadas. Muchas pacientes con hipotiroidismo leve nunca se someten a una evaluación analítica de la función tiroidea durante el embarazo, por lo que el trastorno pasa desapercibido. La preeclampsia, el retraso en el crecimiento uterino, el sufrimiento fetal y la muerte fetal son más frecuentes en mujeres con hipotiroidismo considerable o con hipotiroidismo subclínico^{22,65-69,103,104}. También

hay razones para creer que en las pacientes con hipotiroidismo, incluso si éste es asintomático, es mayor el índice de aborto espontáneo^{22,103-105}. El mecanismo puede ser la alteración en el funcionamiento de varios órganos importantes como el endometrio, el cuerpo lúteo y sobre todo la placenta. Los hijos de mujeres con hipotiroidismo presentan déficits intelectuales; recuérdese que en la primera mitad del embarazo el feto depende de las hormonas tiroideas maternas¹⁰⁶⁻¹¹⁰. Por todas estas razones, hay buenos argumentos para detectar y tratar el hipotiroidismo al comienzo del embarazo; el cribado preconcepción es ideal con el establecimiento de un estado eutiroides (TSH no superior a 2,5 $\mu\text{UI/ml}$) antes del embarazo. ***Es mejor someter a las mujeres a cribado al comienzo del embarazo determinando tanto la TSH como la T₄ libre.*** Es conveniente recordar que una concentración elevada de GCh al comienzo del embarazo puede reducir las concentraciones de TSH materna. Tras el cribado inicial, debe determinarse la concentración de TSH cada 2 meses en cada embarazo. ***El límite superior normal es de 2,3 $\mu\text{UI/ml}$ en el primer trimestre y de 3,5 $\mu\text{UI/ml}$ en el segundo y tercer trimestres.*** No hay debate en lo que respecta a tratar a las mujeres embarazadas con hipotiroidismo; no obstante, detectar y tratar a mujeres con una concentración elevada de TSH y una concentración normal de T₄ (hipotiroidismo subclínico) es controvertido.

El cribado universal de mujeres embarazadas servirá para detectar tanto el hipotiroidismo subclínico como el hipertiroidismo subclínico, ambos presentes en un número considerable de mujeres asintomáticas (en torno a un 2 % en cada caso)^{68,111,112}. El apoyo al cribado universal no es una recomendación establecida. Un estudio de cohortes importante llevado a cabo en Estados Unidos no pudo detectar resultados adversos asociados a hipofunción de la glándula tiroidea materna, aunque sólo se constató disminución de la función tiroidea en 247 mujeres de una población de 10 990 pacientes¹¹². El enfoque conservador, tal como lo expresa el American College of Obstetricians and Gynecologists, es esperar los resultados de los estudios clínicos y, en especial, el resultado de un estudio nacional sobre neurodesarrollo pediátrico¹¹³. Puesto que existe acuerdo para tratar el hipotiroidismo subclínico en mujeres no embarazadas, en nuestra opinión, es solamente una cuestión de lógica aplicar los mismos criterios en mujeres embarazadas. Esto significa determinar los anticuerpos antitiroideos en mujeres con una concentración elevada de la TSH porque una prueba positiva identifica a aquellas mujeres que es probable que se conviertan en clínicamente hipotiroideas. Las mujeres con anticuerpos tiroideos tienen un riesgo considerable de convertirse en hipotiroideas a medida que avanza el embarazo y también un mayor riesgo de sufrir tiroiditis puerperal¹¹⁴.

En las mujeres con anticuerpos tiroideos que se someten a fecundación *in vitro* es inferior la incidencia de embarazo y se observa un aumento en los abortos espontáneos, lo que puede evitarse con un tratamiento con levotiroxina^{115,116}. La experiencia con la reproducción asistida destaca la importancia de detectar y tratar menos que en el caso de funcionamiento normal de la glándula tiroidea. Se ha observado que en las mujeres embarazadas que reciben tratamiento por hipotiroidismo se documenta un aumento de la preeclampsia, la diabetes y el parto prematuro^{117,118}. ***Las complicaciones obstétricas en mujeres tratadas pueden reflejar una falta de apreciación del cambio en la necesidad de hormonas tiroideas durante el embarazo.***

Las mujeres que reciben tratamiento por hipotiroidismo requieren un aumento (20-25 %) de la tiroxina durante el embarazo, que empieza ya hacia la quinta semana del mismo¹¹⁹⁻¹²¹. Las razones de este aumento son un aumento inducido por estrógenos de la globulina fijadora tiroidea, efecto de dilución del aumento del volumen vascular, y el aumento del transporte placentario y el metabolismo. Cuando las mujeres con un diagnóstico previo de hipotiroidismo quedan embarazadas es mejor aumentar de manera empírica la dosis de levotiroxina en aproximadamente un 30 % tan pronto como se detecta el embarazo, con posteriores ajustes en función de la concentración de la TSH^{121,122}. ***La TSH debe controlarse mensualmente y de nuevo en el período posparto, y debe ajustarse la dosis para mantener la concentración de TSH en la mitad inferior del intervalo normal, inferior a 2,5 $\mu\text{UI/ml}$ el primer trimestre e inferior a 3 $\mu\text{UI/ml}$ durante el resto del embarazo.*** Después del parto, la dosis debe reducirse de inmediato hasta el nivel anterior al embarazo. No puede dejar de insistirse en la necesidad de un control apropiado y un tratamiento adecuado; en los estudios con mujeres embarazadas y con hipotiroidismo se constata un número considerable con exceso de inhibición de la TSH o con una concentración elevada de la TSH^{103,123}. Las mujeres con autoinmunidad tiroidea (presencia de anticuerpos tiroideos) deben someterse a control de la concentración de TSH durante al menos 6 meses después del parto a causa del mayor riesgo de aparición de tiroiditis puerperal.

Tiroiditis puerperal

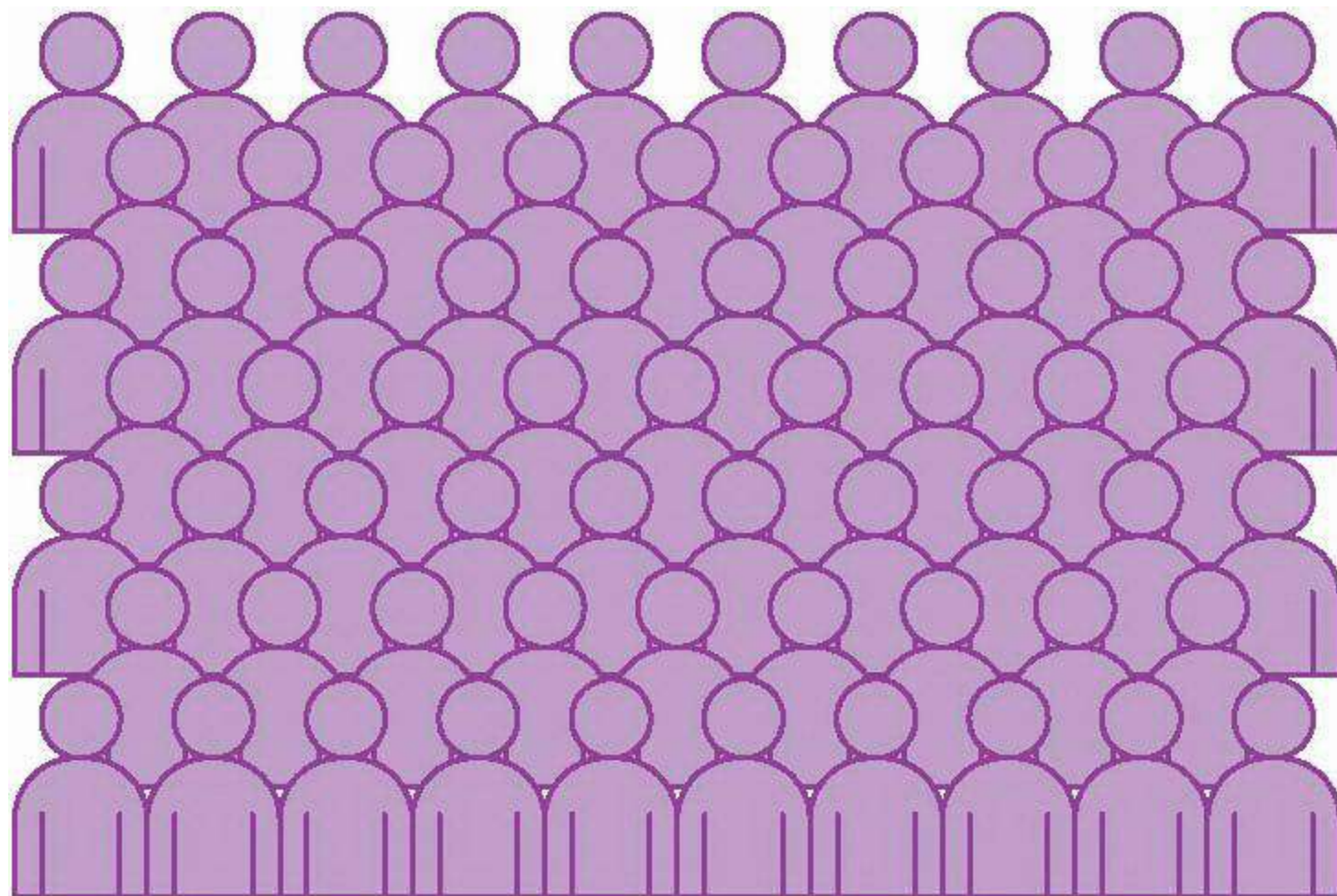
La enfermedad tiroidea autoinmunitaria disminuye en cierto grado por los cambios inmunitarios del embarazo. Así, hay una incidencia relativamente alta de tiroiditis puerperal (5-10 %), al cabo de 1-6 meses del parto (con mayor frecuencia a los 3 meses), que se manifiesta con hipertiroidismo o con hipotiroidismo, aunque normalmente el hipertiroidismo transitorio (de 1-2 meses de duración) se sigue de hipotiroidismo^{124,125}. Esta afección se debe a una tiroiditis destructiva asociada a autoanticuerpos microsomaes tiroideos¹²⁶. Un posible mecanismo etiológico es el microquimerismo fetal, la presencia de células fetales en la glándula tiroidea de la madre¹²⁷. Las mujeres con riesgo elevado de tiroiditis puerperal son las que tienen antecedentes personales o familiares de enfermedades autoinmunitarias, y las que han sufrido un episodio puerperal previo. Las mujeres con diabetes mellitus insulino dependiente tienen un riesgo especialmente alto¹²⁸. La tiroiditis puerperal también puede haber sido desencadenada por un aborto precoz¹²⁹. ***Las mujeres con***

un riesgo elevado de tiroiditis puerperal, en especial aquellas con anticuerpos tiroideos, deben someterse a determinaciones de la TSH a los 3 y 6 meses del parto.

Más importante es el hecho de que los síntomas de estas pacientes a menudo se atribuyen a ansiedad o depresión, por lo que el tocólogo debe estar muy atento ante la posibilidad de un hipotiroidismo. Los síntomas suelen durar 1-3 meses, y casi todas las mujeres recuperan la función tiroidea normal. La tiroiditis puerperal tiende a recidivar con embarazos posteriores y, con el tiempo, el hipotiroidismo persiste¹³⁰. Como la remisión espontánea es frecuente, debe volver a evaluarse a las pacientes tratadas por hipotiroidismo 1 año después de la retirada gradual de la tiroxina. ***Los pacientes que recuperan la normalidad deben someterse a pruebas analíticas anuales para evaluar la función tiroidea; al menos el 20 % y probablemente más terminarán sufriendo hipotiroidismo durante los próximos 5 o 10 años***¹³¹.

Todas las referencias están disponibles en: <http://www.lwwes.com/fritzandsperoff>

Volver al principio



Herramientas de imágenes

Conforme aumenta la prosperidad de las sociedades desciende la fecundidad. Este descenso es una respuesta al uso de la anticoncepción y el aborto provocado. Durante su vida fecunda, la mujer media de los ¡ Kung, una tribu africana de cazadores-recolectores, vivía 15 años de amenorrea propia de la lactancia, 4 años de gestaciones y sólo tenía 48 ciclos menstruales¹. En cambio, la mujer urbana moderna tendrá 420 ciclos menstruales. Las mujeres contemporáneas tienen antes la menarquia y comienzan antes a mantener relaciones sexuales. Pese a que la lactancia natural se ha incrementado en los últimos años, su duración es relativamente breve y su contribución a la anticoncepción en el mundo desarrollado es insignificante. Por tanto, hoy en día es más complicado limitar el tamaño de una familia, salvo que se utilice algún método anticonceptivo.

La anticoncepción no es algo nuevo, pero su amplia difusión y aplicaciones sí lo son. La era de la anticoncepción moderna data de 1960 cuando se reintrodujeron los dispositivos intrauterinos y cuando la Food and Drug Administration de Estados Unidos aprobó por primera vez los anticonceptivos orales. Por primera vez, la anticoncepción no tenía que formar parte del coito. No obstante, los servicios estadounidenses de planificación familiar y las investigaciones no contaron con fondos del Congreso de Estados Unidos hasta 1970, y la última ley estadounidense que prohibía la anticoncepción no se revocó hasta 1973.

Ho en día, son más las mujeres de menos de 25 años en Estados Unidos que quedan embarazadas que sus contemporáneas de otros países occidentales²⁻⁴. El índice de embarazos en adolescentes es en Estados Unidos el doble que en Inglaterra, Gales y Canadá, y 8 veces superior al índice de los Países Bajos y Japón. Las diferencias desaparecen casi por completo después de los 25 años, debido sobre todo a que los estadounidenses, tanto hombres como mujeres, mayores de 25 años utilizan en gran medida la esterilización quirúrgica.

No es cierto que las estadounidenses jóvenes deseen tener estas tasas de embarazo tan elevadas. Alrededor del 82 % de todas las gestaciones de las adolescentes de Estados Unidos no son deseadas⁵. El uso de métodos anticonceptivos cada vez más efectivos empezó a influir entre los jóvenes estadounidenses en 1991. En la década de 1990, el índice de embarazos en adolescentes alcanzó el valor más

bajo desde que empezaron a hacerse estimaciones en 1976, lo que supuso una reducción del 21 % entre 1991 y 1997 en las adolescentes de 15-17 años, y un descenso del 13 % a partir de esa edad⁶. En total, la tasa de partos y de abortos provocados en la adolescencia disminuyó el 17 % y el 12,8 %, respectivamente, entre 1991 y 1999. Entre 1995 y 2002, el 14 % de la disminución de embarazos en adolescentes de Estados Unidos fue consecuencia de una menor actividad sexual en este grupo de edad; no obstante, el 86 % de la disminución se atribuyó a un aumento del uso de métodos anticonceptivos eficaces⁷. En el año 2004, en Estados Unidos, la proporción de abortos inducidos por adolescentes alcanzó un porcentaje tan bajo como del 17 %⁸.

Tras una disminución del 34 % lograda en 14 años, los índices de natalidad en las adolescentes empezaron a aumentar en 2005, el primer aumento desde 1991. El índice aumentó un 5 % entre 2005 y 2008⁹. La preocupación es que este índice refleje dificultades para acceder a los anticonceptivos, problemas de asequibilidad y relacionados con el uso correcto de los mismos. Además, en los últimos años, son pocos los adolescentes que han recibido información con respecto a la anticoncepción¹⁰. Los indicios indican de manera abrumadora que los programas de abstinencia *no* han tenido una influencia favorable sobre la conducta de los adolescentes, tal como un retraso en el inicio de la actividad sexual o el número de parejas sexuales¹¹. Al contrario, los programas exhaustivos de educación sexual que incluyen anticoncepción son eficaces y no aumentan la frecuencia de la actividad sexual ni adelantan su inicio¹².

Casi la mitad de todos los embarazos (49 %) que tienen lugar en Estados Unidos son no planificados y en aproximadamente un 40 % de los casos se lleva a cabo un aborto^{5, 13}. Las adolescentes estadounidenses abortan casi la mitad de sus embarazos, y este porcentaje es similar al observado en otros países¹³. El porcentaje más alto de abortos provocados corresponde a mujeres estadounidenses mayores, de 20-34 años, y es superior al de otros países, lo que indica un problema que pasa desapercibido, pero que es real: los embarazos no deseados no se limitan a la adolescencia. De hecho, las mujeres estadounidenses de más de 40 años son las que han mostrado en las dos últimas décadas un mayor cociente entre abortos y partos con recién nacidos vivos, una proporción muy similar a la de los adolescentes⁸.

El aplazamiento del matrimonio prolonga el período en el que las mujeres están expuestas al riesgo de un embarazo no deseado. Sin embargo, no se ha podido documentar que constituya un motivo importante para la enorme diferencia entre las mujeres adultas jóvenes de Europa y Estados Unidos. Los datos disponibles indican que la diferencia en la actividad sexual tampoco es una explicación importante. La diferencia principal entre las mujeres de Estados Unidos y las europeas reside en que las estadounidenses menores de 25 años son menos proclives a emplear cualquier forma de anticoncepción. Cabe destacar que el uso de anticonceptivos orales (la elección principal de las mujeres más jóvenes) es menor en Estados Unidos que en otros países.

¿Por qué son diferentes las norteamericanas? Sin duda, las culturas de regiones como Reino Unido y Escandinavia son muy parecidas, y tienen tasas de experiencia sexual similares. Una de las diferencias más importantes debe atribuirse a la disponibilidad de anticoncepción. En el resto del mundo, pueden obtenerse anticonceptivos de fuentes más accesibles y a precios bastante razonables. Los principales problemas en Estados Unidos son la enorme diversidad poblacional y la distribución desigual de los ingresos. Estos factores influyen en la capacidad de la sociedad estadounidense de ofrecer educación efectiva acerca del sexo y la anticoncepción y de proporcionar servicios relacionados con ésta.

Eficacia de la anticoncepción

La experiencia anecdótica de un médico con los métodos anticonceptivos es francamente insuficiente para obtener la información exacta necesaria para asesorar a sus pacientes. El médico debe conocer las definiciones y las mediciones usadas para valorar la eficacia de los anticonceptivos y recurrir al talento de expertos apropiados en la materia para resumir las tasas de fracaso exactas y comparativas de los diversos métodos anticonceptivos. Las publicaciones de Trussell y cols., que se resumen más adelante, logran estos fines y son muy recomendables¹⁴⁻¹⁸.

Definición y determinación

La eficacia anticonceptiva se valora en general contando el número de embarazos no deseados que tienen lugar durante un período especificado de exposición y uso de un anticonceptivo. Los dos métodos que se han usado para determinar la eficacia de los anticonceptivos son el índice de Pearl y el análisis de tablas de mortalidad.

Índice de Pearl

El índice de Pearl, creado por Raymond Pearl en 1933, se define como el número de embarazos no planificados por 100 mujeres/año¹⁹. El denominador es el número total de meses o ciclos de exposición desde que empieza a usarse un método hasta el final del estudio, un embarazo no deseado o la interrupción del método. El cociente se multiplica por 1 200 si el denominador está expresado en meses o por 1 300 si se expresa en ciclos.

Las tasas de fracaso de la mayoría de los anticonceptivos disminuyen con el uso. El índice de Pearl suele basarse en una exposición prolongada (normalmente 1 año) y, por tanto, no sirve para comparar con precisión métodos que no se usan durante el mismo tiempo. Los análisis de tablas de mortalidad superan esta limitación.

Análisis de tablas de mortalidad

El análisis de tablas de mortalidad calcula una tasa de fracaso por cada mes de uso. Se usan tasas de fracaso acumuladas para comparar métodos usados durante un tiempo específico. Las mujeres que abandonan un estudio por cualquier motivo distinto de un embarazo no deseado son retiradas del análisis y contribuyen con su exposición hasta el abandono.

Fallo de los anticonceptivos

Los anticonceptivos fracasan y lo hacen por muchos motivos. Por tanto, las expresiones «eficacia de un método» y «eficacia del uso» se han empleado para designar la eficacia con el uso correcto e incorrecto de un método. Es menos confuso comparar simplemente el rendimiento óptimo (tasa de fracaso mínima esperada) con la experiencia habitual (tasas de fracaso típicas), como se ha hecho en la tabla que muestra las tasas de fracaso durante el primer año de uso. Las tasas de fracaso mínimas esperadas se determinan en ensayos clínicos en los que la elevada motivación de las participantes unida al apoyo frecuente del personal del estudio proporciona los mejores resultados. Las tasas de fracaso típicas se han calculado a partir de los datos de la National Survey of Family Growth de 1995 y 2002, con corrección por la notificación insuficiente de abortos provocados^{17, 18, 20}.

Los cálculos de 2002 relativos a fallos no eran significativamente distintos comparados con los cálculos anteriores del estudio nacional de 1995. Era menos probable que se produjeran fallos en las mujeres de más de 30 años que en las mujeres jóvenes; entre las adolescentes, la probabilidad de quedar embarazadas sin haberlo planificado era más del doble que en las mujeres de mayor edad. Entre las mujeres hispanas, e incluso más entre las de raza negra, era mayor el índice de fallo del método anticonceptivo. Los grupos donde era menos probable quedar embarazadas sin haberlo planificado estaba compuesto por mujeres que no tenían intención de tener otro hijo y por mujeres que no habían tenido hijos con anterioridad. Entre las mujeres casadas se constataba el índice menor de embarazo sin haberlo planificado, y entre las que cohabitaban, el índice más alto. Los determinantes más importantes de fracaso de los anticonceptivos orales fueron, por lo tanto: la edad, la intención de tener otro hijo, el número de partos y la situación conyugal. Curiosamente, una vez justificados estos factores, la duración del tratamiento, la raza, la etnicidad y la situación de pobreza dejaron de influir en el riesgo de fracaso de los anticonceptivos orales. Los mismos factores influyen en el uso de los preservativos, pero cuando se corrige para estos factores, la raza, la etnia y la pobreza sí influyen en el riesgo de fracaso de los preservativos.

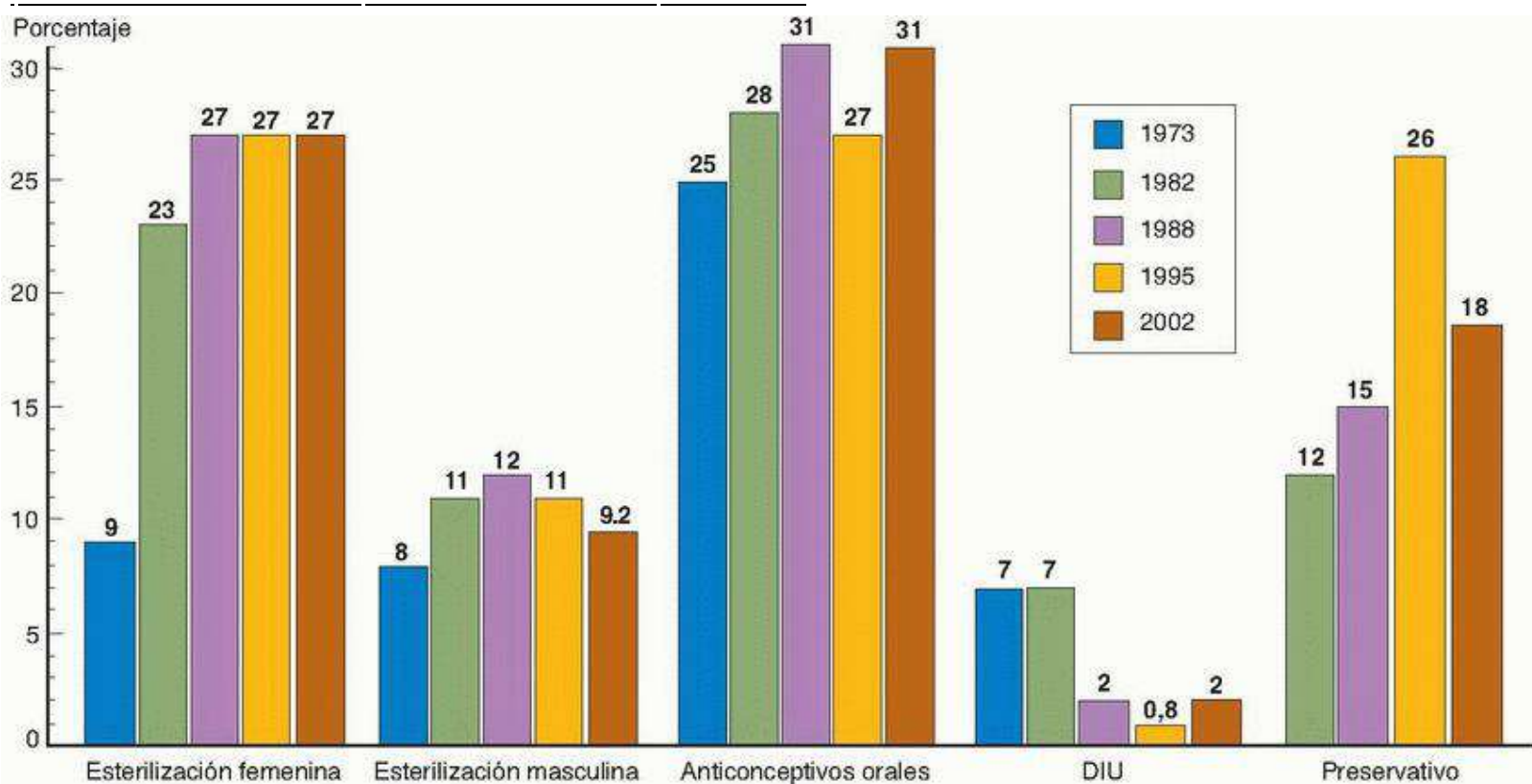
Éste es un tema de gran interés porque el índice de embarazos no planificados sigue siendo elevado en Estados Unidos. Aproximadamente la mitad (más de 3 millones) de todos los embarazos que tienen lugar en Estados Unidos son sin planificar, y en 2002 aproximadamente el 53 % de estos ocurrieron a mujeres que utilizaban un método anticonceptivo^{5, 13, 21}. Y un dato estadístico aun más sorprendente: una de cada dos mujeres estadounidenses de entre 15 y 44 años ha quedado embarazada una vez sin haberlo planificado¹³.

Porcentaje de mujeres embarazadas

<i>Método</i>	<i>Mínima esperada (%)</i>	<i>Típica (%)</i>
Ningún método	85	85
Anticonceptivo oral combinado	0,3	8,7
Sólo progestágeno	0,5	3,0
DIU		
DIU de levonorgestrel	0,1	0,1

T 380A de cobre	0,6	1,0
Implante	0,05	1,0
Inyectable		
3 meses	0,3	0,3
1 mes	0,05	3,0
Parche	0,3	8,0
Anillo vaginal	0,3	8,0
Esterilización femenina	0,5	0,7
Esterilización masculina	0,1	0,2
Espermicidas	18,0	29,0
Abstinencia periódica		25,3
Ritmo (Ogino)	9,0	
Ovulación	3,0	
Sintotérmico	2,0	
Postovulación	1,0	
Coito interrumpido	4,0	18,4
Capuchón cervical		
Mujeres con partos previos	26,0	32,0
Mujeres nulíparas	9,0	16,0
Esponja		

Mujeres con partos previos	20,0	32,0
Mujeres nulíparas	9,0	16,0
Diafragma y espermicidas	6,0	16,0
Preservativo		
Masculino	2,0	17,4
Femenino	5,0	27,0



Cambios en los métodos por parte de las mujeres estadounidenses de 15-44 años que utilizan anticonceptivos^{21, 22}
Herramientas de imágenes

Volver al principio

Uso de anticonceptivos en Estados Unidos

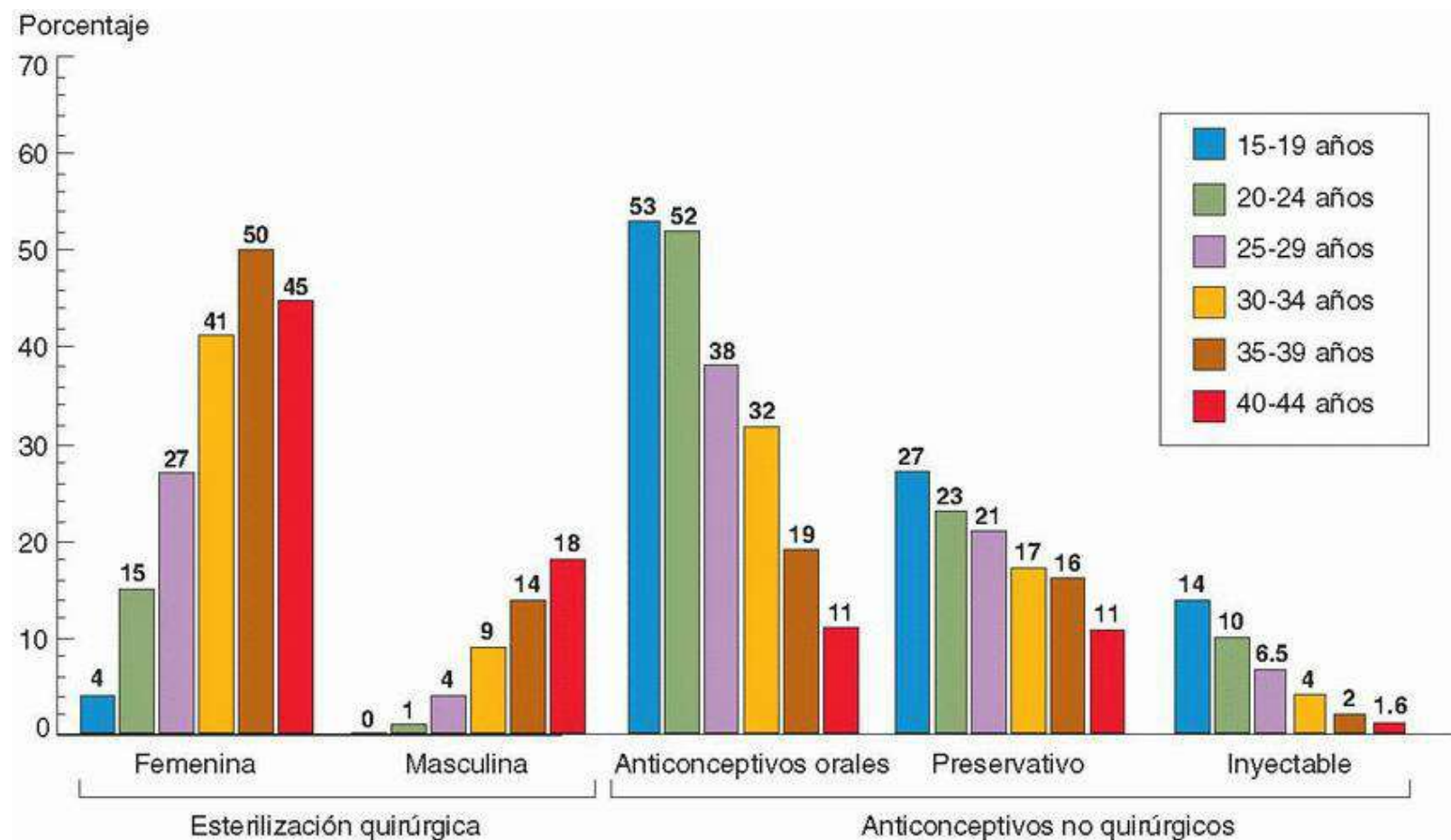
La National Survey of Family Growth es una encuesta realizada por el National Center for Health Statistics de los Centers for Disease Control and Prevention. Se dispone de datos de 1972, 1976, 1982, 1988, 1995 y 2002²¹⁻²⁶. Pronto se presentarán los resultados de la última encuesta, efectuada en 2002. Las muestras son muy grandes, por lo que se obtienen cálculos muy exactos.

Las tasas de embarazo en la década de 1990 disminuyeron en las mujeres menores de 30 años y aumentaron a partir de esa edad. Entre 1990 y 1997, el descenso observado en las mujeres de poco más de 20 años fue del 8 %, mientras que el incremento en las mujeres mayores de 30 años fue del 3 %. El porcentaje de matrimonios que usaron la esterilización como método anticonceptivo aumentó más del doble entre 1972 y 1988 y ha permanecido estable desde entonces. El uso de anticonceptivos orales llegó a un máximo en 1992, disminuyó ligeramente en 1995, sobre todo entre las mujeres hispanas y las estadounidenses de raza negra, y volvió a la cifra de un 31 %

de mujeres que los utilizaban en 2002. Alrededor de 10,7 millones de mujeres estadounidenses usaron anticonceptivos orales en 1988, cifra que fue de 11,6 millones en 2002. Entre las mujeres no casadas y las de menos de 25 años, los anticonceptivos orales son el método principal de control de la natalidad. Aproximadamente el 53 % de las mujeres de menos de 25 años que recurría a un método de anticoncepción en 2002 utilizaba anticonceptivos orales. Entre 1988 y 2002, la anticoncepción oral aumentó entre las mujeres de 30-44 años hasta el 32 % en el caso de las de 30-34 años y hasta el 11 % en el de las de 40-44 años. Aproximadamente el 5,3 % de las personas que utilizaban anticonceptivos en 2002 recurrió al método inyectable cada 3 meses y el 1,2 % a parches transdérmicos, al anillo vaginal y a los dispositivos implantables.

En la década de 1990, se observó un aumento en el uso de los preservativos por parte de las personas que no estaban casadas y por parte de las mujeres casadas formalmente, así como por parte de las mujeres de menos de 25 años, de raza negra e hispanas. Estos cambios reflejaban la preocupación ante las enfermedades de transmisión sexual, entre ellas la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Pero en el año 2002, el uso de únicamente de preservativos volvió al nivel de la década de 1980, probablemente por el uso de los parches transdérmicos, el anillo vaginal y los dispositivos implantables. Aproximadamente una tercera parte de quienes utilizaban preservativos en 2002 estaba utilizando más de un método, sobre todo en el caso de las mujeres más jóvenes y no casadas, como un anticonceptivo oral y un preservativo en el 14 % de los casos de primera relación sexual. Y lo que es más importante, el porcentaje de mujeres que utilizaban un método anticonceptivo en su primera relación preconjugal aumentó del 43 % antes de 1980 al 79 % en 2002. El uso de preservativos en la primera relación pasó del 22 %, antes de 1980, al 67 % en 2002.

En 1982 el 56 % de las mujeres estadounidenses de 15-44 años utilizaba anticonceptivos, cifra que ha aumentado hasta el 62 % (40 millones de mujeres aproximadamente). En 2002, la esterilización (masculina y femenina) fue el método elegido por el 36 % de estas mujeres (seguida de los anticonceptivos orales, 31 %). El número de mujeres en edad de procreación que utilizaba el dispositivo intrauterino (DIU) disminuyó en dos tercios entre 1982 y 1988, y volvió a disminuir en 1995, del 7,1 % al 2 % y al 0,8 %, respectivamente, pero aumentó al 5 % en 2008. El uso del DIU se concentra en Estados Unidos entre las mujeres casadas de más de 35 años. En 1982, más de 2 millones de mujeres (aproximadamente un 8 % de las mujeres que utilizan métodos anticonceptivos) utilizaban el diafragma, aunque su uso casi ha desaparecido en Estados Unidos (0,3 % de las mujeres que utilizaban anticonceptivos en 2002).



Uso de anticonceptivos por edad en 2002^{21, 22}
Herramientas de imágenes

Los anticonceptivos orales (53 %) y los preservativos (27 %) son los métodos más populares entre las adolescentes. No obstante, los estudios han documentado repetidas veces que el uso de los implantes y los métodos inyectables se asocia a tasas más bajas de abandono y de nuevos embarazos tras el parto^{27, 28}. Estos datos justifican esfuerzos continuados para ampliar el uso de estos métodos.

En el año 2002, el 62 % de todas las mujeres de 15-44 años utilizaba algún método de anticoncepción, mientras que el 38 % de las mujeres en edad fecunda no utilizaba ningún método de anticoncepción por las siguientes razones:

18,1 % — No activas sexualmente.

9,5 % — Embarazadas o intentando quedar embarazadas.

1,6 % — Esterilidad masculina y femenina.

1,5 % — Esterilizadas por razones médicas.

7,4 % — *Con riesgo de quedar embarazadas sin haberlo planificado.*

El número de mujeres con riesgo de quedar embarazadas sin haberlo planificado aumentó a 1,43 millones (2,2%) entre 1995 y 2002, y el aumento se constataba en todos los grupos de edad. Estas mujeres suponían más de la mitad de los embarazos no planificados en Estados Unidos; el resto, aproximadamente un 43 %, es consecuencia de un uso incorrecto de los anticonceptivos; sólo el 5 % puede atribuirse a fallo del método^{13, 18}. Este aumento constatado sólo en mujeres con riesgo, y que no utilizan ningún método de anticoncepción, equivaldría por tanto a aproximadamente 500 000 embarazos no planificados y a 270 000 abortos inducidos en el año 2002. Desde nuestro punto de vista, estas cifras reflejan, en Estados Unidos, problemas para acceder a la anticoncepción, problemas de asequibilidad y problemas relacionados con el uso correcto de los métodos de anticoncepción. El número de embarazos no planificados es más alto entre las mujeres con pocos ingresos, entre las que no han terminado los estudios de secundaria, las de 18 a 24 años, las mujeres solteras, sobre todo las que cohabitan, y entre las que pertenecen a grupos raciales o étnicos minoritarios⁵.

Las parejas de Estados Unidos han compensado la falta del uso efectivo y la disponibilidad de anticonceptivos con una mayor confianza en la esterilización voluntaria. Entre 1973 y 1982, los anticonceptivos orales y la esterilización cambiaron su posición como anticonceptivo más popular entre las mujeres mayores de 30 años. Alrededor de la mitad de las parejas eligió la esterilización en los 15 a 20 años siguientes al nacimiento de su último hijo deseado. Durante los años de fecundidad máxima, los anticonceptivos orales suponen el método más frecuente y su uso es máximo a los 20-24 años. El uso de preservativos es el segundo método de anticoncepción reversible más utilizado, pasó de un 9 % a mediados de la década de 1980 a aproximadamente un 26 % entre las mujeres que utilizaban anticonceptivos en 1995, disminuyendo al 18 % en 2002^{21, 22}.

El uso global de métodos anticonceptivos entre las mujeres con riesgo de quedar embarazadas sin haberlo planificado disminuyó del 92,5 %, en 1995, al 89,3 % en 2002¹⁸. El uso de anticoncepción entre las mujeres pobres con riesgo de embarazo pasó del 92,1 %, en 1995, al 86,3 % en 2002. Por varias razones, las mujeres estadounidenses han tenido cada vez más dificultades para conseguir una anticoncepción eficaz.

Las mujeres situadas en cada uno de los extremos del espectro, las más pobres y las más ricas, experimentaron una disminución en el índice de fracaso entre 1995 y 2002, aunque las mujeres más pobres siguieron bajo un índice de fracaso más elevado que las mujeres de mejor posición económica. Asimismo, aunque la diferencia en cuanto al índice de fracaso global no era estadísticamente significativa comparando 1995 y 2002, se constataba una mejoría de aproximadamente el 2,5 %; ésta carecía de significación matemática, pero puede reflejar un cambio significativo en nuestra población. Este cambio se debe probablemente a un aumento de los anticonceptivos orales e inyectables y a una disminución en el uso de preservativos durante este período de tiempo. En las mujeres pobres que deben confiar en los preservativos o en el coito interrumpido (método que depende del hombre), se constata un aumento doble del índice de fracaso, pero si pueden utilizar anticonceptivos orales, los índices de fracaso son los mismos que en las mujeres de mejor posición económica. El mensaje es claro: es necesario que las mujeres pobres dispongan de los métodos más efectivos.

¿Qué tienen que hacer las mujeres para conseguir una buena eficacia anticonceptiva y, si ya están utilizando un método, qué deben hacer para cambiar a uno más eficaz? Tiene que haber opciones para los diversos métodos. La técnica de utilizar un método tiene que ser compatible con la persona y con su estilo de vida. Algunos métodos requieren la colaboración de la pareja. Una vez que se ha elegido y se ha obtenido, es necesario que se dedique tiempo a aprender su uso. La incapacidad para mejorar de manera considerable los índices de fracaso de los anticonceptivos entre 1995 y 2002 indica que no se avanza lo suficiente con cada una de estas variables.

No basta con decir algo tan evidente como que se requiere más formación, sino que es necesario aprender dónde y cuándo la formación es más eficaz, en qué es mejor gastar el dinero y cómo maximizar las opciones disponibles para todas las mujeres. No es una tarea exclusiva de los profesionales sanitarios; es un problema social muy extendido que requiere decisiones políticas y de presupuesto. El problema *es* más sociológico, como los costes y la cobertura sanitaria (y la práctica ridícula del seguro de proporcionar anticonceptivos orales sólo mes a mes). Por esta razón en otros países son menores los porcentajes de mujeres con riesgo de quedar embarazadas sin haberlo planificado.

El patrón de uso de anticonceptivos en Canadá es similar al de Estados Unidos, con un porcentaje similar de empleo de anticonceptivos orales (alrededor del 43 % de las mujeres de 15-44 años) y un porcentaje algo menor de esterilización^{29,30}. En Canadá también se ha advertido un mayor uso de preservativos y un menor empleo del DIU. En Inglaterra, el método principal de anticoncepción son los anticonceptivos orales (28 %) seguido de los preservativos (24 %), el DIU (4 %) y los métodos inyectables (3 %); el 7 % de las mujeres en edad de procreación y el 10 % de los hombres han sido esterilizados³¹. En Francia, el 49 % de las mujeres en edad fecunda utilizan anticonceptivos orales, y aunque el uso del DIU ha disminuido ligeramente (sólo entre las mujeres más jóvenes), las francesas utilizan el DIU 16 veces más que las norteamericanas^{32,33}. La mayoría de las francesas usan anticonceptivos orales cuando son jóvenes y después cambian al DIU en los últimos años (sólo el 4,1 % de las francesas recurrió a la esterilización; apenas se usa la esterilización masculina).

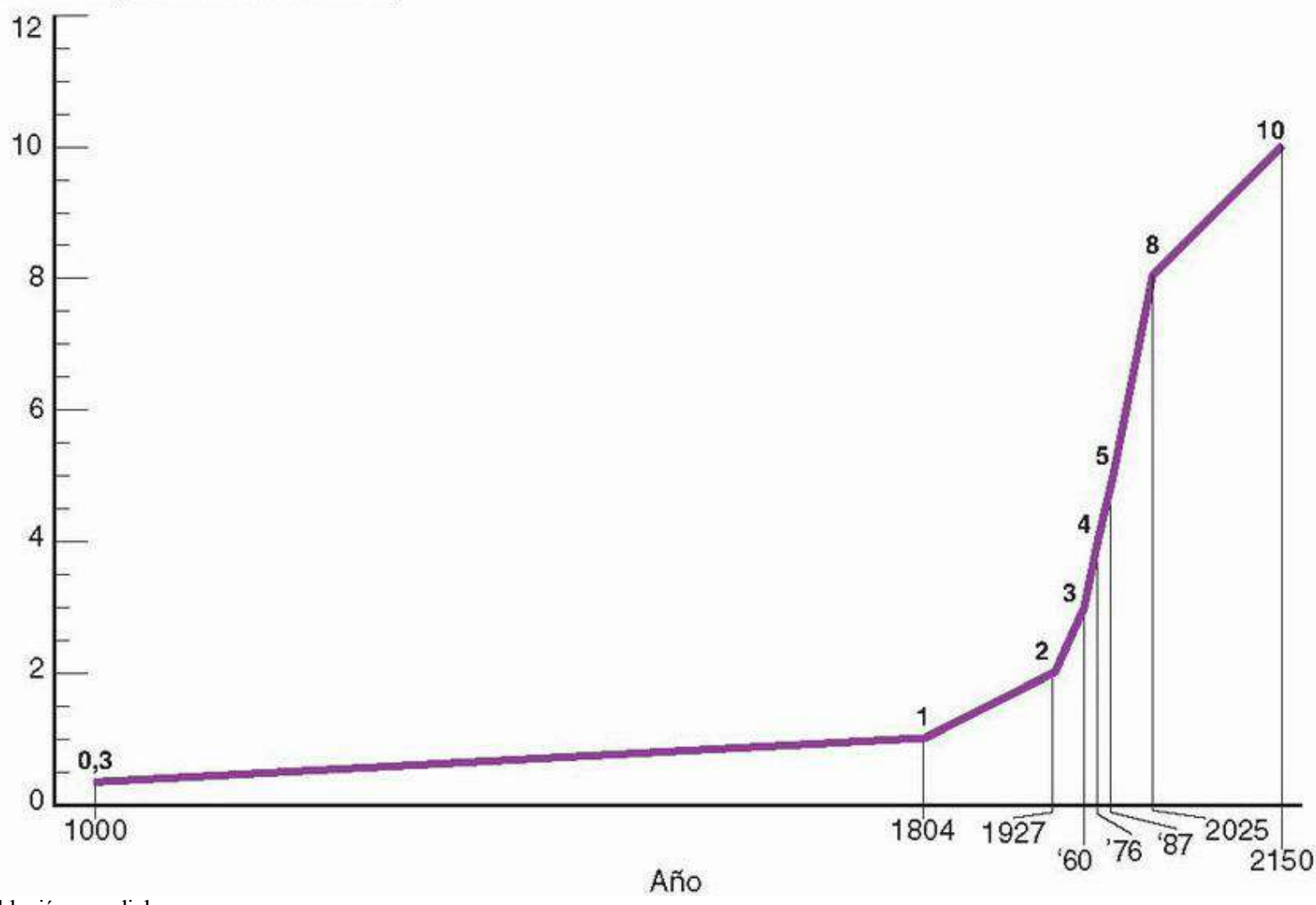
Volver al principio

Efecto del uso de anticoncepción en el mundo

Se espera que la población mundial se estabilice en cerca de 10 000 millones después de 2180, con una fecundidad de 2,1 hijos por mujer³⁴. Aproximadamente el 96 % del crecimiento poblacional corresponde a los países en desarrollo, de forma que hacia el año 2050, el 10 % de la población vivirá en países desarrollados, lo que supone un descenso del 25 % actual.

Hoy en día, la tasa de fecundidad es de aproximadamente 1,6 hijos por mujer en China, Europa oriental y occidental, Norteamérica, Japón, Australia y Nueva Zelanda³⁴. Poco después del 2020, *todo* el crecimiento de la población mundial tendrá lugar en los países en desarrollo.

Población (en miles de millones)



Población mundial
Herramientas de imágenes

- 1 000 millones — alcanzados en 1804**
- 2 000 millones — alcanzados en 1927**
- 3 000 millones — alcanzados en 1960**
- 4 000 millones — alcanzados en 1974**
- 5 000 millones — alcanzados en 1987**
- 6 000 millones — alcanzados en 1999**
- 8 000 millones — en 2025**
- 9 000 millones — en 2050**

En todo el mundo, el 45 % de las mujeres casadas en edad fecunda usan la anticoncepción. No obstante, existe una variación considerable entre las distintas regiones; por ejemplo, más del 70 % en Estados Unidos y China, pero sólo el 6 % en Nigeria³⁵. Aproximadamente 71 millones de mujeres casadas que viven en países en desarrollo corren el riesgo de quedar embarazadas sin haberlo planificado³⁶. Menos del 15 % de las mujeres en edad fecunda de todo el mundo utiliza anticonceptivos orales y más de la mitad vive en Estados Unidos, Brasil, Francia y Alemania.

El 76 % de la población mundial que vive en países en vías de desarrollo representa:

- El 85 % de todos los nacimientos.
- El 95 % de toda la mortalidad infantil.
- El 99 % de toda la mortalidad materna.

El problema en el mundo en desarrollo es evidente. La capacidad de regular la fecundidad tiene un efecto notable en la morbimortalidad infantil y materna. Una embarazada tiene una probabilidad de fallecer 200 veces mayor si vive en un país en desarrollo³⁷. Los riesgos para la salud asociados al embarazo y al parto en el mundo en vías de desarrollo son muchísimo mayores que los riesgos secundarios al uso de anticonceptivos modernos³⁸. Para que se cumpla el crecimiento previsto de la población mundial, el número de mujeres que utilizan métodos de planificación familiar tendrá que aumentar de forma considerable entre 1998 y 2025; por ejemplo, será necesario que 40 millones más de mujeres de India utilice algún método anticonceptivo³⁵. En el tercer mundo, aproximadamente 140 millones de mujeres que no quieren quedar embarazadas no utilizan método anticonceptivo alguno.

En los últimos años, hemos pasado de considerar la anticoncepción desde una perspectiva limitada a otra más amplia que engloba la repercusión de la pobreza, hace hincapié en el bienestar general y en los derechos de las personas, refrenda la igualdad de sexos y examina las interacciones entre todos estos aspectos³⁹. No basta simplemente con limitar la fecundidad; la anticoncepción es sólo uno de los elementos de la salud procreadora.

Volver al principio

Efecto del uso y de la falta de uso

El acceso insuficiente a la anticoncepción se asocia a un índice elevado de abortos provocados. El uso de anticonceptivos eficaces sustituye en gran medida, aunque no del todo, al recurso del aborto. La combinación de leyes restrictivas del aborto y la ausencia de servicios para realizar abortos seguros sigue convirtiendo el aborto inseguro en la principal causa de morbilidad y mortalidad en todo el mundo, sobre todo en muchos países en desarrollo donde el aborto es ilegal⁴⁰. El número de abortos, tanto seguros como peligrosos, puede reducirse al mínimo si se potencian al máximo los servicios de anticoncepción. Sin embargo, seguirá existiendo la necesidad de servicios que practiquen abortos seguros porque los fracasos de los anticonceptivos representan cerca de la mitad de los 1,2 millones de abortos provocados al año en Estados Unidos⁴¹.

En dicho país, las inversiones en fondos públicos dedicados a la planificación familiar suponen un ahorro en los servicios médicos, sociales y nutricionales⁴². Los estados que más invierten en planificación familiar tienen un menor número de abortos provocados, lactantes con bajo peso al nacer y partos prematuros⁴³. La inversión en planificación familiar comporta reducciones a corto plazo de los gastos asociados a los servicios de sanidad materna e infantil y, al cabo de 5 años, una reducción de los costes de los presupuestos educativos. El recorte de los fondos públicos destinados a los servicios de planificación familiar afecta en gran medida a las mujeres sin recursos y eleva el número de partos no deseados y de abortos.

Volver al principio

Infecciones de transmisión sexual y anticoncepción

La interacción entre el médico y la paciente en relación con la anticoncepción brinda la oportunidad de controlar las infecciones de transmisión sexual (ITS). La modificación de prácticas sexuales de riesgo reduce el riesgo de embarazos no deseados y de infecciones del aparato reproductor. La consulta de una paciente para solicitar anticonceptivos es un momento excelente para el cribado de ITS; si existe una infección sintomática, debe diagnosticarse y tratarse durante esa misma consulta. Los antecedentes de ITS deben inducir al cribado de infecciones asintomáticas y al asesoramiento en materia de prácticas sexuales más seguras. Se prestará atención a los

métodos anticonceptivos que más influyen en el riesgo de ITS.

Volver al principio

Calentamiento global y anticoncepción

En medio de una política y una filosofía que fomentan de manera reiterativa la realización de un esfuerzo «verde» para limitar el calentamiento global, se está ignorando una cuestión muy importante. ***Incluso un aumento reducido de la población tiene una influencia importante en el entorno mundial, como el consumo excesivo de recursos en sociedades acomodadas.***

Thomas Robert Malthus, clérigo británico, matemático y economista político, publicó 6 ediciones de su conocido libro, *Ensayo sobre el principio de la población*, entre los años 1798 y 1826. La hipótesis de Malthus puede expresarse de un modo muy sencillo: la población humana superará los recursos del mundo necesarios para su subsistencia. Malthus argumentó que la población sólo podía controlarse con una mortalidad elevada o con una tasa de natalidad baja. Pero puesto que él no aprobaba el control de la natalidad, concluyó que sería necesaria una mortalidad elevada, causada por la miseria, en forma de guerras, hambre y enfermedad, y vicio (la anticoncepción se situaba en esta categoría, junto con el asesinato). Sin la miseria y el vicio, la superpoblación sería por tanto causa de pobreza, competencia animal por los alimentos y una pérdida general de la civilización.

La hipótesis de Malthus ha resurgido en los últimos tiempos. Hay una conciencia creciente de que nuestro planeta se está quedando sin aire limpio, sin agua potable y sin productos agrícolas y minerales específicos. Los optimistas miran hacia el poder de la tecnología y la creatividad humana para resolver este problema malthusiano, pero la necesidad inmediata de métodos anticonceptivos eficaces no puede ignorarse, tal como lo está siendo por la mayoría de economistas.

Los programas efectivos de planificación familiar no sólo benefician a las personas, sino también a las economías nacionales y al entorno global. La necesidad y demanda de planificación familiar existe en cualquier parte del mundo, aunque en mayor medida en los países en desarrollo. Lo que falta es el compromiso político y económico necesario. Ser consciente de la influencia del calentamiento global puede proporcionar motivación.

Volver al principio

Anticoncepción y litigio

A los médicos les preocupa el panorama de malos resultados asociados al uso de anticonceptivos causante de litigio. Los veredictos y acuerdos multimillonarios a favor de demandantes que han utilizado productos tan inofensivos como espermicidas captan la atención estadounidense. En realidad, estos fenómenos son muy poco habituales comparado con el amplio uso de los anticonceptivos.

La mejor forma de evitar el litigio es una buena comunicación con el paciente. Los pacientes que ponen una demanda, normalmente reivindican la existencia de contraindicaciones o riesgos que no les fueron comunicados por el médico. La mejor forma de defenderse frente una demanda es mantener un buen registro de la relación con el paciente. Si está bien hecho, ese registro es la mejor arma para la defensa. La documentación es vital, pero no sirve de nada sin una anamnesis exhaustiva. Un buen registro y una buena anamnesis permiten situar la responsabilidad en la honestidad del paciente frente al médico.

Es conveniente documentar que se habló de los riesgos y ventajas de todos los métodos.

Es conveniente documentar un plan de seguimiento.

Es conveniente documentar todas las interacciones con el paciente, incluidas las llamadas telefónicas.

Volver al principio

El futuro

Entre 1970 y 1986, el número de partos de mujeres de más de 30 años se cuadruplicó; entre 1990 y 2005, el índice de fecundidad entre las mujeres de más de 30 años se mantuvo relativamente estable, pero en 2005 y 2006, la tasa de natalidad en mujeres de más de 30 años y en mujeres de más de 40 años aumentó^{9, 44, 45}. Conforme las parejas han ido posponiendo el embarazo hasta etapas posteriores, el uso de la esterilización antes de los 35 años ha descendido, mientras que ha aumentado la necesidad de anticonceptivos reversibles.

Hasta el año 2005, la cifra más alta de nacimientos en Estados Unidos se produjo entre 1947 y 1965: el auge de la natalidad posterior a la Segunda Guerra Mundial (un fenómeno demográfico común a todas las regiones del mundo desarrollado). Toda la cohorte de mujeres nacidas en este período cumplirá su 45 aniversario alrededor del año 2010. Por lo tanto, hemos analizado un número sin precedentes de mujeres al final del período fecundo. Este grupo de mujeres no sólo creció en número, sino que también modificó su patrón de fecundidad.

El aplazamiento del matrimonio representa un cambio importantísimo en nuestra sociedad. Sin embargo, el incremento de la media de edad a la que se contrae matrimonio por primera vez supone sólo un pequeño porcentaje del descenso de la tasa total de fecundidad. La mayor parte se atribuye a los cambios de las tasas de fecundidad conyugal. En otras palabras, el cambio más importante es el aplazamiento del embarazo dentro del matrimonio. Esta combinación de cifras más altas, aplazamiento del matrimonio y postergación del embarazo dentro del matrimonio es la responsable de que cada vez haya más mujeres mayores que precisen anticoncepción reversible. Para ser breves, se mantendrá la tendencia a un uso prolongado por las mujeres más jóvenes y a un uso más frecuente por las mujeres mayores, un patrón que comenzó en 1990.

<i>Edad</i>	<i>1985</i>	<i>1990</i>	<i>1995</i>	<i>2000</i>	<i>Variación 1985-2000 (%)</i>
15-24	19,5	17,4	16,7	17,7	-9,2
25-29	10,9	10,6	9,3	8,6	-21,1
30-34	10,0	11,0	10,8	9,4	-6,0
35-44	16,2	19,1	21,1	21,9	+35,2
Total 15-44	56,6	58,1	57,9	57,6	+1,8

Las cantidades se refieren a millones de mujeres.

Afortunadamente, los médicos y las pacientes reconocieron que los anticonceptivos esteroideos en dosis bajas son muy seguros para las mujeres de más edad que están sanas y no fuman. Entre 1988 y 1995 el uso de anticonceptivos orales se duplicó entre las mujeres de 35-39 años y se multiplicó por 6 en las mayores de 40²⁶. Con todo, como indican las estadísticas ya mencionadas, su uso todavía no es suficiente para satisfacer las necesidades. Además de cubrir una necesidad, esta población de mujeres obtiene una serie de efectos beneficiosos de los anticonceptivos esteroideos que inclinan la balanza de riesgo/efecto beneficioso hacia el lado positivo (v. cap. 22).

El uso creciente del DIU también responde a la necesidad cada vez mayor de anticoncepción reversible. El menor uso del DIU en Estados Unidos contrastó con la experiencia en el resto del mundo, una respuesta complicada a la publicidad y los litigios. El aumento del riesgo de infecciones pélvicas con los DIU que se usan actualmente se limita al momento de la colocación y al transporte de patógenos al aparato genital superior. Este riesgo puede reducirse eficazmente al mínimo mediante un proceso minucioso de detección selectiva con cultivos antes de la colocación y empleando una técnica adecuada. Merece la pena y es recomendable que las parejas de Estados Unidos vuelvan a usar el DIU.

Uno de los principales problemas en Estados Unidos es la prevalencia de ideas equivocadas. Más de la mitad de las mujeres, incluso mujeres cultas, no son plenamente conscientes de la eficacia ni de los efectos beneficiosos y los efectos secundarios asociados a la anticoncepción⁴⁷⁻⁴⁹. Por desgracia, un notable porcentaje de mujeres todavía ignora que los anticonceptivos esteroideos proporcionan muchas ventajas para la salud. En muchos casos, las ideas equivocadas acerca de la anticoncepción se han convertido en mitos, que representan un obstáculo a la utilización correcta y sólo pueden disiparse con esfuerzos educativos exactos y eficaces.

El asesoramiento en materia anticonceptiva forma parte de una asistencia sanitaria preventiva satisfactoria. Una de las claves es el acercamiento del médico. Vivimos una era en la que los pacientes toman decisiones informadas. Están en su derecho de conocer los datos y necesitan ayuda para asimilar las novedades y superar las incertidumbres. Pero no cabe duda de que la elección de las pacientes,

sobre todo de las jóvenes, está influida por los consejos y la actitud de sus médicos. Aunque la función del médico consiste en proporcionar a la paciente la formación necesaria para que pueda tomar decisiones correctas, no deberíamos perder de vista la poderosa influencia que ejerce el médico en las decisiones finales. En la década de 1970, nos acercábamos a las pacientes haciendo gran hincapié en el riesgo. En la década de 1990, los estudios documentaron de manera efectiva los riesgos y las ventajas de la anticoncepción. En el nuevo siglo, debería usarse una estrategia distinta que subraye las ventajas y la mayor seguridad de una anticoncepción apropiada. Si se suma la repercusión de los efectos beneficiosos de la anticoncepción en la sanidad pública, como algunos autores han intentado hacer con modelos centrados en las hospitalizaciones, es indudable que los efectos beneficiosos son mayores que los riesgos. Esta repercusión puede medirse en cuanto a morbilidad y mortalidad. No obstante, la repercusión en la sanidad pública apenas importa durante la interacción médico-paciente en la consulta. Aquí el riesgo personal es primordial, y el cumplimiento con una anticoncepción eficaz exige la presentación positiva y eficaz de información exacta.

Volver al principio

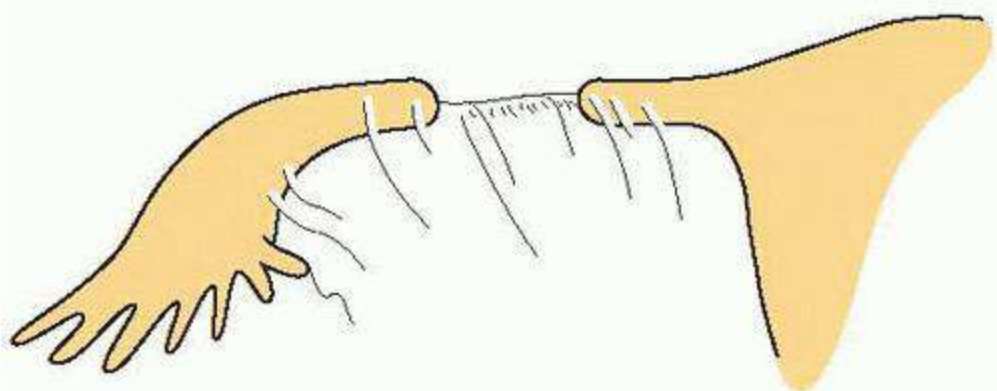
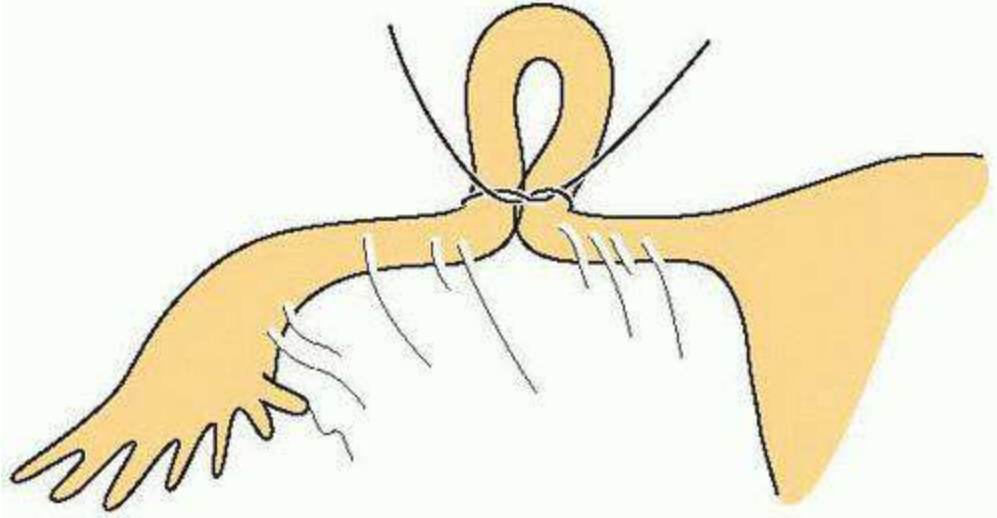
Esterilización

Los anticonceptivos de hoy en día son muy seguros y eficaces, pero todavía se está a años luz de conseguir el método anticonceptivo perfecto para las mujeres o los hombres. Dado que los anticonceptivos reversibles no son perfectos, más de un tercio de las parejas estadounidenses recurren en su lugar a la esterilización, que en la actualidad es el método predominante en el mundo.

Durante los últimos 20 años, más de un millón de estadounidenses al año se han sometido a una esterilización quirúrgica; recientemente, el número de mujeres ha superado al de los hombres. En la actualidad, el 39 % de las mujeres estadounidenses en edad de procrear recurre a la esterilización: el 27 % se somete a una ligadura de trompas (11 millones de mujeres) y el 11 % depende de la vasectomía de su pareja (4 millones de varones)²⁶. Se ha observado esta misma tendencia en Gran Bretaña, donde más del 20 % de los hombres y las mujeres se someten a un procedimiento de esterilización antes de los 40 años⁵⁰. En España e Italia, las tasas de esterilización son muy bajas, mientras que el uso de anticonceptivos orales y del DIU es muy elevado⁵¹.

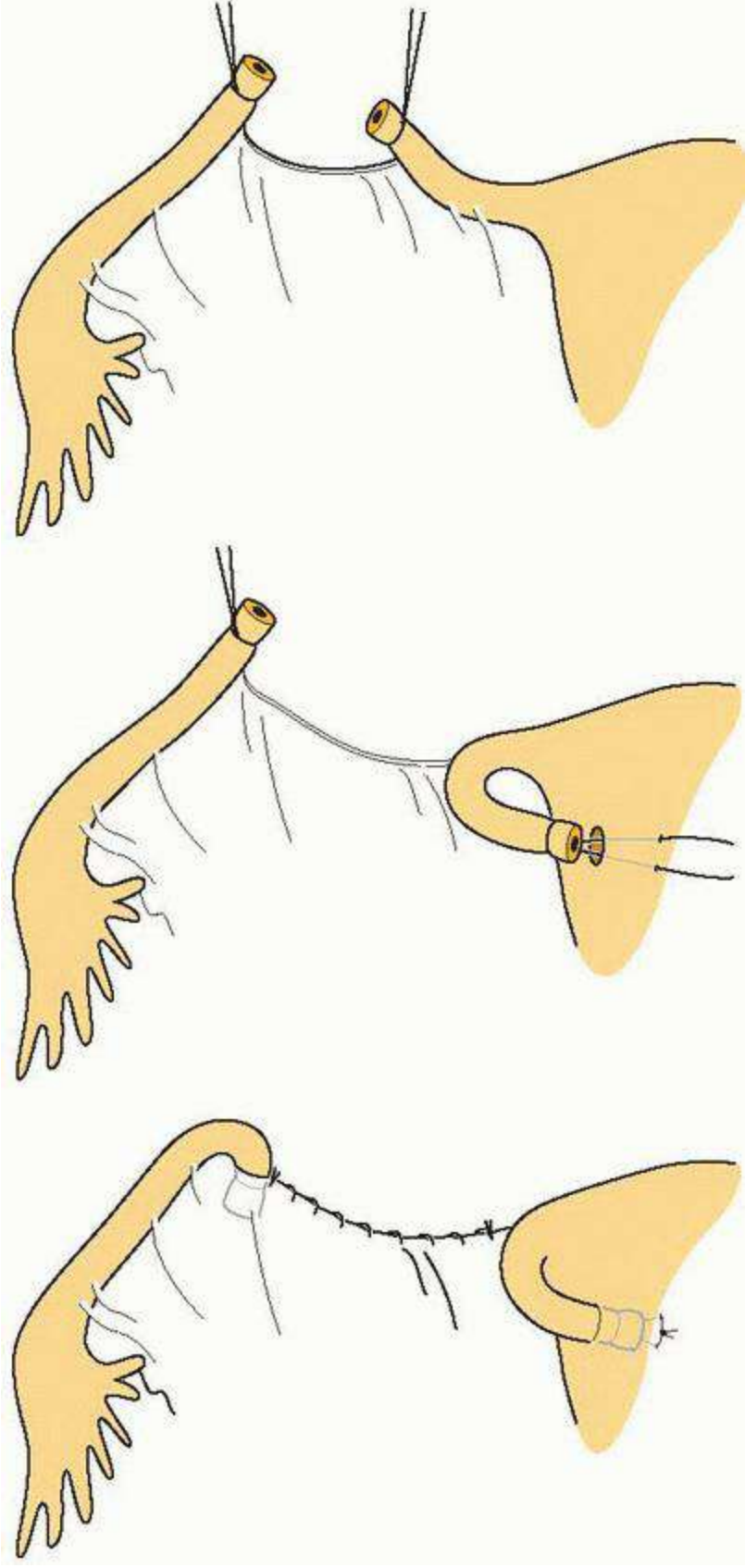
Historia

James Blundell propuso en 1823, en unas conferencias que pronunció en el Guy's Hospital de Londres, que debería realizarse una salpingectomía en el momento de la cesárea para no tener que repetir la incisión⁵². Propuso, además, una técnica de esterilización que describió más adelante con tal precisión que realmente debió de realizar la operación, aunque nunca escribió al respecto. El primer informe fue publicado en 1881 por Samuel Lungren de Toledo, Ohio, que ligó las trompas de una mujer durante la cesárea, como había sugerido Blundell 58 años antes⁵³. El procedimiento de Madlener se concibió en Alemania en 1910 y se presentó en 1919. Debido a sus numerosos fallos, en Estados Unidos se sustituyó por el método de Ralph Pomeroy, un destacado médico de Brooklyn, Nueva York. Los colegas de Pomeroy no presentaron este método, que todavía goza de popularidad, a la profesión médica hasta 1929, 4 años después de la muerte de Pomeroy. Frederick Irving, de la Harvard Medical School describió su técnica en 1924, mientras que el método de Uchida no se presentó hasta 1946.



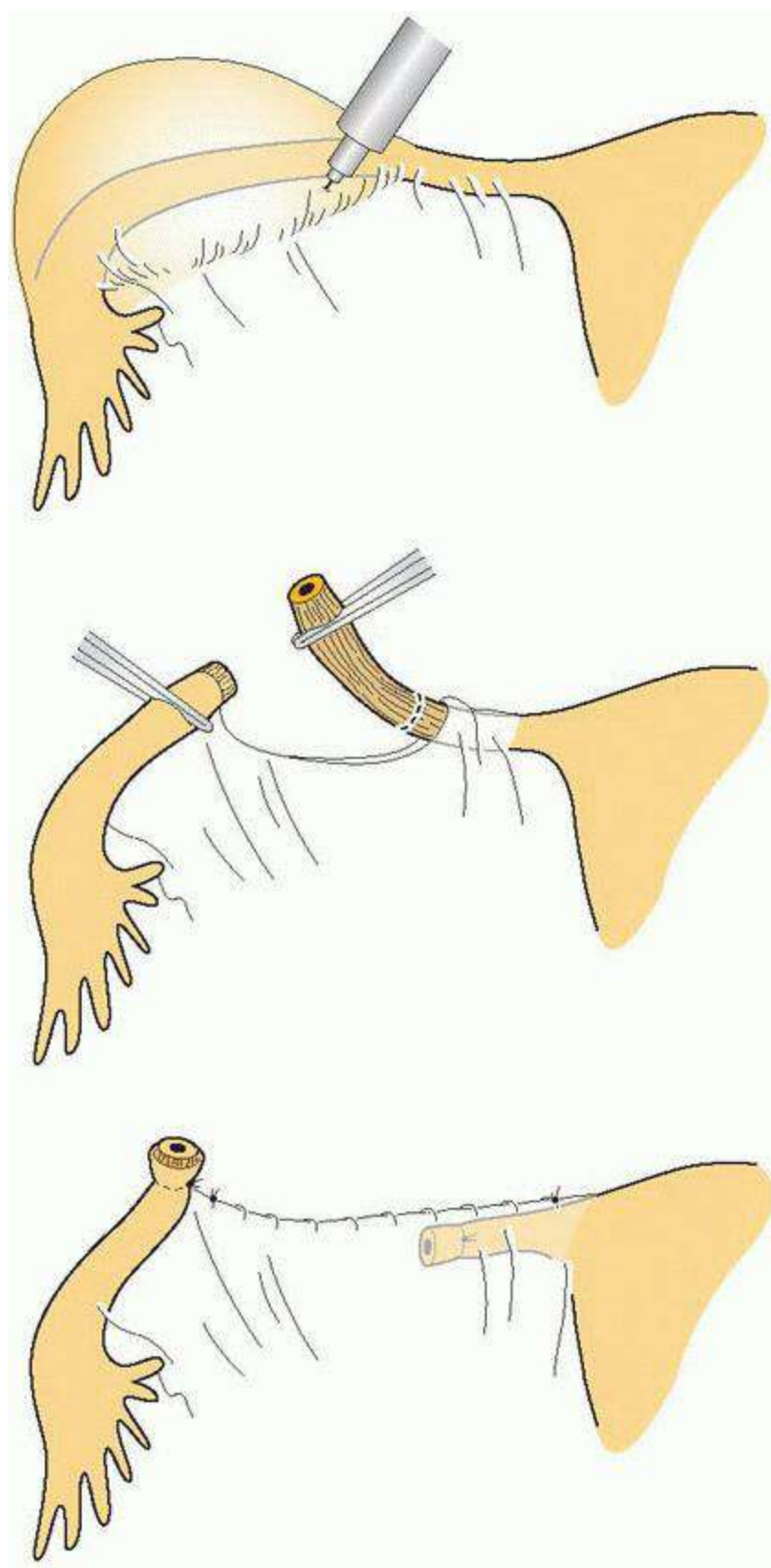
Herramientas de imágenes

Apenas se realizaron esterilizaciones hasta la década de 1930, cuando Baird, de Aberdeen, propuso por primera vez la «planificación familiar» como indicación de la esterilización quirúrgica. Su requisito era que las mujeres fueran mayores de 40 años y que tuvieran 8 hijos o más. Este tipo de fórmulas matemáticas perduró durante la década de 1960. En 1965, Sir Dugald Baird pronunció una conferencia extraordinaria, titulada *The Fifth Freedom* (La quinta libertad), en la que destacaba la necesidad de disipar el temor a los embarazos no deseados y la función esencial de la esterilización⁵⁴. A finales de la década de 1960, la esterilización era un procedimiento popular.



Herramientas de imágenes

Los métodos laparoscópicos se introdujeron a principios de la década de 1970. El número anual de vasectomías empezó a descender y el número de ligaduras de trompas aumentó con rapidez. En 1973, se realizaban más esterilizaciones quirúrgicas a las mujeres que a los hombres. Este hecho se atribuye fielmente al descenso espectacular de los costes, la duración de la hospitalización y el dolor, gracias a la introducción de los métodos basados en la laparoscopia y la minilaparatomía. El uso de la laparoscopia en la ligadura de trompas aumentó desde sólo el 0,6 % de las esterilizaciones en 1970 hasta más del 35 % en 1975⁵⁵. Desde ese año, en Estados Unidos cada vez se ha usado más la minilaparotomía, una técnica popular en el mundo menos desarrollado. Estos métodos permiten a las mujeres someterse a una esterilización quirúrgica en cualquier momento, no sólo inmediatamente después del parto o durante una cirugía importante.



Herramientas de imágenes

La laparoscopia y la minilaparotomía han supuesto un cambio radical en la comodidad y el coste de la esterilización quirúrgica para las mujeres. En 1970, la mujer media permanecía ingresada 6,5 días para una ligadura de trompas. En 1975, el lapso de tiempo había disminuido a 3 días, y en la actualidad casi nunca se pasa la noche en el hospital. El acortamiento de las hospitalizaciones logrado entre 1970 y 1975 representó un ahorro de más de 200 millones de dólares al año en costes sanitarios y un aumento formidable de la comodidad para las mujeres ansiosas por reincorporarse a su trabajo y a su familia⁵⁶. A diferencia de algunos de los avances tecnológicos, la esterilización por laparoscopia y minilaparotomía constituye una innovación técnica que ha comportado un enorme ahorro en los costes de la asistencia médica.

La amplia mayoría de los procedimientos de esterilización los realizan médicos privados en hospitales, pero está creciendo con rapidez el porcentaje que se efectúa fuera de los hospitales, en centros ambulatorios o incluso en las consultas de los médicos. La esterilización femenina es una operación muy segura, tanto si se practica en el hospital como en un centro ambulatorio. Las muertes atribuidas de forma específica a la esterilización explican hoy una mortalidad de sólo 1,5 por cada 100 000 procedimientos, tasa que es inferior a la asociada al parto (alrededor de 8 por cada 100 000 partos en Estados Unidos)^{57,58}. Si se tiene en cuenta el riesgo de embarazo debido al fallo de los anticonceptivos, la esterilización es el método más seguro de todos.

La vasectomía ha sido más popular en Estados Unidos que en el resto del mundo durante mucho tiempo, pero ¿por qué no se la practican más hombres? Una explicación es el creciente número de mujeres que han elegido la esterilización laparoscópica. Otra reside en que a los hombres les asustan los informes, procedentes a menudo de datos de animales, que la vinculan a enfermedades autoinmunitarias, aterosclerosis y, más recientemente, cáncer de próstata. Los grandes estudios epidemiológicos no han podido confirmar ninguna consecuencia adversa definitiva⁵⁹. Cuando los pacientes consideran la esterilización, podemos asegurarles que no se ha demostrado que la vasectomía tenga efectos perjudiciales para la salud masculina⁶⁰. Además, es un método más asequible que la ligadura de trompas, la morbilidad es menor y la mortalidad es prácticamente nula.

Volver al principio

Eficacia de la esterilización

Las esterilizaciones mediante laparoscopia y minilaparotomía no sólo son cómodas, sino que son casi tan eficaces como las operaciones antiguas y más complejas para evitar los embarazos. La vasectomía también es muy eficaz cuando se agotan los restos de esperma del conducto deferente. En aproximadamente el 50 % de los hombres se producirá azoospermia a las 8 semanas, pero el tiempo para alcanzar la azoospermia es muy variable, y ésta sólo será de entre el 60 % y el 80 % al cabo de 12 semanas^{61,62}.

Porcentaje de mujeres embarazadas

<i>Método</i>	<i>Mínima esperada (%)</i>	<i>Típica (%)</i>
Esterilización femenina	0,5	0,7
Esterilización masculina	0,1	0,2

Además de la intervención concreta practicada, la destreza del cirujano y las características de la paciente contribuyen notablemente a la eficacia de la esterilización femenina. Hasta el 50 % de los fallos se deben a errores técnicos. Los métodos que usan equipos complicados, como las pinzas con resorte y los anillos de silastic, fallan por motivos técnicos más a menudo que los procedimientos más sencillos, como la ligadura de Pomeroy⁶³. Por tanto, los fallos de la minilaparotomía obedecen con mucha menor frecuencia a errores técnicos.

No es sorprendente que las técnicas más complejas de ligadura de trompas tengan tasas más altas de fallos técnicos. Lo que sí sorprende es el hallazgo de que las características de la paciente influyan en las probabilidades de fallo, aun cuando los problemas técnicos se controlen con ajustes analíticos. En un estudio detallado de este tema, dos características de las pacientes, la edad y la lactancia, demostraron una influencia significativa⁶⁴. Las probabilidades de embarazo fueron 1,7 veces mayores en las pacientes menores de 35 años y 5 veces mayores en las mujeres que no lactaron después de la esterilización. Es probable que estos datos reflejen la mayor fecundidad de las mujeres más jóvenes y la contribución anticonceptiva de la lactancia.

Un número significativo de los embarazos observados tras la ligadura existe ya antes del procedimiento. Por este motivo, algunos médicos efectúan de forma rutinaria un legrado uterino antes de la ligadura. Parece más razonable (y rentable) descartar el embarazo con una anamnesis minuciosa, una exploración física y una prueba de embarazo adecuada antes de proceder a la esterilización⁶⁵.

Dado que tanto el método como el cirujano y las características de la paciente influyen en el fracaso de la esterilización, es complicado predecir qué mujeres se quedarán embarazadas después de una ligadura. Por tanto, durante el asesoramiento, se hará saber a todas las

pacientes que existen posibilidades de fracaso y de que se *intenta* que la esterilidad sea permanente e irreversible. Es importante no dar a las pacientes la impresión de que la ligadura de trompas es un método infalible o garantizado. Cada médico deberá ser prudente al valorar su propio éxito con las esterilizaciones, ya que los fallos son infrecuentes y muchas pacientes que se quedan embarazadas tras la esterilización nunca se lo revelan al cirujano.

Pueden producirse embarazos ectópicos tras una ligadura de trompas, y la incidencia es mucho mayor con algunos tipos⁶⁶⁻⁶⁸. La coagulación tubárica bipolar tiene más probabilidades de culminar en un embarazo ectópico que la oclusión mecánica^{63, 69, 70}. La explicación más probable es que las fistulas microscópicas del segmento coagulado que se comunica con la cavidad peritoneal permiten que el espermatozoides llegue al óvulo. Los embarazos ectópicos que se producen después de una ligadura de trompas son más probables 3 o más años después de la esterilización que inmediatamente después. La proporción de embarazos ectópicos es 3 veces mayor entre el cuarto y el décimo año después de la esterilización que en los primeros 3 años⁷⁰. En cuanto a los métodos laparoscópicos, el índice acumulado de embarazos ectópicos sigue aumentando durante al menos 10 años después de la cirugía, y es de 17 por 1 000 en el caso de la coagulación bipolar⁷⁰. En total, el riesgo de embarazo ectópico en las mujeres esterilizadas es menor del que tendrían si no se hubieran esterilizado. No obstante, alrededor de un tercio de las gestaciones que se producen después de la ligadura de trompas son ectópicas⁷⁰.

Los procedimientos vaginales se asocian a tasas de fracaso más altas que la laparoscopia o la minilaparotomía, pero su principal inconveniente es el mayor índice de infecciones. La infección intraperitoneal es una complicación poco habitual de las técnicas de minilaparotomía o laparoscopia, pero en los procedimientos vaginales la formación de abscesos se aproxima al 1 %⁷¹. Este riesgo puede reducirse administrando antibióticos profilácticos durante la intervención, pero la laparoscopia abierta suele ser más sencilla y segura que la esterilización vaginal, incluso en las mujeres obesas.

Esterilización y cáncer de ovario: un efecto favorable de la esterilización

El cáncer ovárico seroso, el cáncer de ovario más frecuente, se origina en las franjas de las trompas de Falopio⁷²⁻⁷⁴. Los indicios muestran de manera convincente que la esterilización de las trompas se asocia a una mayor reducción del riesgo de sufrir cáncer de ovario⁷⁵⁻⁷⁹. Los datos del Nurses' Health Study indicaron que la ligadura de trompas se asociaba a una reducción del riesgo de cáncer de ovario del 67 %⁷⁵. En el estudio prospectivo sobre mortalidad llevado a cabo por la American Cancer Society, las mujeres sometidas a esterilización tubárica presentaron una reducción aproximada del 30 % del riesgo de cáncer de ovario mortal⁷⁶.

Volver al principio

Técnicas de esterilización femenina

La laparoscopia ofrece numerosas ventajas, ya que permite visualizar directamente y manipular los órganos abdominales y pélvicos sin apenas trastornos abdominales. No se necesita hospitalización; casi todas las pacientes regresan a casa en unas horas y la mayoría reanuda sus actividades completas en 24 h. Las molestias son mínimas, la incisión apenas es visible y no es necesario limitar la actividad sexual. Además, el cirujano tiene la oportunidad de inspeccionar los órganos pélvicos y abdominales, y detectar cualquier anomalía.

Los inconvenientes de la esterilización laparoscópica son el coste, el equipo caro y frágil, la formación especial necesaria, y los riesgos de lesionar involuntariamente los vasos o el intestino.

La esterilización laparoscópica puede realizarse con cualquiera de estos métodos:

1. Oclusión y resección parcial mediante electrocirugía unipolar.
2. Oclusión y sección transversal mediante electrocirugía unipolar.
3. Oclusión mediante electrocoagulación bipolar.
4. Oclusión por medios mecánicos (pinzas o anillos de silastic).

En todos estos métodos se puede usar sólo un laparoscopio quirúrgico, un laparoscopio diagnóstico con introducción de los instrumentos quirúrgicos a través de un segundo trócar o bien laparoscopio quirúrgico y un equipo de punción secundario. Todos pueden emplearse con la técnica laparoscópica «abierta», en la que el instrumento laparoscópico se coloca en la cavidad abdominal bajo visión directa para evitar el riesgo de perforar el intestino o un vaso sanguíneo si se entra a ciegas. La aceptación y la recuperación de las pacientes son más o menos iguales con todos los métodos.

Se ha puesto de manifiesto que las tasas de fracaso a largo plazo de todos los métodos son superiores a los cálculos anteriores; en total, el 1,85 % de las estadounidenses esterilizadas experimenta un fracaso en un plazo de 10 años⁸⁰. ***Hasta un tercio de estos fallos son embarazos ectópicos***⁷⁰.

El mayor índice de fracaso asociado a los anillos de silastic, la pinza Hulka-Clemens y la coagulación bipolar refleja el mayor grado de pericia que exigen estos métodos. Debido a que la fecundidad disminuye con la edad, las mujeres esterilizadas más jóvenes tienen más probabilidades de presentar un fracaso, incluido el embarazo ectópico. Por estos motivos, las mujeres más jóvenes que deseen someterse a una esterilización deben tener en cuenta el uso del DIU o de implantes, métodos reversibles que se asocian a tasas muy bajas de fracaso.

Métodos de esterilización tubárica ,

Coagulación unipolar	— 0,75
Extirpación tubárica posparto	— 0,75
Pinza Filshie	— 0,56
Anillo de silastic (Falopio o Yoon)	— 1,77
Escisión tubárica pasajera	— 2,01
Coagulación bipolar	— 2,48
Pinza de Hulka-Clemens	— 3,65

Embarazos cada 1000 intervenciones

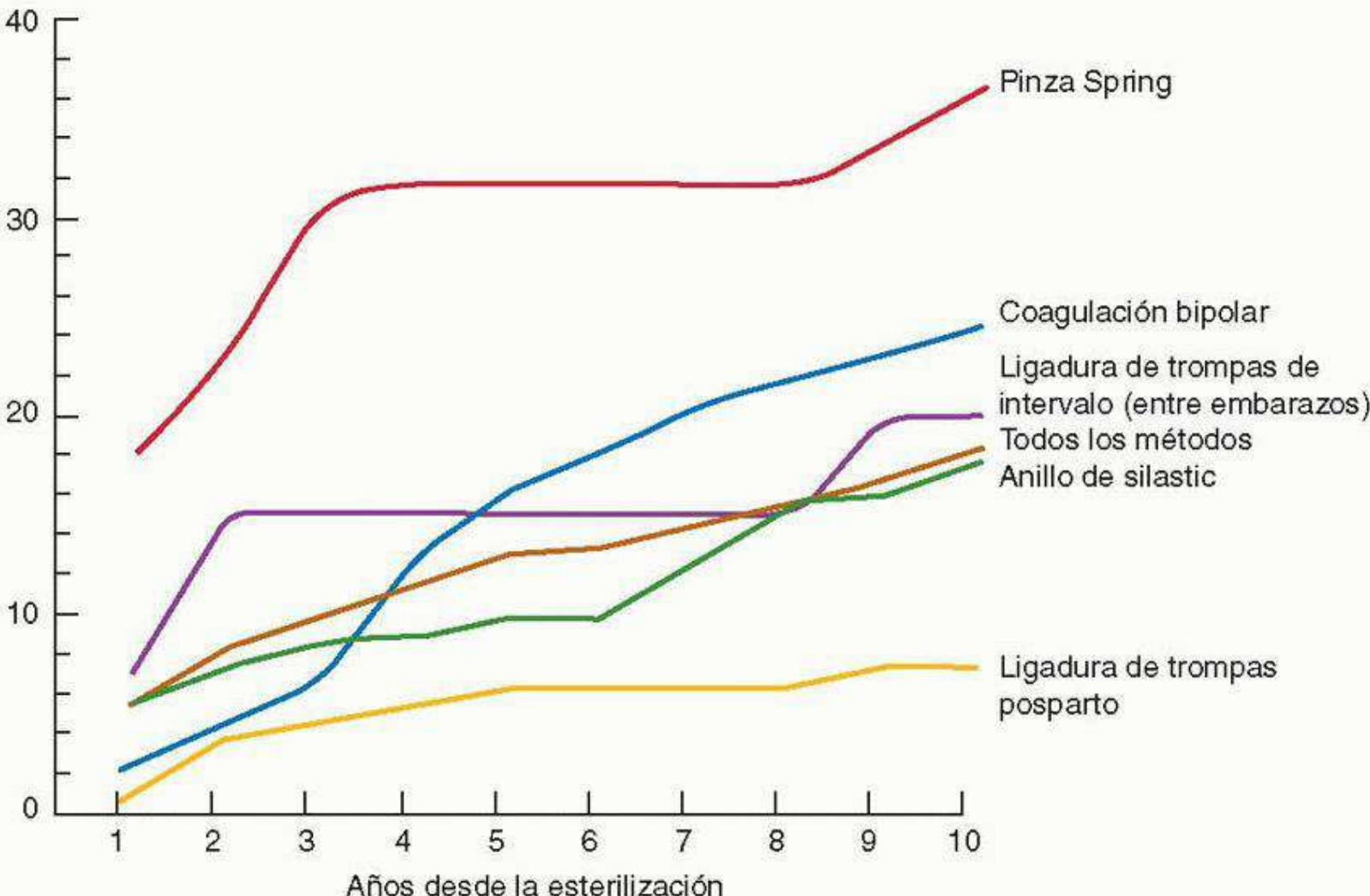


Tabla de vida de la probabilidad acumulada de embarazo⁸⁰
Herramientas de imágenes

Oclusión tubárica mediante métodos electroquirúrgicos

Si los electrones procedentes de un generador electroquirúrgico se concentran en un lugar, el calor del interior del tejido aumenta bruscamente y seca el tejido hasta que la resistencia es tan alta que no puede pasar más corriente. Los métodos de esterilización unipolar crean una densa región de corriente bajo las pinzas atenzadoras del electrodo unipolar. Sin embargo, para completar el circuito, estos electrones deben diseminarse por todo el organismo y regresar al generador a través de un electrodo de retorno (la placa de conexión a tierra) que tiene una superficie ancha para reducir al mínimo la densidad de la corriente y evitar las quemaduras a medida que los electrones abandonan el cuerpo. «Unipolar» designa el método que requiere la colocación de una placa de conexión a tierra en la paciente.

La electrocirugía unipolar puede originar un problema característico de «capacitancia» eléctrica. Un condensador es un dispositivo que puede mantener una carga eléctrica y que existe allí donde haya un material aislado que separe dos conductores de diferentes potenciales. Esta propiedad de la capacitancia explica algunas de las quemaduras intestinales involuntarias que se han producido con la esterilización laparoscópica⁸². El laparoscopio quirúrgico es un tubo metálico hueco dispuesto alrededor de un electrodo activo, la pinza usada para agarrar y coagular las trompas. Cuando la corriente pasa a través del electrodo activo, el propio laparoscopio se convierte en un condensador. Hasta el 70 % de la corriente que atraviesa el electrodo activo puede inducirse en el laparoscopio. Si el intestino u otras estructuras entran en contacto con el laparoscopio, que está aislado de la incisión abdominal (p. ej., por una cánula de plástico), los electrones almacenados se descargarán directamente en el órgano vital con una elevada densidad. Este riesgo potencial se elimina empleando una vaina metálica para el trócar en lugar de una vaina no conductora. Dado que apenas hay presión detrás de los electrones procedentes de un generador de bajo voltaje, no se genera calor suficiente como para quemar la piel cuando la corriente de capacidad se filtra al organismo de la paciente a través de la vaina metálica. Incluso si el electrodo activo entra en contacto directo con el laparoscopio, como sucede cuando se usa una técnica de dos incisiones, la corriente pasará a través de la vaina metálica del trócar sin causar daños. No es posible eliminar el riesgo de coagulación involuntaria del intestino u otros órganos, debido a que todas las superficies corporales ofrecen un camino de regreso a la placa.

La técnica de electrocirugía unipolar es sencilla. Se pinza la porción ístmica de la trompa de Falopio y se eleva, alejándola de las estructuras adyacentes, tras lo cual se aplica la energía eléctrica hasta que el tejido palidece, se hincha y después se colapsa. A continuación, se pinza otra porción de la trompa, más próxima al útero, se vuelve a coagular y se repiten los pasos hasta que se hayan coagulado 2-3 cm de la trompa. Algunos cirujanos desaconsejan la coagulación del cuerno uterino por temor a que incremente el riesgo de embarazo ectópico debido a la formación de fistulas.

La técnica de coagulación y sección transversal se efectúa de forma parecida y con los mismos instrumentos. No obstante, para poder seccionar la trompa, debe usarse un instrumento diseñado para cortar tejidos. La sección transversal del tejido eleva el riesgo de posible hemorragia, y por sí misma no reduce la tasa de fracaso asociada a la coagulación sola. Las muestras obtenidas con este método suelen coagularse impidiendo su identificación microscópica y, por tanto, no aportan pruebas anatomopatológicas de esterilización satisfactoria.

El método de esterilización bipolar evita la placa necesaria para la electrocirugía unipolar y utiliza una pinza diseñada a tal efecto. Una mandíbula de la pinza es el electrodo activo y la otra es el electrodo de conexión a tierra. La densidad de la corriente es enorme en el punto de contacto entre la pinza y el tejido, y el uso de corriente de bajo voltaje y alta frecuencia impide la diseminación de electrones. Al eliminar el electrodo de retorno, se reducen en gran medida las posibilidades de crear un camino atípico a través del intestino o de otras estructuras. Sin embargo, esta técnica adolece de un inconveniente. Al reducirse la diseminación de los electrones, se necesitan más aplicaciones de la pinza atenazante que con la coagulación unipolar para coagular un segmento de la misma longitud. A medida que se seca el punto de densidad de corriente elevada, aumenta la resistencia tisular y la región coagulada termina oponiendo resistencia al flujo de corriente de bajo voltaje. Si la resistencia aumentara por encima de la capacidad de voltaje para empujar los electrones a través del tejido, la coagulación de la endosalpinx podría ser incompleta⁸³. ***La coagulación bipolar sólo es muy eficaz si se coagulan tres o más puntos de cada trompa***⁸⁴.

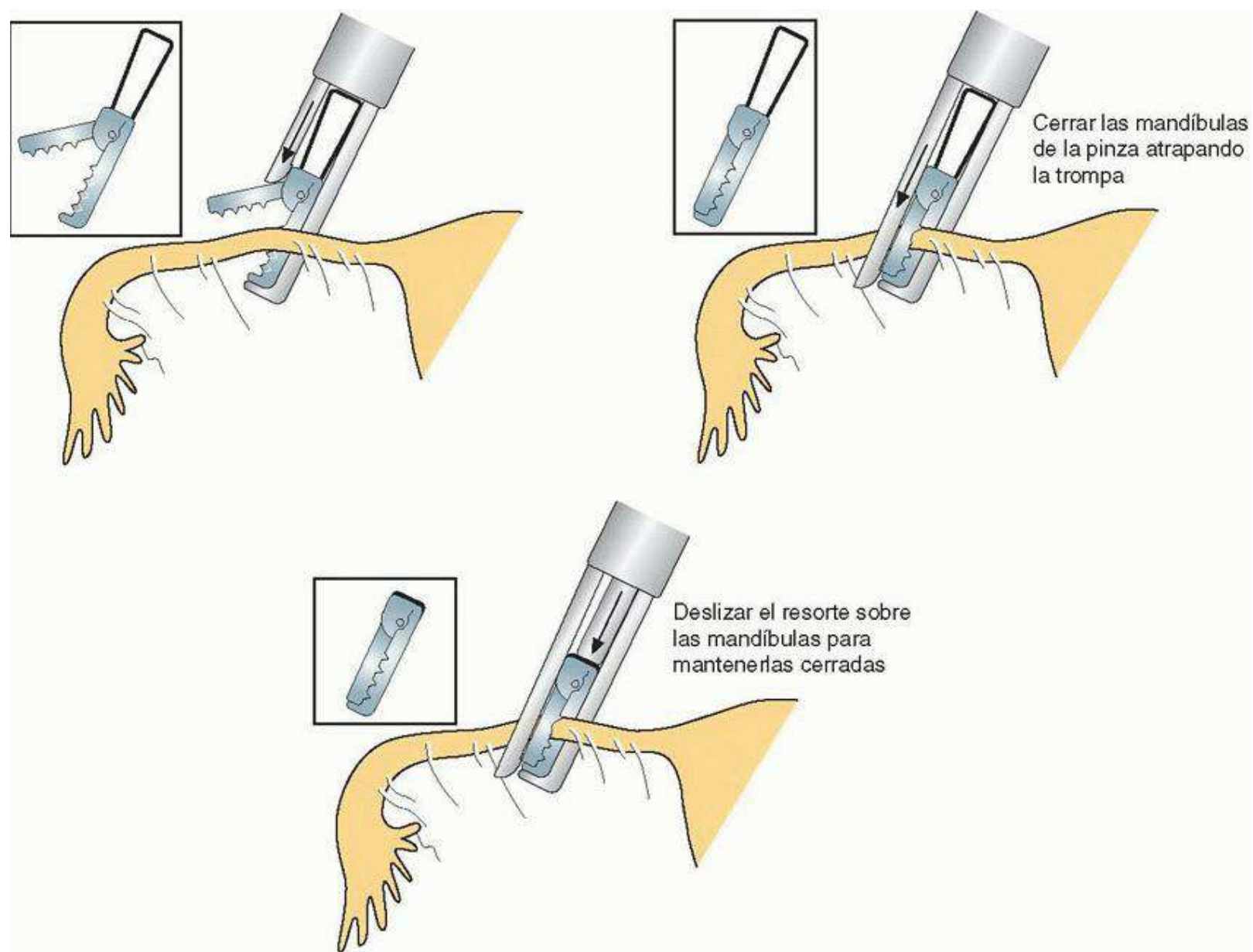
La cauterización bipolar es más segura que la unipolar por lo que respecta a las quemaduras de los órganos abdominales, pero la mayoría de los estudios indican tasas de fracaso más elevadas. Aunque las pinzas bipolares no queman los tejidos que no llegan a agarrar, deberá extremarse la precaución para evitar la coagulación de estructuras adheridas a las trompas. Por ejemplo, puede dañarse el uréter cuando la trompa está adherida a la pared pélvica lateral.

Ligadura de trompas con pinzas y anillos

La esterilización femenina mediante oclusión mecánica elimina los problemas de la electrocirugía relacionados con la seguridad. No obstante, los dispositivos mecánicos están sujetos a defectos del material, defectos de fabricación y errores de diseño, todo lo cual puede afectar a su eficacia. Hay tres dispositivos mecánicos de uso generalizado que comportan tasas reducidas de fracaso durante el seguimiento a largo plazo: la pinza de Hulka-Clemens (resorte), la pinza de Filshie y el anillo de silastic (Falopio o Yoon). Para utilizar cada uno de ellos es necesario comprender su funcionamiento mecánico, conocer cómo funciona el complicado aplicador necesario para colocar el dispositivo, prestar una atención minuciosa al mantenimiento de los aplicadores y tener destreza durante su colocación en las trompas. Son menos eficaces cuando se emplean inmediatamente después del parto o en trompas dilatadas.

Pinza con resorte de Hulka-Clemens

La pinza con resorte está formada por dos mandíbulas de plástico fabricadas de Lexan, unidas en un lado por un pequeño cilindro metálico de 2 mm a modo de bisagra. Cada mandíbula tiene dientes en la superficie de contacto; las dos mandíbulas se sujetan con un resorte de acero inoxidable para mantenerlas cerradas pinzando la trompa. Lo más habitual es usar un laparoscopio especial para realizar un procedimiento de una incisión, si bien la pinza con resorte también puede usarse en un procedimiento con dos incisiones. Se aplica en ángulo recto de forma que abarque parte de la mesosalpinx a la altura del istmo proximal de la trompa de Falopio estirada. La pinza destruye 3 mm de trompa y tiene una tasa de embarazos en 1 año del 2 por 1 000, pero la tasa más elevada de fallos acumulados en 10 años^{63, 80}.

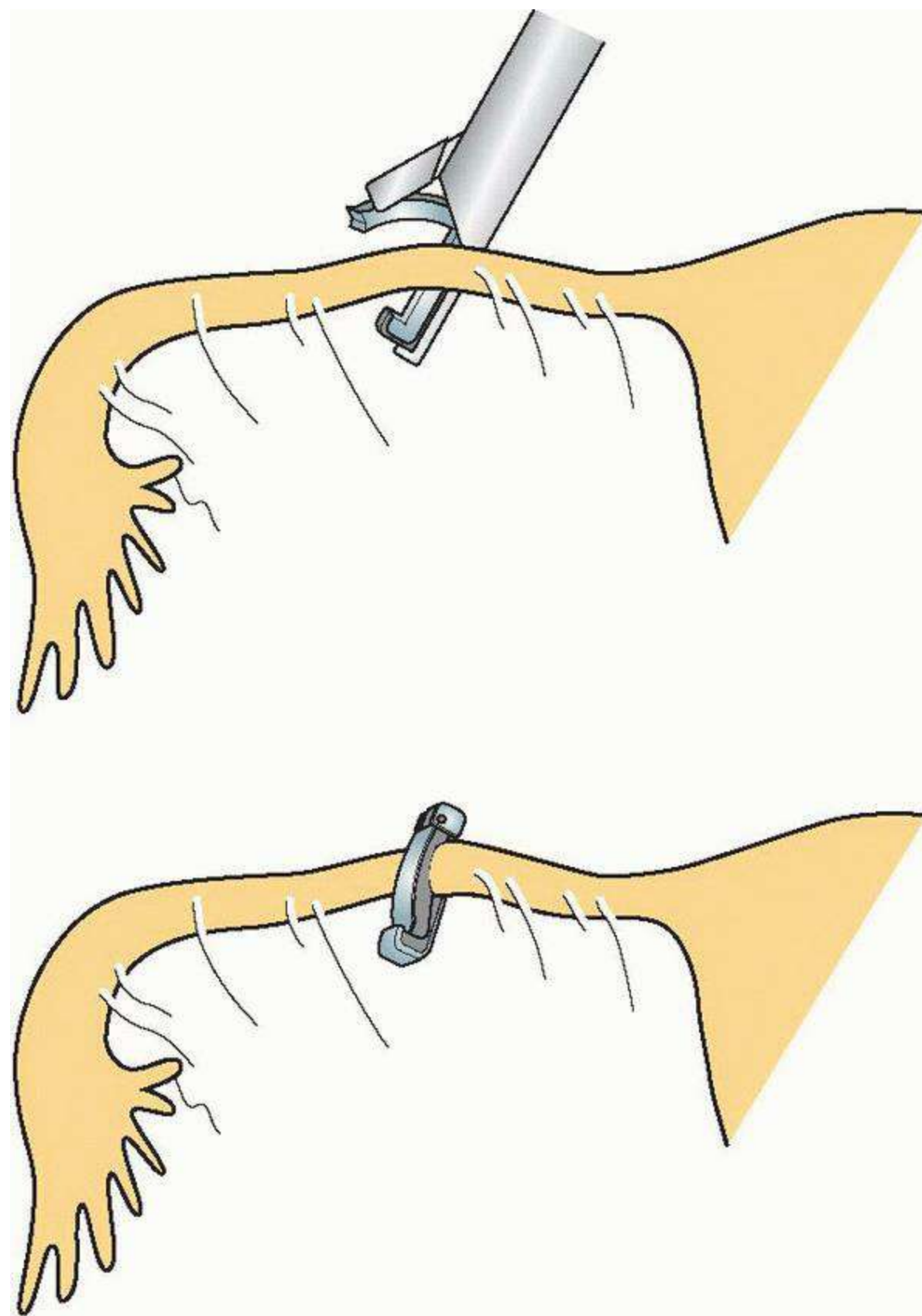


Pinza con resorte de Hulka-Clemens
Herramientas de imágenes

Las complicaciones exclusivas de la esterilización con pinzas de resorte obedecen a las dificultades mecánicas. Si la pinza se desplaza o se cae dentro del abdomen durante el procedimiento, debe retirarse. Normalmente, puede extraerse mediante laparoscopia, pero a veces se precisa una laparotomía. Si la oclusión es incompleta o la pinza está mal alineada, podrá aplicarse una segunda sin riesgo. Esta pinza ofrece una buena probabilidad de reanastomosis, mejor que los métodos electroquirúrgicos que destruyen más trompa.

Pinza de Filshie

La pinza de Filshie se fabrica con titanio recubierto de caucho de silicona. Incorpora una bisagra y se cierra pinzando la trompa con ayuda de un aplicador especial a través de una segunda incisión o un laparoscopio quirúrgico. El revestimiento de caucho de la pinza se expande con la compresión para mantener la trompa bloqueada. Sólo se destruyen 4 mm de la trompa. Las tasas de fracaso 1 año después del procedimiento son de aproximadamente 1 por cada 1 000 mujeres⁶⁸. Un estudio de 15 años de seguimiento realizado en Quebec constató un índice de fracaso acumulado de 9 cada 1 000 mujeres, mientras que el índice de fracaso a los 10 años en Reino Unido era de 5,6 cada 1 000 mujeres^{81, 85}. Se ha descrito que, al ser más larga, la pinza de Filshie obstruye las trompas dilatadas con más facilidad que la pinza de muelle. Tanto la pinza de muelle como la de Filshie ofrecen buenas posibilidades de reanastomosis tubárica.

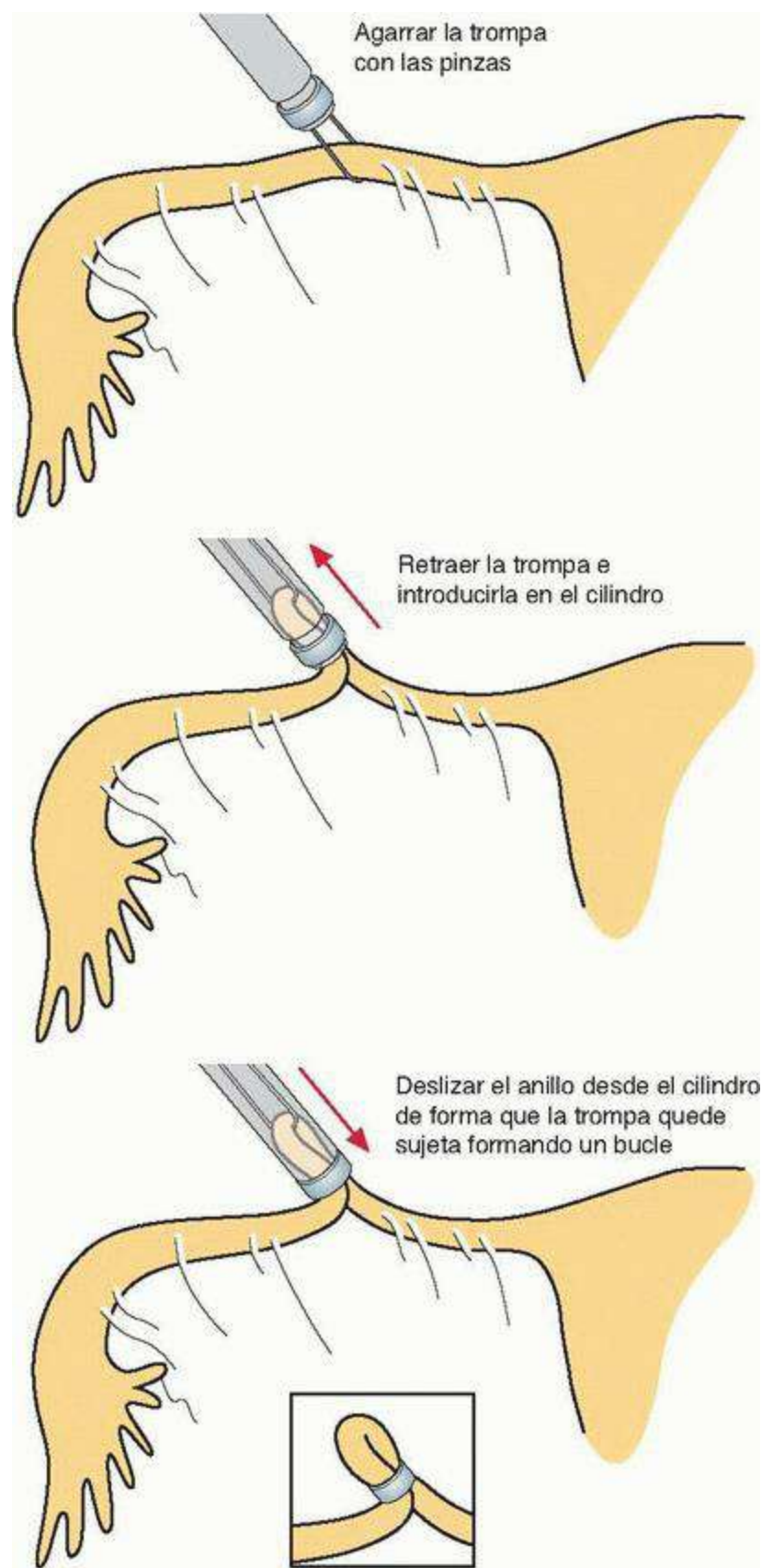


Pinza de Filshire
Herramientas de imágenes

Anillo de silastic (Falopio o Yoon)

Esta banda de silastic no es reactiva y tiene una memoria elástica del 100 % si se estira brevemente (unos minutos como mucho) un máximo de 6 mm. Puede colocarse un aplicador especial de 6 mm de diámetro a través de una segunda cánula o de un laparoscopio quirúrgico con escalón estándar. El aplicador está diseñado para pinzar la trompa formando un anillo y liberar la banda de silastic alrededor de un bucle de 2,5 cm. El bucle de trompa avascular puede researse con unas pinzas de biopsia para obtener una muestra para anatomía patológica, pero es un procedimiento poco habitual (no aumenta la eficacia). Entre el 10 % y el 15 % de las pacientes sufre calambres pélvicos intensos en el postoperatorio a causa de la tensión de las bandas (pueden aliviarse aplicando un anestésico local

en la trompa antes o después de la ligadura).



Anillo de silastic (Falopio-Yoon)

Herramientas de imágenes

Al igual que las pinzas, el anillo debe colocarse en la unión de los tercios proximal y medio de cada trompa de Falopio. La necrosis es inmediata y se destruye un segmento tubárico de 2-3 cm. Las tasas de fracaso oscilan en torno al 1 % después de 2 años y la tasa acumulada a los 10 años sólo está superada por la coagulación unipolar, la extirpación puerperal de las trompas y la pinza de Filshie⁸⁰.

La complicación más frecuente de los anillos de silastic es la hemorragia mesosalpínea. Suele producirse cuando no sólo se pinza la trompa, sino también un pliegue vascular de mesosalpínea. También es posible que la mesosalpínea se desgarre con el borde del cilindro

de acero inoxidable al introducir la trompa en el aplicador. Si se observa hemorragia, la aplicación de la banda de silastic la controla a menudo. Si la colocación de más bandas o la electrocoagulación no detienen la hemorragia, puede ser necesaria una laparotomía.

En ocasiones los anillos de silastic se colocan en estructuras distintas de la trompa. Si se advierte este error, suele ser posible retirar la banda del ligamento redondo o de los pliegues mesosalpíngicos agarrándola con las tenazas del aplicador y ejerciendo tracción gradual. Si no se consigue con una ligera tentativa, no es necesario retirar la banda. Si los anillos se caen involuntariamente a la cavidad peritoneal, pueden dejarse allí con tranquilidad.

Las pacientes deberán estar preparadas para el uso de instrumentos electroquirúrgicos en caso de que no puedan aplicarse bandas ni pinzas (por la presencia de adherencias o de hemorragia).

Minilaparotomía

La ligadura de trompas, realizada a través de una pequeña incisión suprapúbica, o *minilaparotomía*, es el método más frecuente de esterilización femenina temporal en todo el mundo. En Estados Unidos y en casi todo el mundo desarrollado, la laparoscopia es más popular, pero la minilaparotomía está ganando aceptación gracias a su seguridad, sencillez y adaptabilidad a los procedimientos ambulatorios (sobre todo cuando se usa anestesia local)^{86, 87}.

Las trompas de Falopio pueden obstruirse con bandas o pinzas a través de la incisión de minilaparotomía, pero el método más usado es la ligadura de Pomeroy. Las características de las pacientes, como la obesidad, la infección pélvica previa o la cirugía previa son los principales factores determinantes de complicaciones⁸⁸.

La minilaparotomía se realiza a través de una incisión que normalmente mide 2-4 cm de longitud. En las pacientes obesas, la ligadura de trompas puede efectuarse a través de una incisión suprapúbica, pero ésta siempre superará la longitud habitual. La retracción enérgica aumenta el dolor que comporta el procedimiento y prolonga la recuperación. Por estos motivos, creemos que el uso de la minilaparotomía para la oclusión tubárica ambulatoria debiera limitarse a las pacientes que no estén obesas (en general, menos de 70 kg).

Es complicado efectuar una ligadura a través de una minilaparotomía si el útero no es móvil. Por el contrario, la oclusión laparoscópica no obliga a elevar ni a rotar demasiado el útero, y es más adecuada para las pacientes que tienen el útero fijo.

Abordaje transcervical

Aunque los métodos de esterilización actuales son seguros y eficaces, se requieren buenos cirujanos y, en el caso de las intervenciones laparoscópicas, un equipamiento complejo y caro. La existencia de métodos más simples acercaría la esterilización a más mujeres y la haría más aceptable.

Los métodos transcervicales han utilizado electrocoagulación, criocirugía o láser para destruir la porción intersticial de la trompa, para inyectar sustancias esclerosantes o adhesivos tisulares a través de los agujeros de la trompa, y para obstruir mecánicamente la luz de ésta. La mayoría de estos métodos y los tapones de silicona formados en el lugar cuya aplicación es histeroscópica son demasiado complicados o presentan un índice elevado de fracaso. El método más práctico es la aplicación de sustancias esclerosantes en las aberturas de la trompa utilizando cánulas o un dispositivo intrauterino. La inserción transcervical de cilindros de quinacrina durante la fase proliferativa del ciclo menstrual ocluye las trompas y constituye el más prometedor de los métodos «no quirúrgicos», pero no se han evaluado la seguridad ni la eficacia a largo plazo⁸⁹.

Essure es un dispositivo espiral de metal con fibras de poliéster (tereftalato de polietileno) que, una vez colocado por histeroscopia dentro de los segmentos proximales de las trompas de Falopio, abarcando la unión uterotubárica, se expande al liberarlo y se queda asegurado. Las fibras de poliéster en el dispositivo estimulan la reacción del tejido, que es fibrótico y oclusivo. Tras usar anticonceptivos de respaldo durante 3 meses, se realiza una histerosalpingografía para confirmar la oclusión. Si la oclusión no se ha producido a los 3 meses, se prosigue con la anticoncepción y se repite la histerosalpingografía 3 meses después. El procedimiento es rápido, se realiza de forma ambulatoria, a menudo sin anestesia, y es considerablemente menos caro que la laparoscopia. La esterilización permanente eficaz se consiguió inicialmente en aproximadamente el 85 % y el 90 % de las mujeres⁹⁰. Con mayor experiencia, la colocación puede alcanzar un índice del 96 %^{91, 92}. El riesgo de embarazo al cabo de 5 años fue de 2,6 por cada 1 000 mujeres, sin embarazos ectópicos⁹³.

El sistema Adiana es una intervención en dos pasos. A través de un histeroscopio se libera energía de radiofrecuencia a la trompa de Falopio para eliminar una fina capa de células y estimular la respuesta tisular. En el lugar se implanta un inserto suave de silicona que es más pequeño que un grano de arroz. El crecimiento de tejido alrededor del implante crea un bloqueo permanente confirmado mediante histerosalpingografía 3 meses después del procedimiento. Entre el 92 % y el 95 % de las mujeres, se consigue una colocación satisfactoria con un índice de embarazo al cabo de 1 año del 1,1 %^{94, 95}.

Abordaje vaginal

Aunque todavía se usan técnicas vaginales para la esterilización tubárica, los elevados índices de infección y los abscesos pélvicos ocasionales secundarios a estas operaciones han hecho que la mayoría de los médicos dejen de usarlas⁷¹. La ventaja aparente en las pacientes obesas a veces es engañosa, ya que la grasa epiploica puede bloquear el acceso a las trompas. La laparoscopia abierta suele ser más sencilla y segura para las mujeres obesas.

Volver al principio

Asesoramiento acerca de la esterilización

Todas las pacientes sometidas a un procedimiento quirúrgico como anticoncepción permanente deben ser conscientes de la naturaleza de la operación, sus alternativas, eficacia, seguridad y complicaciones. Se pueden usar dibujos o maquetas de la pelvis, diapositivas o grabaciones para explicar la operación a la paciente. En la descripción se hará hincapié en sus similitudes y diferencias con la laparoscopia y la cirugía pélvica, en especial la histerectomía o la ovariectomía, que a veces se confunden con la ligadura de trompas. Las probabilidades de tener que realizar una histerectomía son 4-5 veces mayores en las mujeres que se someten a una esterilización tubárica con cualquier método; no hay ninguna explicación biológica aparente, lo que puede reflejar la actitud de las pacientes hacia las intervenciones quirúrgicas⁹⁶. Es conveniente repasar otras alternativas, como la vasectomía, los anticonceptivos esteroideos, los métodos hormonales de acción prolongada, los métodos de barrera y los DIU. Es importante recalcar a la paciente que la ligadura de trompas no debe considerarse reversible, que no puede garantizarse que vaya a impedir el embarazo intrauterino o ectópico, y que pueden producirse fallos mucho después del procedimiento. Lo ideal es obtener el consentimiento informado cuando la paciente no esté distraída ni preocupada, por ejemplo, ni inmediatamente antes ni después de un aborto provocado.

Sexualidad

Los procedimientos de esterilización no tienen efectos perjudiciales para la sexualidad^{97,98}. De hecho, la vida sexual suele cambiar positivamente. Muchas parejas están menos inhibidas y son más espontáneas en sus relaciones sexuales cuando no tienen que preocuparse por un embarazo no deseado.

Función menstrual

Los efectos de la esterilización tubárica en la función menstrual han sido confusos y por lo tanto difíciles de explicar, pero el problema está ahora resuelto. Los primeros estudios bien controlados sobre este tema no mostraron ningún cambio en los patrones menstruales, el volumen de la hemorragia ni el dolor^{99,100}. Posteriormente, los mismos autores comunicaron un aumento de la dismenorrea y alteraciones de la hemorragia menstrual^{101,102}. No obstante, los autores a menudo no se pusieron de acuerdo en sus hallazgos (uno de los cambios demostrado por un grupo no fue confirmado por el otro). Para mayor confusión, algunos grupos¹⁰³ describieron un aumento de la incidencia de histerectomía realizada por los trastornos hemorrágicos después de la esterilización tubárica, pero otros no¹⁰⁴. En una amplia cohorte de mujeres afiliadas a un programa sanitario, se observó un aumento significativo de las hospitalizaciones por trastornos menstruales; no obstante, los autores creyeron que este dato reflejaba el sesgo debido a la referencia de las pacientes y los médicos por el tratamiento quirúrgico¹⁰⁵. En el estudio de seguimiento prospectivo y a largo plazo sobre la esterilización realizado en Estados Unidos, el incremento del riesgo de histerectomía después de la esterilización se concentró en mujeres tratadas por trastornos ginecológicos antes de la esterilización tubárica⁹⁶. Estos informes discordantes hicieron que el asesoramiento de las pacientes acerca de los efectos a largo plazo de la esterilización tubárica no sea una tarea fácil.

Al principio se especulaba con que la electrocoagulación extensa de las trompas de Falopio podía causar lesiones en el tejido del ovario, alterando la producción de esteroides ováricos. Éste fue el motivo propuesto para explicar por qué se detectaban alteraciones menstruales durante el seguimiento más prolongado (4 años), mientras que no se habían observado cambios con el uso de anillos o de pinzas¹⁰⁵⁻¹⁰⁷. Sin embargo, los intentos de vincular las alteraciones menstruales posteriores a la esterilización con el grado de destrucción tisular fueron infructuosos y no se pudo documentar un aumento de las hospitalizaciones debidas a trastornos menstruales después de una cauterización unipolar¹⁰⁵⁻¹⁰⁷. Un estudio de seguimiento a largo plazo (3-4,5 años) no demostró cambio significativo alguno de los ciclos menstruales¹⁰⁸. Los estudios de seguimiento al cabo de 3 meses, 6 meses, 2 años y 5 años tras la esterilización mediante coagulación bipolar o pinza de Hulka no pudieron detectar alteraciones en las medidas a 3 días de la reserva ovárica (gonadotropinas, estradiol e inhibina) o concentración de estradiol y progesterona en la fase lútea¹⁰⁹⁻¹¹².

La U.S. Collaborative Review of Sterilization, la evaluación más extensa y exhaustiva de la esterilización, no halló pruebas de

*que la esterilización tubárica vaya seguida por una mayor incidencia de cambios o alteraciones menstruales al cabo de 2 y de 5 años*¹⁰⁷⁻¹¹³. *Según los datos, la esterilización tubárica no causa alteraciones menstruales.*

Reversibilidad

Un objetivo importante del asesoramiento es ayudar a las parejas a tomar la decisión correcta sobre la opción irreversible de quedarse estériles. La participación activa de los dos miembros de la pareja es un factor esencial¹¹⁴. No todas las parejas están satisfechas después de la esterilización; en una serie, el 2 % de las mujeres estadounidenses se arrepintió al cabo de 1 año, y el 2,7 % después de 2 años¹¹⁵. A los 2 años, los factores más importantes asociados al arrepentimiento fueron una edad menor de 30 años y la esterilización realizada aprovechando una cesárea. En un estudio de seguimiento a largo plazo de mujeres de Estados Unidos, las que tenían menos de 30 años en el momento de la esterilización fueron más propensas a arrepentirse, pero no se observó diferencia alguna cuando se comparó el momento de la intervención: después de una cesárea, de un parto vaginal o un año más tarde¹¹⁶. En la National Survey of Family Growth de 1995, cerca del 25 % de las mujeres de Estados Unidos sometidas a una ligadura de trompas expresó su deseo o el de su pareja de invertir el procedimiento¹¹⁷. La U.S. Collaborative Review of Sterilization comunicó que sólo el 14,3 % solicitó información al respecto después de 14 años de seguimiento, pero el porcentaje fue casi 4 veces mayor en las mujeres que tenían entre 18 y 24 años cuando se les esterilizó¹¹⁸. En total, sólo el 1,1 % de las mujeres invirtió el procedimiento. En Canadá, el 1 % de los hombres y mujeres deshicieron la intervención en los 5 años siguientes a la esterilización; en Estados Unidos estas cifras fueron del 0,2 % de las mujeres y el 0,4 % de los hombres, una diferencia que podría reflejar el hecho de que el seguro no cubre este procedimiento en Estados Unidos^{85, 119}.

En Europa, donde la esterilización tubárica es menos frecuente, el factor de riesgo más importante para el arrepentimiento fue un matrimonio inestable¹²⁰. Sin duda, el cambio del estado civil es un motivo importante para desear invertir la esterilización¹²¹.

Las parejas jóvenes que mantienen relaciones inestables precisan atención especial. Además, para muchas parejas, no es apropiado realizar la ligadura en el momento de una cesárea o inmediatamente después de un parto difícil. Hay que destacar que la tasa de problemas psicológicos en las mujeres esterilizadas no ha sido superior a la esperada^{122, 123}.

La microcirugía para reanastomosis tubárica se asocia a resultados excelentes cuando sólo está dañado un pequeño segmento de la trompa. Las tasas de embarazo se relacionan con la longitud de la trompa conservada; lo idóneo es conservar 4 cm o algo más. Por tanto, las tasas de embarazo más bajas se asocian a la electrocoagulación y alcanzan hasta un 70 % y un 80 % con las pinzas, anillos y métodos quirúrgicos como el Pomeroy^{124, 125}. Alrededor del 2 por 1 000 de las mujeres esterilizadas se someterán con el tiempo a una reanastomosis de las trompas¹²¹.

Volver al principio

Esterilización masculina: vasectomía

La vasectomía es más segura, sencilla y económica, y conlleva un menor índice de fracasos que la esterilización femenina¹²⁶. La operación se realiza casi siempre con anestesia local, normalmente en la consulta privada de un urólogo¹²⁷. Los cirujanos que realizan más de 10 operaciones al año tienen tasas menores de complicaciones¹²⁸.

Casi nunca se producen hematomas e infección, que responden bien al calor, el sostén del escroto y antibióticos. Casi todos los varones desarrollarán anticuerpos antispermatozoides después de la vasectomía, pero no se han observado secuelas a largo plazo, ni siquiera un mayor riesgo de enfermedades inmunitarias relacionadas, ni enfermedad cardiovascular^{60, 129-132}. Tampoco se han comunicado efectos adversos psicológicos ni sexuales¹³³. Dado que los demás componentes del semen se fabrican fuera de los testículos, los hombres no advierten ninguna disminución del volumen ni de la velocidad del esperma.

El cáncer de próstata es el tumor más frecuente en los hombres y tiene un riesgo durante la vida de 1 por cada 8 hombres en Estados Unidos. Se comunicó un aumento del cáncer de próstata después de la vasectomía en varios estudios de cohortes y de casos y controles¹³⁴⁻¹³⁷. No obstante, hubo ciertas discrepancias porque otros estudios no respaldan que exista una asociación entre el riesgo de cáncer de próstata o de testículos y la vasectomía^{131, 138-143}. En un estudio muy extenso de casos y controles sobre el cáncer de próstata realizado en hombres de varias razas/etnias (blancos y negros; chinos-estadounidenses y japoneses-estadounidenses), no pudo identificarse un aumento estadísticamente significativo del riesgo después de la vasectomía ni ningún efecto de la edad en el momento de la vasectomía o de los años transcurridos desde la operación¹⁴⁴. Las revisiones de 6 estudios de cohortes y de 5 estudios de casos y controles concluyeron que no existe un mayor riesgo de cáncer de testículo después de una vasectomía; cuando se tuvieron en cuenta los

estudios que examinaron la posible asociación entre el cáncer de próstata y la vasectomía (6 estudios de cohortes y 7 de casos y controles), se constató que las pruebas eran equívocas y poco convincentes^{145, 146}. Un metaanálisis de la bibliografía concluyó que los hombres sometidos a una vasectomía no corrían un mayor riesgo de cáncer de próstata¹⁴⁷. En un estudio de casos y controles de Nueva Zelanda no se demostró aumento alguno del cáncer de próstata ni siquiera más de 25 años después de la vasectomía¹⁴⁸. Los estudios de observación no pueden evitar totalmente los sesgos, y la discrepancia acerca del cáncer de próstata es compatible con un efecto nulo o demasiado pequeño como para evitar sesgos de confusión. Debemos destacar que los países con las tasas de vasectomía más elevadas (China e India) no tienen las tasas más altas de cáncer de próstata. La detección selectiva del cáncer de próstata no debe ser diferente en los hombres sometidos a una vasectomía.

Los estudios con animales han indicado que la vasectomía acelera el proceso de aterosclerosis. En el U.S. Physicians' Health Study (un estudio de cohortes a gran escala), no pudo detectarse aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular subsiguiente después de la vasectomía¹³⁰. En efecto, no se ha demostrado que la vasectomía tenga algún efecto adverso o perjudicial en la salud de los hombres^{59, 60}.

La vasectomía no altera la secreción del virus de la inmunodeficiencia humana en el semen y no debe alterar el riesgo de transmisión del VIH¹⁴⁹.

La inversión de la vasectomía se asocia a tasas de embarazo elevadas, entre el 70 % y el 80 %¹⁵⁰. Las posibilidades de embarazo disminuyen con el tiempo transcurrido desde la vasectomía y descienden de forma significativa hasta el 30 % después de 10 años; los mejores resultados se obtienen cuando la inversión se realiza en los 3 años siguientes a la vasectomía¹⁵¹. En la mayoría de los casos, puede recogerse espermatozoides en el momento de la inversión y congelarlo para posibles inyecciones intracitoplásmicas de espermatozoides en el futuro.

Volver al principio

Métodos médicos para el hombre

Durante años se ha buscado un método reversible de anticoncepción para los hombres. La anticoncepción hormonal para los hombres es inherentemente un problema fisiológico difícil porque, a diferencia de la ovulación cíclica de las mujeres, la espermatogénesis es continua, y depende de las gonadotropinas y de la concentración elevada de testosterona intratesticular¹⁵². Los métodos de investigación para inhibir la producción de espermatozoides son la administración de esteroides sexuales, la administración de análogos de la GnRH y la administración de gosipol, un derivado del aceite de semillas del algodón^{153, 154}.

Los esteroides sexuales reducen la síntesis de testosterona, lo que lleva a una pérdida de la libido y a la aparición de características sexuales secundarias femeninas. Además, a pesar de la administración de dosis elevadas, el número de espermatozoides no se reduce lo suficientemente en todos los hombres. Se ha estudiado la combinación de levonorgestrel, acetato de ciproterona y acetato de medroxiprogesterona con testosterona, administrados por vía intramuscular, para proporcionar los efectos androgénicos sistémicos deseados. Los análogos de la GnRH también disminuyen la síntesis endógena de testosterona y debe proporcionarse complemento de testosterona. No se ha evaluado el conjunto de las consecuencias que estos métodos tienen sobre la salud y el metabolismo, y se requieren múltiples inyecciones.

El gosipol disminuye el número de espermatozoides a niveles anticonceptivos, aparentemente incapacitando a las células productoras de espermatozoides. La experiencia en China reveló que un número considerable de hombres permanecía estéril después de haberse visto expuesto a gosipol, y los estudios con animales realizados en Estados Unidos indicaron que el gosipol o los contaminantes del preparado eran tóxicos; los trabajos con gosipol se interrumpieron¹⁵⁵. Los análogos del gosipol tienen potencial pero todavía faltan años de investigación para su elaboración.

Volver al principio

Aborto provocado

La anticoncepción es más eficaz y cómoda que nunca, pero incluso las parejas más concienzudas pueden experimentar un fracaso. En el pasado, el fracaso de la anticoncepción suponía otro hijo, a veces no deseado, o bien el recurso a un aborto secreto y peligroso. Los textos médicos más antiguos indican que el aborto lleva practicándose miles de años. El aborto provocado no fue ilegal hasta el siglo XIX, como resultado de los cambios introducidos en la doctrina de la Iglesia Católica (la vida empieza con la fecundación) y, en Estados

Unidos, de los esfuerzos de la American Medical Association para que el ejercicio de la medicina estuviera mejor regulado.

En la década de 1950, el legrado con aspiración mejoró mucho la seguridad de los abortos y, comenzando en Asia, el aborto provocado ha ido legalizándose gradualmente en los países desarrollados de todo el mundo. Esta tendencia llegó a Estados Unidos procedente de Europa occidental a finales de la década de 1960, cuando California, Nueva York y otros estados enmendaron sus leyes sobre el aborto. El Tribunal Supremo de Estados Unidos siguió el ejemplo de estos estados en 1973 en el veredicto de «Roe contra Wade», que limitó las circunstancias en las cuales las leyes locales sobre el aborto podían restringir el «derecho a la intimidad». En 1980, el aborto legal se había convertido en la intervención quirúrgica más frecuente practicada en Estados Unidos. El coste medio de un aborto no hospitalario con anestesia local era en el año 2005 de 413 dólares¹⁵⁶.

El número de abortos realizados en ese país ha disminuido tras alcanzar su máximo de 1,6 millones en 1981; se redujo a 1,33 millones en 1993 y a 1,18 millones en 1997, y el descenso más acusado se observó entre las adolescentes¹⁵⁷⁻¹⁵⁹. Esto obedece en parte al descenso del número de gestaciones en Estados Unidos y al menor porcentaje de mujeres en edad fecunda menores de 30 años¹⁶⁰. Sin embargo, un mejor uso de una anticoncepción eficaz contribuye en mayor grado a la disminución del índice de abortos. Teniendo en cuenta los casos no documentados, un cálculo más preciso indicaba aproximadamente 1,36 millones de abortos provocados en 1996, 1,31 millones en 2000 y 1,21 millones en 2005, la cifra más baja desde 1976^{8, 156, 161, 162}. En 2004 y 2005, el 57 % de los abortos inducidos se realizaron a mujeres de 20 a 29 años, y el 17 % a mujeres de menos de 20 años. ***El número de nacimientos en Estados Unidos, incluidos los partos en adolescentes, empezó a aumentar en el año 2005^{9, 45} y puede predecirse que las cifras relativas a abortos coincidirán con este cambio reciente.***

En general, un poco más de 3 millones (49 %) de los embarazos que tienen lugar en Estados Unidos no han sido planificados, aunque el porcentaje es sólo del 40 % entre las mujeres caucásicas en contraste con el 54 % entre las hispanas y el 69 % entre las de raza negra^{5, 8}. Cada año, el 42 % de los embarazos no planificados terminan en aborto provocado, y el 60 % de estos abortos se realizan a mujeres que tienen uno o más hijos. El índice de embarazos no planificados y de abortos es aproximadamente 4 veces más alto entre las mujeres pobres.

Alrededor del mundo, aproximadamente el 22 % de todos los embarazos terminan en aborto provocado¹⁶³. El número de abortos inducidos ha disminuido en los países desarrollados a unos 7 millones anualmente. La mayor parte de abortos inducidos tiene lugar en países en desarrollo, unos 35 millones cada año, donde más de la mitad son abortos ilegales no seguros. En particular, Europa occidental, con una buena educación y acceso a la anticoncepción, tiene un índice de abortos que es casi la mitad del de Estados Unidos.

También merece la pena señalar que en países donde hay restricciones legales sobre el aborto, los índices de aborto no son más bajos comparado con áreas donde el aborto es legal; no obstante, estos abortos ilegales se asocian a infección y hemorragia, lo que explica un 13 % de la mortalidad materna¹⁶⁴. ***Las restricciones relativas al aborto no reducen el índice de abortos, sino que hacen que el procedimiento sea menos seguro.***

Las adolescentes estadounidenses dependen especialmente del aborto en comparación con las europeas, que están mejor informadas acerca del sexo y utilizan la anticoncepción con más frecuencia y eficacia. En el año 2005, el 17 % de las mujeres que se sometieron a un aborto legal eran adolescentes^{5, 156}. Asimismo, las estadounidenses de entre 20 y 34 años tienen la proporción más alta de gestaciones abortadas si se compara con las de otros países, lo que indica una elevada tasa de embarazos no deseados después de la adolescencia. La falta de anticonceptivos perfectos y su uso incorrecto impiden que el aborto desaparezca.

Seguridad de los abortos provocados

Las autoridades sanitarias han demostrado que la legalización del aborto redujo la morbimortalidad materna más que ningún otro avance desde la introducción de los antibióticos para tratar las infecciones puerperales y de los bancos de sangre para tratar la hemorragia. El número de estadounidenses que fallecieron por un aborto descendió desde casi 300 en 1961 hasta sólo 6 en 1985, 10 en 1992 y 4 en 1999, es decir, alrededor de *0,6 muertes por cada 100 000 abortos legales*^{165, 166}. En comparación, en 1990, la mortalidad materna debida al parto en Estados Unidos fue de 10 por 100 000 nacimientos, y la debida al embarazo ectópico, de 50 por 100 000 casos¹⁶⁷⁻¹⁶⁹; en 1992, el aborto espontáneo comportó 17 muertes¹⁶⁵.

Los factores más importantes que determinan la mortalidad relacionada con el aborto son la duración de la gestación y el tipo de anestesia: los abortos tardíos y la anestesia general son más peligrosos¹⁷⁰⁻¹⁷². Igual que la mortalidad, la morbilidad varía sobre todo en función de la duración del embarazo, si bien intervienen otros factores, como el tipo de operación, la edad de la paciente, el tipo de anestesia, la destreza del cirujano y el método de dilatación cervicouterina. Los cirujanos más experimentados y las mujeres más jóvenes y sanas son menos proclives a las complicaciones.

Las complicaciones graves y leves en una serie de 170 000 pacientes que abortaron en el primer trimestre fueron¹⁷³:

Complicaciones graves (precisaron hospitalización)

Tejido retenido	— 27,7 por 100 000 abortos provocados
Sepsis	— 21,2
Perforación uterina	— 9,4
Hemorragia	— 7,1
Imposibilidad de completarlo	— 3,5
Gestación intrauterina más tubárica	— 2,4

Complicaciones leves (tratadas en la consulta o la clínica)

Infección leve	— 462,0 por 100 000 abortos provocados
Reaspiración el mismo día	— 180,8
Reaspiración posterior	— 167,8
Estenosis cervicouterina	— 16,5
Desgarro del cuello uterino	— 10,6
Gestación infraestimada	— 6,5
Crisis convulsivas	— 4,0

La posibilidad de que el aborto cause complicaciones a largo plazo se ha examinado en más de 150 estudios clínicos¹⁷⁴. No hay pruebas de que el legrado por aspiración tenga consecuencias adversas en la fecundidad o^{175, 176} las gestaciones posteriores^{177, 178} ni de que se asocie a un mayor riesgo de embarazo ectópico^{179, 180}. Los abortos en el segundo trimestre no elevan la tasa de parto prematuro ni de muerte fetal en el segundo trimestre¹⁸¹. Los abortos provocados repetidos no elevan el riesgo de un embarazo ectópico posterior, pero pueden aumentar la tasa de parto prematuro en gestaciones posteriores^{182, 183}. Los efectos a largo plazo del aborto en el segundo trimestre pueden depender del método usado¹⁸⁴. Un estudio francés discrepa de estas conclusiones y constata un riesgo ligeramente mayor de embarazo ectópico en las mujeres sometidas a un aborto provocado previo que nunca habían tenido gestaciones ectópicas; otros estudios chinos y daneses hallaron un pequeño aumento del riesgo de aborto espontáneo después de un aborto provocado por cirugía¹⁸⁵⁻¹⁸⁷.

Se han estudiado y debatido las secuelas psicológicas del aborto provocado. Hay pruebas de que la depresión es menos frecuente entre las mujeres después de un aborto que después de un parto; de que las mujeres a las que se niega el aborto muestran resentimiento durante años; y de que los niños nacidos cuando se deniega un aborto tienen dificultades sociales, laborales e interpersonales que duran hasta la edad adulta¹⁸⁸. Análisis exhaustivos de las pruebas, incluido uno de la American Psychological Association, concluyeron que los abortos provocados en el primer trimestre no aumentan el riesgo de problemas en la salud mental^{189, 190}. Las respuestas psicológicas adversas posteriores al aborto inducido están influenciadas por una necesidad de confidencialidad, percepciones de estigmas asociados, apoyo social insuficiente y características de una personalidad problemática como baja autoestima o estrategias de afrontamiento inadecuadas, pero el factor de predicción más importante de una reacción mental negativa es tener antecedentes previos de problemas mentales¹⁹⁰.

Se comunicaron resultados contradictorios en más de 20 estudios que examinaron el riesgo de cáncer de mama asociado al número de abortos (en especial, de abortos provocados) experimentados por pacientes concretas^{191, 192}. La preocupación por un efecto adverso se ha basado en la teoría de que un embarazo a término protege frente al cáncer de mama al inducir la diferenciación completa de las células mamarias, mientras que el aborto eleva el riesgo al permitir su proliferación en el primer trimestre pero impedir la diferenciación completa que se produce al final de la gestación. Estos estudios adolecieron de un importante problema: el sesgo de la memoria; las mujeres que presentan cáncer de mama tienen más posibilidades que las sanas de contar sinceramente sus antecedentes de aborto provocado. ***En estudios que evitaron el sesgo de la memoria (p. ej., con datos obtenidos de registros nacionales en lugar de entrevistas personales), el riesgo de cáncer de mama fue idéntico en las mujeres con y sin antecedentes de abortos provocados***^{193, 194}. ***Estudios de casos y controles y de cohortes más detallados, incluido el Nurses' Health Study, tampoco pudieron relacionar un riesgo de cáncer de mama con los abortos inducidos o espontáneos***¹⁹⁵⁻¹⁹⁷.

Muchas mujeres de algunas regiones de Asia, África y Latinoamérica no tienen acceso a un aborto seguro¹⁹⁸, por lo que recurren a abortos clandestinos y peligrosos que representan alrededor del 13 % de la mortalidad materna mundial. Estas muertes pueden evitarse.

Los servicios de planificación familiar que proporcionan opciones anticonceptivas eficaces, así como acceso a un aborto seguro al principio de la gestación, son fundamentales para que las sociedades puedan alcanzar los niveles de fecundidad deseados y tener una población de mujeres sanas.

Asistencia de las pacientes antes del aborto

Alrededor del 90 % de los 1,2 millones de abortos provocados que se practican en Estados Unidos al año se realizan en el primer trimestre de gestación, y los de tipo médico suponen un porcentaje creciente⁸. Durante el primer trimestre, la morbilidad y la mortalidad causadas por el aborto equivalen a menos de la décima parte que se observa en el siguiente trimestre¹⁶⁷. La amplia mayoría de estas intervenciones tiene lugar en clínicas independientes, si bien en los últimos años, los médicos realizan cada vez más abortos en sus consultas, donde las mujeres están menos sujetas al acoso propio de las clínicas^{5, 157}. La seguridad del aborto ambulatorio con anestesia local está bien establecida.

La asistencia de la paciente que decide interrumpir un embarazo comienza con el diagnóstico de la gestación intrauterina y un cálculo exacto de la edad gestacional. La falta de estas medidas es el origen más frecuente de las complicaciones del aborto y el litigio subsiguiente. Deberán usarse pruebas de embarazo o ecografías vaginales cuando no se obtienen datos precisos.

Casi todas las mujeres que desean interrumpir el embarazo en el primer trimestre son buenas candidatas a un procedimiento quirúrgico ambulatorio bajo anestesia local. Son posibles excepciones las pacientes con enfermedad cardiorrespiratoria grave, anemia o coagulopatías importantes, trastornos mentales cuya gravedad impida la colaboración y la preocupación excesiva acerca del dolor quirúrgico que no disminuye tranquilizando a la paciente.

No deberán realizarse abortos quirúrgicos a las mujeres con anomalías uterinas conocidas o leiomiomas ni a las que se hayan sometido previamente a un aborto complicado en el primer trimestre, salvo que se disponga de un ecógrafo y el cirujano tenga experiencia con su uso intraoperatorio. Ni la cesárea previa ni otros tipos de cirugía pélvica suponen contraindicaciones para el aborto quirúrgico ambulatorio en el primer trimestre.

Asesoramiento a las pacientes que abortan

El asesoramiento ha desempeñado un papel esencial en el desarrollo de unos servicios de aborto eficientes y aceptables¹⁹⁹. Tanto si se lleva a cabo en una clínica, la consulta de un médico o un centro especializado, debe contarse con la presencia de un asesor para garantizar la calidad de la asistencia. Este asesoramiento comprende ayuda con las decisiones; información sobre el procedimiento; obtención del consentimiento informado; apoyo emocional para la paciente y su familia antes, durante y después de la operación; e

información sobre anticoncepción²⁰⁰. Debe remitirse para asistencia prenatal o adopción a las mujeres que decidan llevar a término un embarazo no deseado. Pueden encargarse de estas responsabilidades un médico, una enfermera, un psicólogo, un trabajador social o una persona no especializada, pero con formación. En el consentimiento informado deben mencionarse claramente las posibilidades de que el desenlace sea adverso, por ejemplo, un aborto incompleto, infección, perforación uterina, necesidad de laparotomía, embarazo ectópico y fracaso del aborto. El asesor deberá documentar la exención de todas las responsabilidades preoperatorias.

Casi la mitad de los abortos provocados en Estados Unidos son abortos repetidos²⁰¹. La repetición de abortos provocados es más frecuente en mujeres de mayor edad, en mujeres que utilizan métodos anticonceptivos y en aquellas que consumen exceso de alcohol o drogas. Tras la realización de un aborto provocado, la orientación sería insistir en métodos anticonceptivos eficaces y a largo plazo, tales como el DIU, los implantes o la esterilización.

Métodos de aborto durante el primer trimestre

La técnica más usada en los abortos durante el primer trimestre es el legrado por aspiración^{162, 165, 202}, que se realiza con anestesia local (bloqueo paracervical). Para dilatar el cuello uterino se utilizan dilatadores de Pratt cónicos. Algunos cirujanos recomiendan la inserción preoperatoria de endoprótesis cervicales. Son dilatadores osmóticos de algas marinas desecadas o de sustancias hidrófilas sintéticas que se dejan colocados unas horas (sintéticos) o toda la noche (algas)²⁰³. La mifepristona (RU-486), el antagonista de la progesterona, produce dilatación cervical preoperatoria igualmente eficaz, y el hecho de que se requiera una sola dosis oral la convierte en una opción más atractiva, aunque la mifepristona oral requiere un tratamiento previo largo (24-36 h).²⁰⁴ El misoprostol oral (400 µg) dilata el cuello uterino de un modo tan eficaz como la laminaria, cuando se administra 4 h antes del procedimiento, y es relativamente económico²⁰⁵. Tras la intervención, se mantiene a la paciente en observación durante 1-2 h antes de mandarla a su domicilio.

El legrado quirúrgico con aspiración es seguro y eficaz, pero no está disponible en todos los centros y algunas mujeres tienen dificultades para someterse a una intervención quirúrgica o acudir a una clínica donde quizá no se respete su intimidad o pueda ser objeto de acoso. Los métodos no quirúrgicos ponen el aborto a disposición de más mujeres y mejoran las circunstancias en las que se interrumpen los embarazos. Se ha demostrado que tanto el antagonista de la progesterona mifepristona (RU-486) como el antimetabolito metotrexato inducen el aborto al comienzo de la gestación cuando se combinan con una prostaglandina. Los abortos no quirúrgicos y quirúrgicos realizados en el primer trimestre no aumentan el riesgo de futuro embarazo, de embarazo ectópico, de aborto espontáneo, de parto prematuro o de bajo peso al nacer²⁰⁶. Aunque tanto los métodos de aborto no quirúrgico como quirúrgico tienen un índice muy bajo de complicaciones graves, el aborto no quirúrgico se asocia a mayor malestar, hemorragia y aborto incompleto^{207, 208}.

Francia y China fueron los primeros países que aprobaron la comercialización del abortivo medicinal mifepristona, un compuesto sintético de la familia de los progestágenos usados en los anticonceptivos orales. La mifepristona actúa básicamente, aunque no del todo, como antiprogestágeno. La progesterona y la mifepristona forman complejos de elemento-receptor sensibles a las hormonas que son similares, pero el complejo de mifepristona presenta un cambio estructural algo diferente (en el dominio de unión a la hormona) que impide una activación génica completa. La actividad agonista de este antagonista de los progestágenos obedece a su capacidad para activar determinadas, aunque no todas, funciones de activación de la transcripción en el receptor de progesterona. La cadena lateral de dimetilo (dimetilaminofenilo) en el carbono 11 es el principal factor en su acción antiprogestagónica. Su acción muestra tres características principales que son importantes: semivida prolongada, afinidad elevada por el receptor de progesterona y metabolitos activos.

Se ha administrado un análogo de las prostaglandinas 1 día después de una dosis única oral de mifepristona. Se han usado varios análogos, pero el más generalizado y el mejor tolerado es el misoprostol, 800 µg por vía vaginal²⁰⁹. La combinación permite reducir la dosis de ambos fármacos. Cuando se administra en las primeras 8 semanas de gestación, este abortivo conlleva unas tasas de éxito y de complicaciones similares a las del legrado por aspiración^{210, 211}.

El misoprostol es un análogo sintético estable y activo por vía oral de la prostaglandina E₁, comercializado para el tratamiento de la úlcera péptica. En combinación con la mifepristona, constituye un método eficaz, sencillo y económico que puede administrarse en el domicilio²¹¹⁻²¹⁵. En el extenso estudio de Estados Unidos con 600 mg de mifepristona seguidos de 400 µg de misoprostol por vía oral, se observó una tasa de fracasos del 1 % antes de la 7.^a semana del embarazo, y del 9 % entre las 8 y las 9 semanas²¹⁶. El aborto se produjo en las primeras 4 h en el 50 % de las mujeres y en las primeras 24 h en el 75 %.

Basándose en la experiencia mundial, el régimen que conlleva menos efectos secundarios y unos costes más reducidos, pero una eficacia igualmente buena, es una combinación de una dosis menor de mifepristona oral (200 mg), seguida 48 h después de la administración vaginal de 800 µg de misoprostol en el domicilio^{211, 214, 215, 217-220}. La administración vaginal de misoprostol permitió el aborto no quirúrgico hasta 63 días después del último período menstrual²¹¹. **No obstante, a causa de un problema con la infección, el protocolo de un aborto no quirúrgico cambió.**

En el año 2005, los Centers for Disease Control and Prevention constataron 4 casos de síndrome de shock tóxico mortal en California asociados a *Clostridium sordellii* que se produjeron en el período de 1 semana tras un aborto no quirúrgico (inducido con 200 mg de mifepristona oral y 800 µg de misoprostol vaginal)²²¹. Esto hizo que muchos médicos y la Planned Parenthood Federation cambiaran a la administración oral de misoprostol, aceptando la presencia de especies de *Clostridium* en un porcentaje reducido de los cultivos vaginales.

Desde el año 2006, las clínicas de la Planned Parenthood Federation cambiaron a un protocolo que administraba 800 µg de misoprostol por vía oral al cabo de 24-48 h de la administración de 200 mg de mifepristona, y a un cribado con cultivos vaginales, sobre todo en busca de infecciones de transmisión sexual, y tratamiento adecuado o a la administración profiláctica de doxiciclina, 100 mg dos veces al día durante 7 días, empezando el día de la administración de mifepristona. En 2008, volvió a cambiarse el protocolo, que ahora requería el tratamiento profiláctico con doxiciclina. La administración sistemática de antibióticos se asoció a una mayor reducción de las infecciones graves comparado con el método de cribar y tratar. Tras estos cambios, el número de infecciones graves disminuyó de 93 a 6 casos en 100 000 abortos no quirúrgicos, una disminución del 93 %²²².

El protocolo de la administración oral de misoprostol proporciona una eficacia comparable hasta 63 días de la gestación, un resultado esperado porque la farmacocinética del misoprostol es básicamente la misma independientemente de que la administración sea oral o vaginal^{223, 224}. ***La administración oral de misoprostol es ahora el método recomendado.***

Los fallecimientos por especies de *Clostridium* se han asociado a abortos espontáneos, el período puerperal, la existencia de traumatismos o intervenciones quirúrgicas previos, e incluso la administración de misoprostol oral²²⁵. La mejor prevención del shock tóxico mortal debido a esta rara infección es ser consciente de la posibilidad de su existencia e identificarla con prontitud. Los dolorosos cólicos abdominales dificultan el diagnóstico porque se trata de un síntoma frecuente después de un aborto no quirúrgico. Las características exclusivas son: ausencia de fiebre, leucocitosis importante, derrames líquidos suficientes como para producir hemoconcentración y, finalmente, taquicardia e hipotensión. No se han identificado antibióticos específicos con eficacia demostrada frente a *Clostridium sordellii*, aunque la doxiciclina inhibe el crecimiento *in vitro* de *Clostridium*. La identificación precoz de esta rara infección autorizaría la consideración de una intervención quirúrgica agresiva con histerectomía, una lección aprendida de la experiencia con abortos septicémicos en los años anteriores al aborto legalizado.

Es probable que el aborto con mifepristona sea el resultado de varias acciones. Aunque la mifepristona no induce el parto, abre y ablanda el cuello uterino (puede tratarse de una acción secundaria a las prostaglandinas endógenas). Su acción principal es el bloqueo de los receptores de la progesterona en el endometrio, lo que perjudica al embrión y ocasiona la producción de prostaglandinas. La alteración del embrión y quizá una acción directa sobre el trofoblasto disminuye la gonadotropina coriónica humana (GCh) y la retirada de apoyo del cuerpo lúteo. La tasa de éxito depende de la duración de la gestación: cuanto más dependa el embarazo de la progesterona del cuerpo lúteo, más probabilidades hay de que el antagonista de la progesterona, la mifepristona, produzca un aborto. El método mixto de mifepristona-análogo de las prostaglandinas se limita normalmente a los embarazos que no han superado las 9 semanas. Sin embargo, una pauta que usó una dosis más elevada de misoprostol (de administración vaginal) alcanzó un índice de abortos completos del 95 % en las mujeres que se encontraban entre las 9 y las 13 semanas de gestación²²⁶. Se han desarrollado otros antagonistas de la progesterona, pero sólo la mifepristona se ha estudiado en amplios estudios clínicos sobre el aborto.

La mifepristona es conocida sobre todo por su actividad abortiva y la controversia política que la rodea. Sin embargo, la combinación de sus acciones agonistas y antagonistas puede aprovecharse en numerosas aplicaciones, entre ellas anticoncepción, tratamiento de la endometriosis, inducción del parto, tratamiento del síndrome de Cushing y, potencialmente, tratamiento de diversos tumores malignos. Las dosis de 2 mg a 5 mg al día inhiben la ovulación y producen amenorrea en más del 90 % de los ciclos y, en un estudio piloto de 50 mujeres, no se comunicaron embarazos²²⁷. En un estudio clínico se indicó que una dosis diaria de 5 mg de mifepristona sería un anticonceptivo oral eficaz²²⁸.

Se comprobó la eficacia del metotrexato como abortivo en la misma dosis utilizada para tratar el embarazo ectópico, 50 mg por vía intramuscular por metro cuadrado de área de superficie corporal²²⁹. Más adelante, se demostró que una sola dosis intramuscular de 75 mg era igualmente eficaz²³⁰. El metotrexato también se ha administrado por vía oral en dosis de 25 mg y 50 mg²³¹. Al igual que con la mifepristona, se añade una prostaglandina para favorecer la expulsión del contenido uterino. Los primeros estudios mostraron que si se administraba una prostaglandina (800 µg de misoprostol por vía vaginal) 1 semana después de la inyección de metotrexato, resultaría casi tan eficaz como la mifepristona²³². La eficacia disminuye conforme avanza la gestación a partir de las 7 semanas desde la última regla²³³⁻²³⁵. Dado que el metotrexato tarda más en actuar que la mifepristona, la prostaglandina se usa 1 semana después del tratamiento inicial y se repite 1 día después si no se ha producido la expulsión. El metotrexato se consigue con facilidad y no es caro. Se ha usado en dosis bajas para tratar la psoriasis y la artritis reumatoide, así como el embarazo ectópico, sin causar efectos adversos. No obstante, es un teratógeno conocido que puede resultar mortal en dosis elevadas y su uso como abortivo provoca hemorragia duradera y

prolonga el tiempo hasta el aborto (hasta 1 mes en algunos casos). Los médicos que tienen experiencia con ambos métodos prefieren mifepristona, pero no se dispone de estudios de comparación directa de metotrexato y mifepristona.

Otro método usa la combinación de tamoxifeno y misoprostol. La administración de tamoxifeno (20 mg al día durante 4 días) seguido de misoprostol (800 µg por vía vaginal, con una segunda dosis en caso necesario 24 h después) se asoció a una tasa de aborto completo del 92 % en 100 mujeres embarazadas de menos de 9 semanas²³⁶. Se obtuvieron resultados favorables similares en una comparación del tamoxifeno (20 mg 2 veces al día durante 4 días) con el metotrexato²³⁷.

También se ha intentado usar una prostaglandina sola²³⁸. Se han comunicado índices de éxito relativamente elevados con la administración de dosis múltiples²³⁹, pero aún no se han determinado el régimen más eficaz ni el método de administración más idóneo²⁴⁰. La administración de 800 µg de misoprostol a diario durante 3 días ha sido muy eficaz al final del primer trimestre (10-12 semanas)²⁴¹. Al principio de la gestación, una dosis vaginal única de 800 µg de misoprostol o dosis múltiples en 24 h son tan eficaces como la combinación habitual de mifepristona y misoprostol oral^{239, 242}.

Una advertencia acerca de misoprostol, el análogo sintético de la prostaglandina E1: se ha comprobado que los lactantes nacidos de mujeres expuestas a misoprostol durante el embarazo corren un mayor riesgo de presentar alteraciones del desarrollo vascular que culminan en síndrome de Möbius (parálisis facial congénita con o sin defectos de las extremidades) y defectos como el equinovaro y la artrogriposis²⁴³⁻²⁴⁵. Aunque el riesgo es bajo, debe tenerse en cuenta esta posibilidad a la hora de decidir entre los diversos métodos de aborto en el primer trimestre.

Las evaluaciones de seguimiento minuciosas y prospectivas no detectan ninguna diferencia en la salud entre las mujeres sometidas a aborto médico o a legrado con aspiración²⁴⁶. Las mujeres en las que se practica un aborto médico experimentan más hemorragias y calambres, pero con el asesoramiento y el apoyo apropiados, el grado de satisfacción con el aborto médico y el quirúrgico es equivalente²⁴⁷.

Complicaciones del aborto

Las complicaciones postoperatorias del aborto provocado se clasifican en inmediatas o retardadas. Entre las inmediatas, se encuentran la perforación y la atonía uterinas. Las complicaciones retardadas pueden producirse entre varias horas y varias semanas después de la operación. Su presentación depende del síntoma principal: hemorragia, dolor y continuación de los síntomas de embarazo.

Hemorragia

La causa más frecuente de una hemorragia inusitadamente copiosa tras un aborto es, con diferencia, la retención del producto de la concepción. Las tasas descritas en grandes series varían entre el 0,2 % y el 0,6 %¹⁷³. Las pacientes con retención de los productos de la concepción suelen acudir a consulta varias semanas después de un aborto, pero la mayoría refiere una hemorragia excesiva en la primera semana. El dolor intenso o la hipersensibilidad pélvica indican que también hay infección. El tratamiento consiste en la aspiración inmediata del útero usando la cánula de mayor tamaño capaz de atravesar el cuello uterino.

Infección

La infección está a veces indicada por la hemorragia uterina, aunque cuando no se queda retenido el producto de la concepción, la pérdida de sangre suele ser leve. La fiebre y la hipersensibilidad uterina son los signos más frecuentes de la endometritis postabortiva, que ocurre en el 0,5 % de los casos aproximadamente¹⁷³. Algunos estudios clínicos indican que los antibióticos profilácticos reducen el riesgo de infección postabortiva quirúrgica^{248, 249}.

La mayoría de los médicos coinciden en que las mujeres con riesgo de infección pélvica se benefician del uso de antibióticos profilácticos antes del aborto provocado; otros afirman que las mujeres que nunca han dado a luz deben recibir profilaxis, y hay otros que opinan que los antibióticos profilácticos son adecuados para todas las pacientes que se someten a un aborto^{250, 251}. En un metaanálisis sobre antibióticos realizado en el momento del aborto inducido quirúrgicamente se concluyó de manera inequívoca que los antibióticos profilácticos deben administrarse sistemáticamente sin excepción y, tal como se ha señalado anteriormente, actualmente se recomienda la administración profiláctica de antibióticos en los abortos no quirúrgicos^{222, 252}. Dado que pueden aparecer infecciones por gonorrea y clamidia, así como por otros microorganismos, después de un aborto, el mejor fármaco preventivo parece ser una tetraciclina. La doxiciclina, 100 mg una hora antes del aborto y 200 mg 30 min después, es la pauta más cómoda y completa²⁵³. La tetraciclina, 500 mg una vez antes y otra vez después de la operación, también es aceptable. Se ha evaluado el metronidazol, 400 mg 1 h antes y 4-8 h después, y es un tratamiento eficaz para las pacientes con vaginosis bacteriana detectada en el momento del aborto^{254, 255}. El tratamiento

de elección de los abortos no quirúrgicos es la doxiciclina, 100 mg dos veces al día durante 7 días empezando el día de la administración de mifepristona.

Las pacientes con hipersensibilidad uterina, fiebre y hemorragia precisan aspiración uterina y tratamiento antibiótico. Aquellas con fiebre superior a 38 °C, signos de inflamación peritoneal e hipersensibilidad uterina precisan hospitalización y antibióticos intravenosos activos frente a anaerobios, gonorrea y clamidias. El tratamiento ambulatorio con doxiciclina, 100 mg dos veces al día durante 14 días, debe reservarse para las pacientes con signos y síntomas limitados al útero.

Hemorragia uterina disfuncional secundaria al aborto

Algunas mujeres presentan hemorragia uterina, pero no signos ni síntomas de retención del producto de la concepción ni de infección. Cuando se han descartado estos dos diagnósticos por la ausencia de fiebre, un cuello uterino cerrado y útero sin dolor con la palpación, la hemorragia puede tratarse con hormonas. Rara vez se necesita legrado, salvo que la hemorragia sea excesiva.

Embarazo ectópico

Cuando se pasa por alto un embarazo ectópico en el momento del aborto provocado, es posible que la paciente deba volver a la consulta por una hemorragia persistente acompañada o no de dolor pélvico. El examen minucioso del contenido uterino aspirado en busca de vellosidades en el momento del aborto debe señalar al embarazo ectópico no detectado como causa (infrecuente) de la hemorragia demorada. Si la paciente presenta esta posibilidad, deben utilizarse la medición cuantitativa de la gonadotropina coriónica y la ecografía vaginal para establecer un diagnóstico y un tratamiento exactos.

Estenosis cervicouterina

Las pacientes con amenorrea o hipomenorrea y dolor uterino cíclico después de un aborto en el primer trimestre pueden sufrir una estenosis del orificio interno. Esta alteración se observa en aproximadamente el 0,02 % de los casos y es más frecuente cuando el aborto se realiza al principio del primer trimestre con un grado mínimo de dilatación del cuello uterino y usando una cánula de plástico flexible de diámetro reducido. Es posible que el extremo de este tipo de cánula erosione el orificio interno y, como la dilatación es mínima, las zonas erosionadas cicatrizan en contacto. Se trata fácilmente con dilatación cervicouterina mediante un dilatador de Pratt con anestesia con bloqueo paracervical.

Otras complicaciones tardías

La amenorrea, normalmente indolora, puede estar causada por el síndrome de Asherman, destrucción y escarificación del endometrio. Se trata de una enfermedad rara que suele producirse tras una infección del endometrio. El diagnóstico y el tratamiento óptimos de este problema es la histeroscopia.

Debe evitarse la sensibilización de las mujeres Rh negativas. Alrededor del 4 % de estas mujeres se tornan sensibles tras un aborto provocado (cuanto más tarde se realice el aborto, mayor será el porcentaje). La enfermedad hemolítica subsiguiente del recién nacido puede evitarse administrando 50 µg (250 UI) de inmunoglobulina Rh a todas las mujeres Rh negativas, Du negativas sometidas a un aborto prematuro. Se administra la dosis habitual para el aborto en el segundo trimestre.

Volver al principio

Aborto en el segundo trimestre

La gran mayoría (90 %) de los abortos provocados tiene lugar en el primer trimestre. Del 10 % de los abortos realizados en el segundo trimestre, sólo el 1,5 % o menos tuvieron lugar al cabo de 20 semanas de la gestación, la mayoría entre las 20 y las 21 semanas⁸. Las razones más frecuentes para el retraso del aborto son no reconocer el embarazo, una mala comprensión de los mecanismos de pago y un proceso de remisión poco práctico o confuso²⁵⁶.

Los abortos del segundo trimestre pueden ser médicos o quirúrgicos. Al cabo de 14 semanas de embarazo, la intervención quirúrgica se denomina dilatación y evacuación (D y E). Se han usado varios métodos de aborto médico, que incluyen la administración vaginal, intramuscular o intraamniótica de prostaglandinas, y la inyección intraamniótica de una solución salina hipertónica o urea, aunque estos medicamentos han sido sustituidos por misoprostol y mifepristona. El aborto quirúrgico se ha considerado más seguro y económico que los métodos médicos y es mejor tolerado (y por tanto preferido) por las pacientes²⁵⁷⁻²⁶¹.

En el aborto quirúrgico en el segundo trimestre, la formación, la experiencia y la destreza del cirujano son los factores más importantes

que limitan la edad gestacional a la que puede practicarse un aborto con seguridad. La edad gestacional avanzada por sí sola supone un mayor riesgo para todos los tipos de complicaciones, que se multiplican cuando se descubre, tras comenzar la evacuación del contenido del útero, que la duración del embarazo es incompatible con la experiencia y la destreza del cirujano o la capacidad del equipo. La perforación uterina, la infección, la hemorragia, la embolia de líquido amniótico y las reacciones a la anestesia aumentan con la edad gestacional²⁵⁷.

Cuando el cirujano se ve obligado a usar instrumentos con los que no está familiarizado o técnicas infrecuentes debido a un error en el cálculo de la edad gestacional, la mayor duración del procedimiento puede causar problemas. Los esfuerzos por sedar a la paciente o aliviarle el dolor administrando otros fármacos incrementan el riesgo de reacciones tóxicas o de sobredosis. Si se pasa de la anestesia local a la general, la paciente corre un riesgo mucho mayor de sufrir complicaciones por la anestesia. Por último, si las complicaciones causadas por la edad gestacional avanzada obligan a transferir a la paciente a un médico que no está familiarizado con las técnicas de evacuación uterina, es posible que la paciente se someta a una intervención innecesariamente extensa, como una histerectomía, con todos los riesgos inherentes a los procedimientos de urgencia.

La dilatación preoperatoria del cuello uterino con dilatadores osmóticos permite un aborto más seguro y sencillo en el primer trimestre y es imprescindible en el segundo. El uso de anestesia local en lugar de general también aumenta la seguridad del aborto^{262, 263}. Algunas pacientes no son buenas candidatas a los procedimientos quirúrgicos de ningún tipo realizados con anestesia local, mientras que otras pueden tener motivos especiales para preferir que el aborto se realice con anestesia. Deberán tenerse muy en cuenta las preferencias de la paciente, pero el médico también está obligado a informarle de los riesgos y efectos beneficiosos de la anestesia local frente a la general.

El método no quirúrgico de aborto provocado en el primer trimestre es también eficaz en los abortos del segundo trimestre. Una combinación del antagonista de la progesterona, la mifepristona, (una sola dosis oral de 200 mg de mifepristona administrada 36 h antes del tratamiento con prostaglandinas) y 800 µg de misoprostol administrados por vía oral o vaginal es muy eficaz^{264, 265}. El tratamiento normalmente incluye amniotomía e infusión de oxitocina.

Volver al principio

Anticoncepción posterior al aborto

A pesar de las mejoras en la tecnología anticonceptiva, los embarazos no planificados desembocan en millones de abortos espontáneos y voluntarios, nacimientos no deseados y embarazos ectópicos en Estados Unidos y en todo el mundo⁵. Las desigualdades sociales y económicas se asocian a un índice elevado de embarazos no planificados y abortos inducidos, sobre todo entre las adolescentes²⁶⁶. La anticoncepción desempeña un papel importante al rectificar las desigualdades y proteger la salud de las mujeres; el acceso a métodos efectivos es más importante en cualquier momento que inmediatamente después de un aborto inducido. Las adolescentes son especialmente receptivas a la orientación relacionada con la anticoncepción que se proporciona de inmediato después de un aborto inducido²⁶⁷.

Las barreras a una anticoncepción eficaz varían alrededor del mundo. En Estados Unidos, donde casi la mitad de los abortos provocados son intervenciones repetidas, el hecho de no utilizar métodos anticonceptivos y consumir alcohol y drogas están muy relacionados con un mayor riesgo de volver a abortar²⁰¹. Proporcionar información exhaustiva sobre las opciones anticonceptivas es algo que no siempre se realiza en la asistencia al aborto, y esto explica que sean muchos los casos de repetición de aborto²⁶⁸. Los estudios indican que el asesoramiento relativo a planificación familiar que se proporciona en una clínica en la que se realizan abortos está bien aceptado y favorece el uso de métodos modernos de anticoncepción^{268, 269}.

Las mujeres que llevan el embarazo a término corren un gran riesgo de volver a quedar embarazadas sin haberlo planificado²⁷⁰. Los médicos deben valorar la oportunidad de atender a las mujeres que están muy motivadas para implementar la anticoncepción en este momento. Un momento ideal para proporcionar anticoncepción es inmediatamente después de un tratamiento para un aborto inseguro, sobre todo en mujeres con un riesgo elevado de volver a quedar embarazadas sin haberlo planificado por falta de acceso a la anticoncepción²⁷¹. El asesoramiento sobre anticoncepción posterior a un aborto y el inicio de métodos anticonceptivos el día del aborto están asociados a un índice más elevado de continuación²⁶⁸.

La seguridad de la colocación inmediata de un dispositivo intrauterino, la inyección de acetato de medroxiprogesterona de liberación prolongada y el inicio de anticonceptivos orales tras abortos del primer y el segundo trimestres está bien documentada. Los datos con respecto a otros métodos (anticonceptivos orales compuestos únicamente por gestágenos, Norplant, Implanon, métodos transdérmicos y

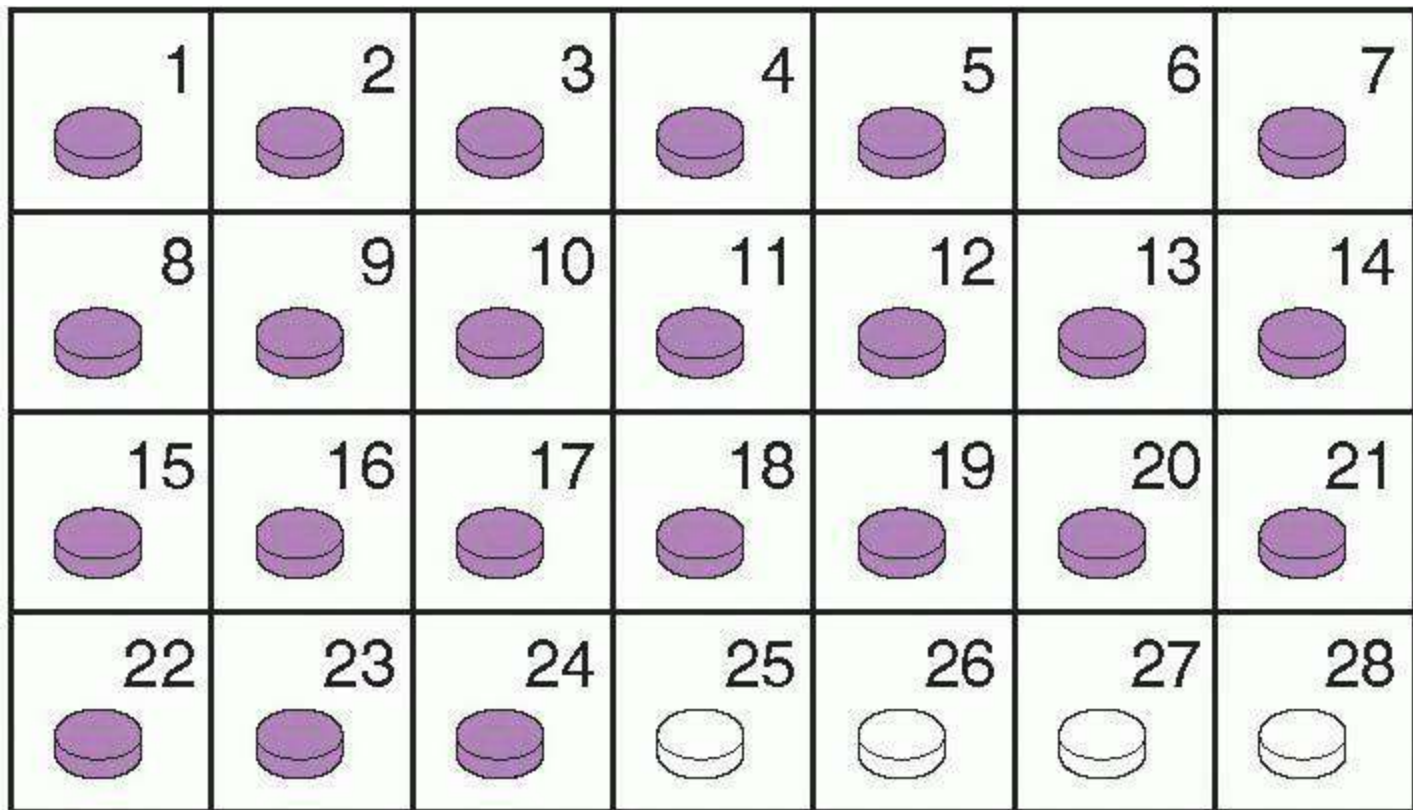
vaginales) pueden extrapolarse a partir de estudios con mujeres en situación posparto²⁷². Los estudios con respecto a la inserción del dispositivo Implanon tras el aborto están en curso

La colocación de un DIU inmediatamente después de un aborto del primer trimestre es segura y eficaz, pero la información relativa al segundo trimestre es más limitada. Un estudio de cohortes realizado con 256 mujeres demostró un bajo índice de expulsión (3 %) y abandono (8,3 %), con un índice elevado de aceptación del DIU, tras un aborto quirúrgico de segundo trimestre²⁷³. El índice de infección no aumentó de manera significativa. Un estudio anterior, de 1983, de la Organización Mundial de la Salud (OMS) constató una expulsión mucho mayor del 20 %, pero este estudio incluyó múltiples sitios con múltiples tipos de DIU, y no recurrió a la guía ecográfica en la colocación²⁷⁴. En un metaanálisis de Cochrane sobre la colocación de DIU después de un aborto (9 estudios aleatorizados que incluían abortos del primer y el segundo trimestres) se concluyó que el índice de expulsión era más elevado con todos los tipos de DIU que en la colocación en intervalo²⁷⁵. Más recientemente, un estudio aleatorizado sobre inserción de DIU tras un aborto quirúrgico en el primer trimestre indicó que no había diferencias importantes en los índices de expulsión, comparando la inserción inmediata con inserción demorada, ni aumento del riesgo de infección^{276, 277}. Hay que señalar que el estudio indicaba que el riesgo de volver a abortar disminuía entre quienes llevaban DIU comparado con otros métodos²⁷⁸.

En resumen, la inserción de DIU y el inicio inmediato de acetato de medroxiprogesterona de liberación prolongada, los anticonceptivos orales compuestos únicamente por gestágenos y los métodos de barrera están indicados después de un aborto tanto de primer trimestre como de segundo trimestre. Tras la terminación provocada de un embarazo de menos de 12 semanas, puede iniciarse de inmediato la anticoncepción con estrógenos y gestágenos. Después de un embarazo de 12 semanas o más, debe seguirse la ley de la tercera semana posparto para evitar el riesgo de tromboembolia venosa puerperal. Es limitada la información sobre índices de posteriores embarazos no planificados para métodos de anticoncepción tras un aborto de segundo trimestre; no obstante, el inicio de todos los métodos de anticoncepción hormonales ha sido aprobado por la OMS y reduce el riesgo de tener que volver a abortar. Se supone que el anillo vaginal y el parche anticonceptivo tienen la misma eficacia y seguridad que los anticonceptivos orales. El contexto donde se lleva a cabo el aborto es un momento ideal para proporcionar un método anticonceptivo, como los DIU y los implantes, que requieren de un médico experto.

Todas las referencias están disponibles en: <http://www.lwwes.com/fritzandsperoff>

Volver al principio



Herramientas de imágenes

La anticoncepción suele considerarse como un fenómeno moderno, un avance reciente en la historia humana. Sin embargo, los esfuerzos para limitar la reproducción anteceden a nuestra capacidad de escribir sobre ello. Lo único reciente es la anticoncepción con esteroides sexuales sintéticos.

Antecedentes históricos de la anticoncepción oral

Hasta principios del siglo xx no se había observado que la inhibición de la ovulación estaba vinculada con el embarazo y el cuerpo lúteo. A comienzos de 1920, Ludwig Haberlandt, profesor de fisiología en la Universidad de Innsbruck, Austria, demostró que la administración oral de extractos ováricos podía impedir la fertilidad en los ratones. A Haberlandt se le conoce como el primero que realizó experimentos con el fin de producir un método de anticoncepción hormonal; lo llamaba «esterilización hormonal»¹. En la década de 1920, un ginecólogo vienés, Otfried Otto Fellner, que realizaba experimentos en su tiempo libre administrando extractos ováricos y placentarios a una variedad de animales, también informaba de esterilización hormonal². En 1931, Haberlandt propuso la administración de hormonas para el control de la natalidad. Se produjo un extracto llamado Infecundin junto con el laboratorio farmacéutico húngaro Gideon Richter, pero la muerte prematura de Haberlandt a causa de un infarto de miocardio en 1932, a la edad de 47 años, representó el final de este intento. Fellner desapareció después de la anexión de Austria a la Alemania de Hitler.

Haberlandt anticipó el concepto, pero la química de los esteroides aún no estaba madura. La extracción y el aislamiento de unos miligramos de esteroides sexuales requerían cantidades iniciales medidas en unidades de varios litros de orina o bien miles de kilos de órganos. Edward Doisy procesó 80 000 ovarios de cerda para producir 12 mg de estradiol.

Russell Marker

El problema del abastecimiento fue solventado por un iconoclasta cascarrabias, Russell E. Marker, que completó su tesis, pero no el curso de doctorado. El siguiente relato fue explicado por el propio Marker en un artículo autobiográfico y en una entrevista de 2 h para los archivos históricos orales de la Chemical Heritage Foundation de Filadelfia^{3,4}.

Marker nació en 1902 en una cabaña de madera de una sola habitación en una granja cerca de Hagerstown, Maryland, obtuvo una titulación en química orgánica y se licenció en química coloidal en la Universidad de Maryland. Aunque completó su trabajo de doctorado,

su supervisor, Morris S. Kharasch, dijo que a Marker aún le faltaban algunos cursos de química obligatorios. Marker consideraba los cursos una pérdida de tiempo y dijo: «al infierno con ello» y abandonó los estudios de manera repentina.

Tras dejar la Universidad de Maryland, Marker trabajó en primer lugar en el laboratorio de la Naval Powder Factory, luego con la Ethyl Gasoline Corporation, donde en 1926 inventó el sistema de clasificación en octanos de la gasolina. Frank Whitmore, decano del Pennsylvania State College, en la actualidad Pennsylvania State University, visitó a Marker en Ethyl. Impresionado por su trabajo, Whitmore le dijo que si alguna vez buscaba un trabajo, que le llamara.

Entre 1927 y 1934, Marker trabajó en el Rockefeller Institute, y publicó 32 artículos sobre la configuración y la rotación óptica como método para identificar compuestos. Marker se interesó en química de esteroides, pero se le pidió que prosiguiera con sus investigaciones en tecnología óptica. En lugar de ello Marker llamó al decano Whitmore de la Universidad de Pennsylvania.

En septiembre de 1935, Marker se trasladó a la Universidad de Pennsylvania con un reducido salario, pasando de los 4 400 dólares anuales del Rockefeller a 1 800 dólares, pero con la libertad de realizar investigaciones en cualquier campo. Su trabajo contaba principalmente con el apoyo de becas de investigación del laboratorio farmacéutico Parke-Davis. En aquel tiempo, se necesitaban los ovarios de 2 500 cerdas embarazadas para producir 1 mg de progesterona. Marker se propuso como objetivo obtener una cantidad abundante y libre de costes de progesterona, y durante varios años concentró su interés en la orina procedente de hembras de animales preñadas. En 1939, Marker concibió el método denominado «degradación de Marker» para convertir una molécula de sapogenina en un progestágeno.

Marker se convenció de que la solución del problema de cómo obtener grandes cantidades de hormonas esteroideas consistía en encontrar plantas pertenecientes a la familia que comprende la azucena, la pita y el ñame que contuviesen cantidades suficientes de diosgenina, un esteroide vegetal, una sapogenina, con vistas a utilizarlo como materia prima para la producción de hormonas esteroideas. Descubrió que una especie de *Trillium*, localmente conocida como raíz de Beth, se cosechaba en Carolina del Norte para la producción del compuesto de Lydia Pinkham, muy popular en aquella época para aliviar molestias menstruales. Uno de los principales ingredientes de la raíz de Beth era la diosgenina, pero el rizoma era demasiado pequeño y no contenía cantidades suficientes para una producción comercial.

La búsqueda de Marker de una planta apropiada le llevó a California, Arizona y Texas. Pasó las vacaciones de verano en el suroeste y en México recogiendo plantas que contenían sapogenina, el laboratorio de Marker analizó más de 50 000 kg de plantas de más de 400 especies distintas. Marker descubrió que las raíces de la planta *Dioscorea* (un ñame silvestre) eran la fuente más abundante de sapogeninas.

En una visita a la Texas A & M University, Marker halló un dibujo de una gran *Dioscorea* (*Dioscorea mexicana*) en un libro que tomó para echar un vistazo mientras pasaba la noche en casa de un botánico jubilado que le ayudaba a recoger plantas que contuvieran diosgenina. Tras volver a Pennsylvania, viajó en tren durante 3 días para hallar dicha *Dioscorea* en México.

Marker visitó por primera vez Ciudad de México en noviembre de 1941, pero el gobierno mexicano le denegó el permiso para recoger plantas. Volvió otra vez en enero de 1942, y la embajada norteamericana dispuso que un botánico mexicano que sí disponía del permiso acompañara a Marker a Veracruz. Marker alquiló un camión con conductor, y cuando el botánico llegó al hotel de Marker, le acompañaban su novia y la madre de ella, que iba como carabina. Marker se vio obligado a llevarse consigo a todo el grupo.

El primer día hicieron más de 100 km y pasaron la noche en Puebla. Al día siguiente, el viaje hasta Tehuacán fue más corto, pero el botánico insistió en pasar 2 días recogiendo muestras para su colección. A la mañana siguiente, el botánico se negó a proseguir diciendo que los nativos habían descubierto que Marker era norteamericano y que no querían tener nada que ver con él. Dieron media vuelta, solucionaron una avería del camión cerca de Puebla y volvieron a Ciudad de México 5 días después de haber iniciado el viaje, sin nada que mostrar del mismo.

Al día siguiente, lunes por la mañana, Marker dio parte a la embajada norteamericana y se le aconsejó que abandonara el país. Era justo después de Pearl Harbor y México estaba siendo cortejada por Alemania. La embajada estaba preocupada por la seguridad de los estadounidenses que viajaban a México. En lugar de volver a casa, Marker tomó un autobús nocturno hasta Puebla, llegó después de la medianoche y cogió un segundo autobús en el que además de unos cuantos pasajeros viajaban cerdos y pollos. Llegó a Orizaba al día siguiente y, por suerte, cerca de la estación de autobuses había un pequeño hotel. Marker recordó que en el libro de botánica donde había leído por primera vez la descripción de *D. mexicana* se indicaba que la planta, un ñame silvestre que crece en los árboles en las montañas del sur de México, podía hallarse a lo largo de un curso de agua que cruzaba la carretera entre Orizaba y Córdoba. Se subió al autobús local hasta Córdoba y se bajó del mismo cuando el autobús pasaba por un curso ancho que cruzaba la carretera a unos 15 km de Orizaba. Cerca de la carretera encontró una tienda propiedad de un indio llamado Alberto Moreno.

Moreno no hablaba inglés; Marker no hablaba español. Pero de algún modo, Marker pudo expresar su deseo de obtener la especie de

Dioscorea, localmente conocida como «cabeza de negro». Moreno a su vez consiguió transmitir a Marker que volviera al día siguiente. Y en la tienda, al día siguiente, había dos plantas, cada una en una bolsa que Moreno colocó en el techo del siguiente autobús que volvía a Orizaba. Cada planta medía entre 20 cm y 30 cm de largo, y era de color blanco como un nabo; esta planta era utilizada por los mexicanos como jabón y como veneno para la pesca. Cuando Marker abandonó el autobús en Orizaba, las dos bolsas habían desaparecido. Había un policía, pero estaba claro que se encontraba allí para cobrar un soborno a cambio de la devolución de las bolsas. Marker le dio todo lo que llevaba, un billete de 10 dólares, pero sólo recuperó una bolsa, que consiguió escamotear hasta Pennsylvania.

Marker sólo utilizó una parte de la planta para aislar diosgenina. En febrero de 1942 llevó el resto de la planta a los químicos de Parke-Davis en Detroit. Al mostrar el proceso seguido para obtener diosgenina, Marker convenció al director de investigaciones, Olivier Kamm, de que estaba a punto de descubrir algo importante, una fuente de materia prima que podía mantener la producción comercial de hormonas. Lamentablemente, no pudieron convencer al presidente de Parke-Davis y Marker tampoco pudo convencer a nadie de otros laboratorios.

Incapaz de obtener apoyo de la industria farmacéutica, Marker recurrió a la mitad de sus ahorros y volvió a México en octubre de 1942. Se puso de acuerdo con Alberto Moreno para recoger las raíces del ñame mexicano. Marker pagó a estudiantes de medicina mexicanos para que recogieran los ñames. Los estudiantes fueron arrestados cuando los granjeros notificaron que les estaban robando los ñames, pero no fue antes de que Marker tuviera suficientes para preparar un jarabe.

De regreso a Estados Unidos con el jarabe, Marker se organizó para trabajar en el laboratorio de Nueva York de un amigo, Norman Applezweig, un químico orgánico que participaba en la investigación en esteroides, a cambio de una tercera parte de toda la progesterona que pudiera producir su jarabe⁵. Aisló diosgenina y sintetizó 3 kg de progesterona, la mayor cantidad de progesterona jamás producida. Las compañías farmacéuticas estadounidenses e incluso la universidad siguieron negándose a apoyar a Marker, y ello a pesar de su insistencia para que se patentase el proceso.

Antes de abandonar México, Marker miró en las páginas amarillas del listín telefónico de Ciudad de México y encontró algo que reconoció, una empresa llamada «Laboratorios Hormona», propiedad de un abogado que era un inmigrante húngaro, Emeric Somlo, y un inmigrante alemán con una licenciatura de medicina y un doctorado en química, Frederick A. Lehman.

... cuando el teléfono sonó. Una voz distante le preguntó en un español apenas comprensible si él (Frederick Lehman) hablaba inglés.

«Sí, por supuesto».

«He encontrado el nombre de su empresa en el listín telefónico, ya que he reconocido dos palabras, ‘Laboratorios’ y ‘Hormonas.’ Tengo algo que quizás pueda interesarle: una fuente económica de progesterona».

«¿Quién es usted?».

«Soy Marker, un químico especializado en esteroides»⁶.

Al visitar la empresa, Marker conoció a Lehman, el socio minoritario de Laboratorios Hormona, que tuvo la sensatez de ver dónde iba a desembocar aquello. De sus conocimientos bibliográficos sabía quién era Marker; conocía la importancia de los esteroides y era un hombre de negocios. Lehman llamó a su socio que se hallaba en Nueva York y le convenció de que volviera lo antes posible. Los tres hombres acordaron formar una empresa mexicana para la producción de hormonas, y Marker volvió a Estados Unidos dejando atrás una lista del equipo y las sustancias químicas que hacía falta pedir.

Marker regresó a México la primavera de 1943 para recoger plantas y comprobar los avances en los Laboratorios Hormona. Por casualidad, le mencionó a Lehmann que tenía 2 kg de progesterona. Tan pronto como Marker volvió a Pennsylvania, recibió una llamada telefónica de Somlo que le decía que si aún tenía los 2 kg de progesterona le gustaría verlos; ¿podían verse en Nueva York? A lo largo de una comida en el Waldorf-Astoria, Somlo le ofreció a Marker el 40 % de su nueva empresa a cambio de la progesterona, con participación en los futuros beneficios. Marker acordó con un amigo la entrega de la progesterona a Somlo en Nueva York. Somlo tenía una pequeña empresa en Nueva York llamada Chemical Specialties, y la progesterona utilizada en los primeros estudios que condujeron a la anticoncepción oral se obtuvo de esta filial Syntex.

En diciembre de 1943, Marker se había despedido del Pennsylvania State College y había vuelto a México donde recogió las raíces de *D. mexicana*, ¡hasta 10 toneladas! Marker cortó las raíces con un machete y dejó secar los trozos al sol en una pequeña estructura para secar café de la tienda de Moreno. Necesitó 2 meses de trabajo en una vieja alfarería de Ciudad de México para preparar varios kilos de progesterona cuyo valor ascendía a 160 000 dólares, con la ayuda de varias mujeres jóvenes con escasa formación y que no hablaban inglés.

Somlo propuso llamar a su nueva empresa Synthesis, pero Marker insistió en algún vínculo con México y los tres socios formaron Syntex (de *síntesis* y *México*), incorporada en marzo de 1944. Marker se trasladó a un nuevo laboratorio de cuatro salas y a lo largo del año siguiente produjeron más de 30 kg de progesterona y 10 kg de dihidroepiandrosterona. El precio de la progesterona bajó de 200 a 50 dólares el gramo.

Durante aquel tiempo, Marker cobraba sus gastos, pero no recibía su parte de los beneficios ni el 40 % del valor de las acciones que se le debían. En marzo de 1945, Somlo se quejó de que no había beneficios, aunque luego admitió que los beneficios se habían pagado a los dos socios en México en forma de salarios. Incapaz de llegar a un acuerdo, Marker abandonó Syntex en mayo de 1945, se llevó con él algunas de sus trabajadoras jóvenes, y empezó una nueva empresa en Texcoco a la que llamó Botanica-Mex. Empezó a utilizar *Dioscorea barbasco*, que proporcionaba una cantidad mayor de diosgenina, y el precio de la progesterona cayó a 10 y luego a 5 dólares el gramo.

Tras romper con Lehmann y Somlo, escogí un lugar al este de Ciudad de México (Texcoco), donde abundaban la mano de obra y el agua. Allí repetí el procedimiento sencillo de convertir la diosgenina en progesterona. Mis trabajadoras estaban contentas, pero un día vinieron a decirme, «Todas vivimos en este lecho seco del lago y venimos de muy lejos. Si quiere que sigamos trabajando para usted, necesitamos bicicletas». «Claro», dijo Marker, «Os las compraré, y las iréis pagando de vuestro salario». Las trabajadoras, contentas con la oferta y la imagen de un hombre blanco con una promesa, se emborracharon una tarde para celebrarlo. Por la noche se dirigieron a un cantera cercana donde había una gran efigie del dios de la lluvia azteca que aún estaba unida por la espalda a la roca (no se trasladó al museo hasta 1964). Entonces empezaron a grabar con un cincel mi nombre sobre la ceja derecha de Tláloc, pero fueron interrumpidas por los aldeanos furiosos y tuvieron que huir tras haber grabado tan sólo las dos primeras letras³.

El monolito de piedra volcánica del dios de la lluvia Tláloc había sido esculpido en posición horizontal en algún momento del período entre el 400 d.C. y el 200 a.C. El 16 de abril de 1964 se separó la estatua no finalizada de la roca y se trasladó a Ciudad de México, y se colocó en posición vertical en la entrada del Museo Nacional de Antropología, una estatua imponente de unas 168 toneladas y unos 7 m de alto. Pueden verse fácilmente las iniciales «MA» en el extremo derecho del tocado; está claro que las trabajadoras de Marker querían poner el nombre entero en todo lo ancho. La llegada del dios de la lluvia fue celebrada por una multitud de 25 000 personas. ¡A pesar del hecho de que era la estación seca, el día que la estatua llegó cayó una lluvia excepcional!⁷

La nueva empresa de Marker fue supuestamente acosada, legal y físicamente, por Syntex, y en 1946 fue vendida a Gideon Richter, que se trasladó a Ciudad de México y le cambió el nombre por Hormosynth. Al final pasó a manos de Organon de Holanda, que aún mantiene el nombre de Química Esteroides. Hacia la década de 1960, varios laboratorios farmacéuticos se estaban aprovechando de las operaciones de obtención de raíces en México, unas 43 000 toneladas, controladas de cerca por el gobierno mexicano que impuso cuotas anuales para equilibrar la recogida con el nuevo crecimiento anual. Los ñames mexicanos proporcionaron el material inicial para la fabricación de anticonceptivos orales durante unos 15 años, originando otras fuentes, como la soja, métodos para la síntesis total o la fermentación microbiana⁸.

En 1949, Marker se retiró a Pennsylvania para dedicar el resto de su vida a viajar, y en 1959 empezó una relación con un platero francés que había emigrado a Ciudad de México y después con su hijo Pedro Leites. Después de 1970, Marker se dedicó a coleccionar pinturas de artistas mexicanos. El material artístico y las réplicas de trabajos antiguos en plata le proporcionaron los beneficios que le permitieron, en 1980, dotar de fondos los seminarios científicos en la universidad de Pennsylvania y en la de Maryland. En 1970, el gobierno mexicano rindió honores a Marker y le concedió la Orden del Águila Azteca; coherente con su naturaleza irascible, él la rechazó. En 1984, la Pennsylvania State University instauró las Marker Lectures in Science y, en 1987, la Russell and Mildred Marker Professorship of Natural Product Chemistry. En 1987, la Universidad de Maryland otorgó a Marker un doctorado honorario en ciencias, el grado que no pudo obtener en 1926.

En 1990, Marker estaba organizando una visita tranquila a México para enseñarle a Adolfinia Moreno, la hija de Alberto, el propietario de la pequeña tienda que conoció a Marker en 1942, una placa hecha en su honor por la Pennsylvania State University. Científicos y farmacéuticos mexicanos tuvieron conocimiento de la visita, y aquel verano un autobús con 50 personas siguió los pasos del viaje de Marker desde Ciudad de México a Orizaba⁶. Marker fue en coche con el hijo de Federico Lehman, Pedro, que se había convertido en un químico distinguido. En el encuentro que tuvo lugar en un auditorio de la Universidad de Veracruz, Marker fue honrado con discursos y con una bandeja de plata grabada. Después de un almuerzo en una cervecería local, cerca de 100 personas se dirigieron al puente sobre el río Mezcala. Marker entró en la estancia que había detrás de la tienda ahora propiedad de Adolfinia. Con lágrimas en los ojos, Adolfinia le dio las gracias y le enseñó una foto que había cerca, la de su boda, 50 años antes, con Marker entre los invitados. En 1995, a la edad de 92 años, Russell Earl Marker falleció en Wernersville (Pennsylvania) a causa de las complicaciones de una fractura de cadera.

La carrera para la obtención de cortisona

Cuando Marker dejó Syntex, se llevó consigo sus conocimientos. Afortunadamente para Syntex, aún no había patentado sus

descubrimientos. George Rosenkranz abandonó Hungría, su país natal, para estudiar química en Suiza con el conocido químico en esteroides Leopold Ruzicka, galardonado con el premio Nobel de química en 1939⁹. El día del ataque a Pearl Harbor, Rosenkranz se hallaba en La Habana esperando un barco hacia Ecuador donde le aguardaba la cátedra de química orgánica de la Universidad de Quito. El barco no se presentó nunca. Rechazado por la universidad nacional en Cuba, Rosenkranz fue empleado por un laboratorio farmacéutico local por 25 dólares a la semana. Gracias a sus éxitos en la elaboración de productos nuevos, pronto se encontró ganando 1 000 dólares mensuales y dirigiendo un programa de investigación con aspirantes a doctorado de la universidad. También estaba aprendiendo cómo ser un hombre de negocios; por ejemplo, se encargó del negocio de la pesca de tiburones en Cuba para producir vitamina A del aceite de hígado de tiburón¹⁰.

El laboratorio de Rosenkranz seguía las técnicas publicadas por Marker y fabricaba cantidades reducidas de progesterona y testosterona a partir de raíces de zarzaparrilla importadas de México. El conocimiento de esta actividad llevó a Syntex a invitar a Rosenkranz a asumir las funciones de Marker, con una opción de compra del 15 % del material de Syntex, aunque la empresa se hallaba en aquel momento prácticamente en bancarrota.

La tarea de Rosenkranz se vio dificultada por el secretismo de Marker. Rosenkranz encontró reactivos etiquetados con palabras clave; los trabajadores de Marker identificaban los solventes por su peso y olor. Rosenkranz renunció a reconstruir el proceso de Marker, y trabajó en su propia producción comercial de progesterona y testosterona a partir de ñames mexicanos, y poco después Syntex estaba sacando grandes beneficios proporcionando hormonas sexuales como materia prima a otros laboratorios farmacéuticos. Ahora Rosenkranz tenía un laboratorio muy activo que atrajo la atención de un joven químico, Carl Djerassi. Ambos se conocían, se reunían y se relacionaban en la Laurentian Hormone Conference, la reunión anual organizada y dirigida por Gregory Pincus.

La familia Djerassi vivió en Bulgaria durante cientos de años tras haberse exiliado de España durante la Inquisición¹¹. Carl Djerassi, hijo de un médico búlgaro, nació en Viena, al igual que su madre, que también era médico. Djerassi, con 16 años, y su madre habían huido del Anschluss nazi y habían emigrado a Estados Unidos en 1939. Una organización humanitaria judía colocó al muchacho en una familia de Newark (New Jersey). Gracias a una beca en el Tarkio College de Tarkio (Missouri), Djerassi entró en contacto con el país del interior, donde se ganó la vida dando charlas a grupos eclesiásticos sobre Bulgaria y Europa. Su formación se vio favorecida por una nueva beca en el Kenyon College (Ohio), donde estudió química. Tras haber trabajado 1 año en CIBA, Djerassi se licenció en la Universidad de Wisconsin. De vuelta a CIBA, dado que no se encontraba a gusto en su trabajo, aceptó una invitación para visitar Syntex. Rosenkranz le propuso que dirigiese un grupo de investigación centrado en la síntesis de cortisona. La reacción inicial de Djerassi fue que «el emplazamiento de Syntex en el desierto químico de México hacía que la oferta pareciera absurda»¹². Pero Djerassi, con 26 años, impresionado por Rosenkranz y excitado por el reto de crear un método para sintetizar cortisona, aceptó el puesto y se trasladó a Ciudad de México en otoño de 1949.

A comienzos de 1949, Philip S. Hench, un reumatólogo de la Clínica Mayo, mostró un reportaje en un congreso médico en el que se mostraba a pacientes con artrosis minusválidos antes del tratamiento y a los mismos pacientes activos, e incluso bailando, después de haber recibido inyecciones diarias de cortisona. La cortisona puede convertirse en cortisol, una sustancia más activa (también llamada hidrocortisona), el principal producto de la corteza suprarrenal. La cortisona se produce por hidroxilación, que convierte el oxígeno unido en la posición 11 en un grupo hidroxilo por adición de un hidrógeno.

Hench había obtenido la cortisona, material muy caro, a través de un biquímico de la Fundación Mayo, Edward C. Kendall, el descubridor de la hormona tiroidea, tiroxina, que había estado trabajando con Lewis H. Sarett at Merck & Company para determinar las estructuras de los compuestos aislados a partir de extractos de corteza suprarrenal y de bilis de ganado vacuno; la cortisona se conocía como compuesto E de Kendall. Hench comunicó buenos resultados en 14 pacientes; su reportaje recibió una ovación de pie¹³ y, en 1950, Hench y Kendall fueron galardonados con el premio Nobel de Fisiología o Medicina. Estaba claro que sería necesario proseguir con el tratamiento regular, y la carrera había empezado para crear un método fácil y económico para sintetizar cortisona y fármacos relacionados.

En Ciudad de México, Carl Djerassi utilizaba la diosgenina del ñame mexicano como punto de inicio. En 2 años Syntex consiguió la síntesis parcial de cortisona, comunicada en 1951¹⁴. Sin embargo, el método de Syntex nunca se comercializó porque la Upjohn Company creó un proceso más eficiente. La productividad de Djerassi en Syntex, 60 publicaciones, le valió una oferta de trabajo de la Wayne State University¹⁵. Deseoso siempre de formar parte del mundo académico, Djerassi se trasladó a Detroit en enero de 1951. Cinco años más tarde, se tomó una excedencia para volver a Syntex, ahora una empresa pública de propiedad norteamericana. Los productos antiinflamatorios con corticoesteroides tópicos de Syntex, Synalar y Neosynalar procedían del laboratorio de Djerassi. Djerassi mantuvo su laboratorio en la Universidad de Wayne y, en 1959, cuando W.S. Johnson de Wisconsin pasó a ser el jefe del departamento de química en la Universidad de Stanford, Djerassi se unió a él en un cargo que mantuvo durante los siguientes 25 años.

La Upjohn Company y la G.D. Searle & Company se unieron a la competición para sintetizar cortisona, y Upjohn, la empresa mayor,

destinó más de 150 científicos y técnicos a la tarea. La dirección de Upjohn asignó un símbolo para representar el proyecto, una antorcha ardiendo, que dejaba claro que se trataba de una carrera acalorada que querían ganar¹⁶. G.D. Searle era una empresa más pequeña, pero su participación en esta carrera consolidaría una relación prolongada con Gregory Pincus.

G.D. Searle había sido fundada en 1888 por Gideon Daniel Searle, un farmacéutico de Indiana, para proporcionar elixires, jarabes y fármacos directamente a los médicos. El hijo de Searle, Claude, se graduó en el Rush Medical College en 1898, y ejerció de manera satisfactoria y durante mucho tiempo en Sabula, Iowa. En 1909, cuando su padre sufrió un ictus, el hijo volvió a Chicago para dirigir la empresa, estableciendo un departamento de investigaciones que elaboraba productos nuevos. Su hijo, Jack Searle, se licenció en farmacia en la Universidad de Michigan y sucedió a su padre en el cargo de presidente de la empresa en 1936. Contrató a Albert L. Raymond del Rockefeller Institute para que fuera director de investigación, trabajando en laboratorios nuevos en Skokie, Illinois. En estos laboratorios se produjo la dramamina, para evitar el mareo, y la banthina, para tratar las úlceras pépticas.

Hacia 1949, Raymond y la empresa G.D. Searle daban apoyo a las investigaciones con esteroides que se llevaban a cabo en la Worcester Foundation for Experimental Biology en Massachusetts, y Gregory Pincus, el cofundador de la Worcester Foundation, era asesor en Searle¹⁷. Pincus y Oscar Hechter habían creado un método de perfusión que bombeaba sangre, suero o una solución tipo suero a través de glándulas endocrinas frescas (glándulas suprarrenales, testículos u ovarios) que mantenía en un aparato de cristal y de las que recogía el líquido perfundido. Utilizando las enzimas en las glándulas, los precursores en el líquido de perfusión se convirtieron en los productos finales, hidrocortisona o esteroides sexuales. Se trataba de un método que podía utilizarse para producir cantidades comerciales de productos de cortisona.

Oscar Hetcher, de cara redonda, calvo y acerbo, llegó a la Worcester Foundation en 1944 con una beca de investigación subvencionada por G.D. Searle. Pincus le asignó la tarea de perfundir glándulas suprarrenales con el objetivo de identificar productos de secreción suprarrenal y con la esperanza de crear un sistema para la producción comercial. Cinco años más tarde, Hechter presentó los primeros resultados positivos en una conferencia que tuvo lugar en Detroit en 1949¹⁸. En el mismo congreso, Hechter vio el reportaje de Hench y escuchó sus resultados. Hechter volvió a la Fundación y pidió que su proyecto tuviera la mayor prioridad. La relación duradera de Pincus con Searle que consiguió apoyo para la investigación y nuevos compuestos esteroideos durante pruebas casi interminables empezó en serio con la carrera para obtener cortisona y la creación del sistema de perfusión para utilizar glándulas animales para la síntesis de fármacos esteroideos. El sistema de perfusión se complicó. Requería la creación de métodos para mantener los órganos animales, una serie conectada de envases de vidrio para infundir y recoger las soluciones de perfusión apropiadas, así como la separación e identificación de productos esteroideos. En el momento de su codiciado valor en 1946, Pincus decidió vender sus derechos a Searle por tan sólo un dólar, lo que le permitió a Searle patentar el proceso¹⁹. A cambio, Pincus obtuvo esteroides que podían proporcionar productos de utilidad clínica.

En respuesta al éxito de Pincus y Hechter, la empresa de Searle construyó hileras de sistema de perfusión en su planta de Skokie. Cada una contenía glándula suprarrenal fresca de buey que se sustituía periódicamente, produciendo cada pocas horas un gran volumen de solución perfundida. El plan a largo plazo era establecer un sistema más económico y provechoso. Pero mientras, Searle pudo proporcionar cantidades sustanciales de cortisona a investigadores clínicos en todos Estados Unidos.

Al mismo tiempo, Merck reforzó el proceso de síntesis de Sarett de 36 pasos a partir de ácidos biliares y, hacia finales de 1950, ya estaban vendiendo acetato de cortisona a médicos a un precio que había disminuido de los 200 a 35 dólares por gramo. En Kalamazoo, Michigan, químicos de Upjohn ejercían un método basado en el proceso utilizado para elaborar la penicilina, conversión de precursores por microbios hasta el producto deseado. El trabajo era encabezado por Durey H. Peterson, hijo de inmigrantes suecos, que se pagó los estudios jugando a béisbol semiprofesional¹⁶. A comienzos de su carrera, fabricó un material de sutura quirúrgica de nailon, así como «Toni», un producto para hacerse la permanente en casa. Peterson se unió a Upjohn en 1946 para trabajar en antibióticos, pero casi de inmediato formó parte de la carrera para sintetizar cortisona. Peterson creía que microorganismos inferiores podrían poseer las mismas enzimas utilizadas por las glándulas suprarrenales para hacer cortisona, en especial el difícil paso de introducir una molécula de oxígeno a la estructura. Cuando se le dijo que esto no era posible, Peterson dijo: «Los microorganismos no lo saben»¹⁶.

Con los métodos de cromatografía en papel ideados por Alejandro Zaffaroni, Peterson y H.C. Murray combatieron el problema, empezando en 1949. En primer lugar, necesitaban un microorganismo. Consiguieron un hongo de la especie *Rhizopus* dejando una placa de agar en el alféizar de la ventana del «laboratorio más viejo y sucio de la empresa Upjohn»¹⁶. En el transcurso de 1 año, los dos químicos demostraron la importancia de los microorganismos en la síntesis química. En su método utilizaban *Rhizopus nigricans* para convertir progesterona en 11-hidroxiprogesterona, que a su vez podía convertirse en hidrocortisona, también llamada cortisol, el principal corticoesteroide secretado por la glándula suprarrenal.

Hacia 1955, Upjohn se había convertido en el líder del mercado, y Searle cerró sus celdas de perfusión y abandonó la carrera. La comercialización de Upjohn de los métodos creados por Peterson y Murray originó productos conocidos y satisfactorios. Aunque los

trabajadores de Searle habían conseguido una experiencia valiosa que a la larga compensaría con otras hormonas y productos de síntesis.

El método de Upjohn utilizaba progesterona como producto inicial, progesterona que a principios de la década de 1950 sólo se hallaba disponible en Syntex. El laboratorio de George Rosenkranz en Syntex también estaba llevando a cabo la síntesis industrial de cortisona y en julio de 1951 Syntex estaba a punto de firmar un contrato con una gran empresa química para empezar la producción. Esto nunca ocurrió a causa de una llamada telefónica. Rosenkranz explicó lo siguiente: «Recibí una llamada telefónica de Upjohn preguntándome si sería capaz de aceptar un pedido de diez toneladas de progesterona a cuarenta y ocho centavos el gramo»¹⁰. La cantidad era insólita, y el pedido de Upjohn fue un misterio hasta que se publicó el método de la microfermentación. Rosenkranz aceptó el pedido, y Syntex pasó a ser el subministrador más importante de progesterona a otros laboratorios.

Progestágenos sintéticos, noretindrona y noretinodrel

Djerassi y otros químicos de Syntex desviaron su atención hacia los esteroides sexuales. Descubrieron que la eliminación del carbono 19 de la progesterona derivada del ñame aumentaba la actividad progestacional de la molécula. La pista para este trabajo la dio Maximilian Ehrenstein de la Universidad de Pennsylvania, que en 1944 informó de que un potente compuesto de la progesterona que había producido él mismo era en realidad progesterona sin el carbono de la posición 19; en lo sucesivo, la familia de compuestos no 19 indicaba estructuras químicas esteroideas sin el átomo de carbono en la posición 19²⁰. Químicos de la Schering A.G. en Berlín habían producido versiones orales activas de estradiol y testosterona en 1938, sustituyendo un grupo acetileno en la posición 17 de los compuestos originales. El etinilestradiol resultante se convirtió más tarde en el componente estrogénico de los anticonceptivos orales. La testosterona etinilada se conocía como etisterona, comercializada en 1941, y los químicos de Syntex argumentaron que la eliminación del carbono 19 aumentaría la potencia gestágena de este compuesto activo por vía oral.

El 15 de octubre de 1951, se sintetizaba noretindrona en Syntex; los pasos finales fueron llevados a cabo por Luis Miramontes, que trabajaba en su tesis de licenciatura en química bajo la supervisión de Djerassi¹². La solicitud de patente se hizo 6 semanas después, el 22 de noviembre de 1951, y el trabajo se presentó en abril de 1952 en el congreso anual de la American Chemical Society y se publicó en 1954²¹. La mayor potencia de la noretindrona, conseguida eliminando el carbono 19 de la testosterona etinilada, comparado con la progesterona se demostró en los monos y después en 4 mujeres en los National Institutes of Health, con informes en 1953, 1956 y 1957²²⁻²⁴. Syntex proporcionaba noretindrona a muchos investigadores, incluido Gregory Pincus. Edward T. Tyler fue el primero en informar de su utilidad clínica, en 1955, para tratar los trastornos menstruales²⁵.

Frank Colton, químico en la G.D. Searle & Company, presentó una solicitud de patente para el noretinodrel, un compuesto muy relacionado con la noretindrona, de la que sólo se diferencia por la posición del doble enlace, el 31 de agosto de 1953. Colton, que era polaco, se doctoró en química en la Universidad de Chicago. Entre 1949 y 1951, trabajó como investigador con Edward Kendall en la Fundación Mayo sobre la síntesis de cortisona. Colton se unió a Searle en 1951, junto con Byron Riegel, para fabricar fármacos esteroideos, el resultado fue norentandrelona (Nilevar), la primera sustancia anabólica comercializada en 1956 y la espiroloactona (Aldactone), la sustancia antihipertensora antialdosterona introducida en 1959.

El noretinodrel fue el resultado de un programa deliberado y planificado para crear sustancias que fueran activas por vía oral y que tuvieran actividad gestágena. Más tarde, Colton señaló que, aunque los químicos de Syntex y Searle siguieran una vía parecida, ellos seguían de manera independiente el camino abierto por científicos anteriores¹⁷. A lo largo de este camino, se enviaron cientos de compuestos a Pincus en la Worcester Foundation para experimentar sobre la inhibición de la ovulación en los conejos. El mejor fármaco, el noretinodrel, con el número SC-4642, se sintetizó en Searle en un proceso que se consideró notablemente distinto al método de Syntex¹⁷.

Djerassi instó procedimientos legales por incumplimiento de la patente, reivindicando que el noretinodrel era convertido en un compuesto de Syntex, noretindrona, mediante ácido gástrico, pero Parke-Davis, la empresa norteamericana que autorizaba la noretindrona, no quería causar problemas supuestamente porque estaba suministrando el componente antihistamínico del producto mejor vendido de Searle para la cinetosis, la dramamina¹². Pincus elegiría al final el compuesto de Searle, el noretinodrel, para probar su utilidad clínica como anticonceptivo oral, y Syntex, al no tener capacidad de comercialización, autorizó la noretindrona a otros laboratorios farmacéuticos. Edward Tyler, en Los Angeles, y Joseph Goldzieher, en San Antonio, Texas, probaron la eficacia de la noretindrona como anticonceptivo, pero Parke-Davis decidió no seguir la aprobación del gobierno, probablemente por temor a las reacciones religiosas. Posteriormente, Syntex desvió la atención hacia la sección Ortho de Johnson & Johnson. Hacia 1964, Ortho, Parke-Davis y Syntex (ahora en California) estaban comercializando anticonceptivos orales que contenían noretindrona o su acetato.

La creación de noretindrona y noretinodrel por los químicos fue fundamental en la elaboración de los anticonceptivos orales porque la progesterona natural es relativamente poco potente administrada por vía oral, y se necesitan dosis muy elevadas que incluso luego tampoco consiguen una respuesta uniforme. Las sustancias gestágenas sintéticas son muy activas cuando se administran por vía oral,

produciéndose efectos fiables con dosis reducidas.

Un inversor de Wall Street, Charles Allen, compró Syntex en 1956 por 2 millones de dólares al contado y un crédito de 2 millones de dólares que amortizaría a partir de los futuros beneficios⁹. Rosenkranz pasó a ser el presidente y director general ejecutivo, Alejandro Zaffaroni, un italiano que había emigrado de Montevideo, Uruguay, el vicepresidente ejecutivo. Zaffaroni terminó el doctorado en bioquímica en 1949 en la Universidad de Rochester, creando un sistema de cromatografía en papel que poco después se convirtió en el método principal para estudiar las hormonas esteroideas²⁶. Rosenkranz conoció a Zaffaroni en la Laurentian Hormone Conference en 1951.

Su objetivo era crear un laboratorio farmacéutico dedicado a la investigación. Carl Djerassi, que había dejado el laboratorio para tomar un cargo académico en la Wayne State University, volvió al laboratorio. Rosenkranz dijo: «Éramos los brillantes aficionados con la actitud de «puedo hacer cualquier cosa». Éramos como células madre (aunque entonces ninguno de nosotros conocía realmente el concepto). Podíamos diferenciarnos en cualquier cosa que deseáramos. Producción, finanzas, ventas, marketing: nada nos daba miedo⁹».

En 1961, el laboratorio se trasladó a Palo Alto, California, influenciado por Djerassi que era profesor en la Universidad de Stanford. El crecimiento de la empresa era meteórico, con éxitos tremendos como el Synalar, un corticoesteroide tópico para el tratamiento de la psoriasis, y el naproxeno, un fármaco antiinflamatorio no esteroideo. Gran parte de este éxito era una filosofía innovadora en el negocio farmacéutico, «patentar y publicar»⁹. En 1994, Roche Holdings compró Syntex por 5 300 millones de dólares.

Djerassi terminó por dejar Syntex para convertirse en profesor en la Universidad de Stanford. Hoy en día es novelista y autor teatral y vive en San Francisco. Zaffaroni inició su propia empresa en 1968, ALZA (de su propio nombre), dedicada a nuevos métodos para la administración de fármacos, tales como un parche cutáneo. ALZA fue comprada por Johnson & Johnson en 2000.

Gregory Pincus

Gregory Goodwin (Goody) Pincus nació en 1903 en New Jersey. Era hijo de inmigrantes rusos judíos que vivían en una colonia agrícola fundada por una organización filantrópica de origen judío¹⁹. Pincus era el mayor de seis hermanos y creció en un hogar rebosante de curiosidad intelectual y energía, si bien incluso su propia familia lo consideraba un genio.

Pincus se graduó en Cornell y fue a Harvard para estudiar genética. Allí compartió estudios de posgrado con Hudson Hoagland y B.F. Skinner como alumnos de W.J. Crozier en fisiología, y obtuvieron su título en 1927. El héroe de Crozier era Jacques Loeb, que descubrió la partenogénesis mientras trabajaba con huevos de erizo de mar. Un dato muy importante es que Loeb creía firmemente en la aplicación de la ciencia para mejorar la vida humana. Ello hizo que Crozier, influido por Loeb, inculcase en Pincus, Hoagland y Skinner (que estudiaban, respectivamente, biología de la reproducción, neurofisiología y psicología) la aplicación de la ciencia a los problemas humanos. Esto se convirtió en el pilar de la filosofía de Pincus.

Tras una breve estancia en Harvard, Hoagland pasó 1 año en Cambridge (Reino Unido) y luego ocupó la cátedra de biología en la Universidad Clark de Worcester (Massachusetts) a los 31 años. Pincus fue a Reino Unido y a Alemania y regresó a Harvard como profesor adjunto de fisiología.

Pincus llevó a cabo estudios innovadores de maduración meiótica en ovocitos de mamíferos, seres humanos y conejo. En 1934, Pincus publicó la obtención de la fecundación *in vitro* de óvulos de conejo, lo cual le valió los titulares del *New York Times*, que lo compararon con Haldane y Huxley. Un artículo que apareció en *Colliers* lo describió como un científico diabólico.

En 1936, Harvard citó la obra de Pincus como uno de los logros científicos más importantes de la universidad, pero a pesar de ello el claustro le negó el nuevo nombramiento en 1937.

En la Universidad Clark, Hudson Hoagland vivía en conflicto continuo con el presidente de la universidad, Wallace W. Atwood, el autor principal de un libro de texto sobre geografía muy utilizado. En 1931, el Departamento de Biología estaba compuesto por un miembro de la facultad y su estudiante de posgrado, y el catedrático era Hudson Hoagland. Hoagland, disgustado y furioso por la negativa de Harvard a concederle a su amigo el renombramiento (sospechaba que por antisemitismo), invitó a Pincus a unirse a él. Hoagland obtuvo fondos suficientes de filántropos neoyorquinos para que Pincus contase con un laboratorio y un ayudante. Este éxito impresionó a los dos hombres, sobre todo a Hoagland, que se quedó con la idea de que sería posible costear la investigación con dinero privado.

Min-Chueh Chang nació en Taiyuan, China, el 10 de octubre de 1908. En 1933, se licenció en fisiología animal en la Universidad Tsing Hua de Pekín y se quedó en la universidad donde ejercía de profesor. Chang ganó una competición nacional en 1938 que daba fondos para estudiar en el extranjero. Decidió estudiar agricultura en la Universidad de Edimburgo. Al cabo de 1 año, tuvo el placer de recibir una invitación de Arthur Walton para estudiar la fisiología del semen de oveja en la Universidad de Cambridge e inmediatamente aceptó.

Chang se doctoró en cría animal bajo la dirección de Walton y Sir John Hammond de la Universidad de Cambridge en 1941. Durante los primeros años de la Segunda Guerra Mundial era prácticamente imposible abandonar Inglaterra, y Chang siguió trabajando en la universidad. En 1944, Chang estaba pensando en volver a China, pero primero quería pasar 1 año en Estados Unidos. Escribió tres cartas a científicos norteamericanos, y sólo Pincus le respondió, ofreciéndole una beca de investigación en la Universidad de Clark. Chang supuso erróneamente que una beca de investigación en Estados Unidos era lo mismo que en la Universidad de Cambridge, donde el puesto de profesor asociado aseguraba ingresos de por vida. La incorporación satisfactoria de M.C. Chang por parte de Pincus pagaría grandes dividendos. Años después, Chang dirigiría las pruebas de nuevos gestágenos para inhibir de manera eficaz la ovulación en animales.

En poco tiempo Hoagland había reunido un grupo de científicos extraordinarios, pero a causa de su continuo antagonismo con el presidente Atwood, el grupo no obtuvo la categoría de profesores universitarios. Todos ellos trabajaban en una casa de campo reformada, con el apoyo económico de fondos privados. Hacia 1943, 12 de los 60 profesores de Clark estaban en el Departamento de Biología.

Frustrados por la política universitaria, Hoagland y Pincus (que disfrutaban saliéndose de las convenciones establecidas) soñaban con un centro privado de investigación dedicado a su filosofía de la ciencia aplicada. De hecho, la creación en 1944 de la Worcester Foundation for Experimental Biology puede atribuirse directamente a Hoagland y Pincus, a su amistad y a su confianza, entusiasmo, ambición y empuje. Fue su brío lo que convirtió a muchos miembros de la sociedad de Worcester en patrocinadores económicos de la ciencia biológica. Hoagland y Pincus lograron lo que deseaban. Crearon y mantuvieron una institución vibrante, productiva y científica en la que el trabajo resultaba placentero.

A pesar de su nombre, Worcester Foundation for Experimental Biology, en el verano de 1945 la fundación estaba localizada al otro lado del lago Quinsigamond, en una casa de una propiedad en Shrewsbury. Desde 1945 hasta la muerte de Pincus, en 1967, el personal creció desde 12 a 350 (científicos y personal de apoyo), 36 de los cuales recibían fondos independientes y 45 eran becarios posdoctorales. El presupuesto anual creció desde 100 000 dólares a 4,5 millones de dólares. Se adquirieron 40 hectáreas de terrenos adyacentes y el campus llegó a tener 11 edificios. La fundación publicó aproximadamente 3 000 artículos científicos durante sus primeros 25 años.

Sin embargo, en aquellos años iniciales, Pincus se ocupaba de los animales, la señora Hoagland llevaba las cuentas, M.C. Chang vigilaba por las noches y Hoagland cortaba el césped. Durante la Segunda Guerra Mundial, Pincus y Hoagland combinaron sus intereses en las hormonas y la neurofisiología para centrarse en el estrés y la fatiga en la industria y el ejército.

Katharine Dexter McCormick (1875-1967) era una bióloga con formación, una de las primeras sufragistas y rica, que había heredado millones de su madre y la fortuna McCormick por parte de su marido. Fue la segunda mujer que se graduó en el Massachusetts Institute of Technology, sensibilizada socialmente, y contribuyó con generosidad a los esfuerzos de planificación familiar. Su intervención con dinero, energía, pensamiento incisivo y dedicación persistente fue básica en la elaboración de los anticonceptivos orales. En 1904, se casó con Stanley McCormick, el hijo de Cyrus McCormick, el fundador de International Harvester. El marido de Katharine sufría esquizofrenia, y ella estableció la Neuroendocrine Research Foundation en Harvard para estudiar esta enfermedad. Esto la llevó junto con Hoagland, quien le habló de las investigaciones que estaban realizando Chang y Pincus quienes investigaban sobre gestágenos activos por vía oral para inhibir la ovulación.

Pincus atribuyó su interés en la anticoncepción a su apreciación cada vez mayor del problema de la población mundial y a una visita en Nueva York que les hizo en 1951 junto con Margaret Sanger, que por entonces era presidenta de la Planned Parenthood Federation of America. Sanger se comprometió con una pequeña cantidad de dinero y expresó la esperanza de que los trabajos de laboratorio que llevaban a cabo Pincus y Chang dieran como fruto un método anticonceptivo. Durante el encuentro, Pincus le habló de sus ideas derivadas de su investigación con mamíferos. Preveía un progestágeno en comprimidos para actuar como anticonceptivo, de la misma manera que hace la progesterona en el embarazo.

Margaret Sanger presentó a Pincus y Katharine McCormick. El 7 de junio de 1953, Katharine, con 78 años, conoció a Pincus, que tenía 50, en la Worcester Foundation y le firmó un cheque por 20 000 dólares; le prometió otros 20 000 dólares. Una semana después, Pincus y Hoagland se encontraron con Katharine y su abogado. Firmaron un contrato en el que se indicaban los objetivos, el proceso de toma de decisiones y la agenda. Pincus recibió un segundo cheque por la misma cantidad y Katharine acordó la financiación de las mejoras del laboratorio, que terminaron con la construcción de un nuevo edificio en 1955.

El contrato de Katharine con la Worcester Foundation estipulaba que Pincus proporcionaría informes escritos cada 2 semanas. Además, Pincus y John Rock, el ginecólogo de Boston que llevó a cabo los primeros estudios con anticonceptivos orales en sus pacientes, visitaron muchas veces a Katharine en su oficina de Beacon Street, situada frente al Harvard Club. Katharine hacía que Sara De Laney, su secretaria, tomara notas taquigráficas minuciosas, y en la siguiente visita De Laney leía las notas transcritas a su jefa de manera que ella estuviera preparada. Se reunían periódicamente en la Worcester Foundation. Katharine taladraba a Pincus, Chang y Rock con preguntas y les instaba a que no perdieran el tiempo. A su parecer, Pincus era «imaginativo e inspirador; Rock, informativo y muy realista en

cuanto al trabajo médico». Por aquel entonces todos estaban familiarizados con los métodos de Katharine. Ella se había ganado su respeto y los informes detallados sobre los resultados de las pruebas de laboratorio, la planificación clínica y los presupuestos fueron llegando de manera inmediata. Una y otra vez, Katharine demostró que llevaba mal los retrasos, llegaba a las reuniones con un afán que sin prisa pero sin pausa se vio recompensado por el éxito al cabo de 7 años y un gasto de aproximadamente 2 millones de dólares del dinero de Katharine.

En sus últimos años, Katharine siguió financiando el trabajo de Pincus y Chang. Al probar los cientos de compuestos que produjeron las sustancias gestágenas de las píldoras para el control de la natalidad, Chang observó que algunos de ellos impedían la implantación de óvulos fertilizados en conejos. Entre 1962 y 1966, Chang y Pincus buscaban un fármaco que pudiera evitar el embarazo con una sola administración, 1 o 2 días después de la relación sexual. Con la muerte de Pincus, el proyecto se abandonó. No está claro que Chang y Pincus acuñaran la frase la píldora «del día después», pero es correcto afirmar que la idea procedía de Chang.

Cuando Pincus y Chang empezaron sus estudios, el objetivo principal era inhibir la ovulación, primero con progesterona y después con gestágenos sintéticos. La contribución de Chang era fácil de pasar por alto. Chang trabajaba en su laboratorio y era Pincus el que era muy visible, recaudando dinero y dirigiendo. Chang empezó repitiendo los experimentos comunicados por Makepeace en 1927, donde se documentaba que la progesterona podía inhibir la ovulación. El primer experimento se llevó a cabo el 25 de abril de 1951 y Chang rápidamente pasó a probar los gestágenos de síntesis reciente de Searle y Syntex.

En diciembre de 1953, se seleccionaron tres gestágenos sintéticos como las sustancias más potentes y eficaces en la inhibición de la ovulación: noretindrona de Syntex, y noretinodrel y noretandrolona de Searle. Los resultados con animales y con humanos se publicaron en *Science* en 1956^{27, 28}. En 1957, estos tres compuestos fueron aprobados para el tratamiento de los trastornos menstruales con los nombres comerciales de Norlutin, Enovid y Nilevar, respectivamente.

Fue Pincus quien tomó la decisión de implicar a un médico, pues estaba al tanto de que sería necesario proceder a experimentos con seres humanos. John Rock, jefe de ginecología y obstetricia en Harvard, conoció a Pincus en una conferencia científica y ambos descubrieron su interés mutuo en la fisiología de la reproducción. Rock y sus colegas continuaron la obra de Pincus. Utilizando ovocitos obtenidos de ovariectomías, comunicaron una fecundación *in vitro* en 1944, la primera fecundación de ovocitos humanos *in vitro*. Rock estaba interesado en el trabajo con progestágenos, pero no en la anticoncepción, pues esperaba que los esteroides sexuales femeninos pudiesen utilizarse para vencer la esterilidad.

En su primer estudio en colaboración, Pincus y Rock administraron progesterona oral, 300 mg/día. Pincus sugirió una pauta de 20 días empezando el día 5 del ciclo menstrual²⁹. Tenía dos razones para seguir esta pauta: *a*) cubría el período de tiempo durante el cual tenían lugar casi todas las ovulaciones, si no todas, y *b*) la metrorragia menstrual de privación al final del período de tratamiento emularía el tiempo de un ciclo menstrual normal y tranquilizaría a las mujeres de que no estaban embarazadas. En el primer estudio participaron 33 voluntarias que ovulaban de manera regular pero que habían sido estériles durante 2 años. Las mujeres fueron tratadas durante un período de uno a tres ciclos después de un control mensual inicial. Aproximadamente el 85 % de las mujeres tratadas no ovularon durante los ciclos de tratamiento. Ninguna quedó embarazada durante el tratamiento, lo que agradó a Pincus cuyo objetivo era la anticoncepción, y cuatro de ellas quedaron embarazadas después del tratamiento, lo que satisfizo a Rock que en un inicio no estaba motivado por su búsqueda del fenómeno de «rebote» en el tratamiento de la esterilidad.

Sanger y McCormick tenían serias dudas sobre si el catolicismo de Rock no sería una rémora, pero terminaron por aceptarlo a causa de su talla intelectual. Rock era un médico que literalmente transformó sus valores personales tras haber reconocido los problemas inherentes a una reproducción incontrolada. Con la ayuda de Luigi Mastroianni, las primeras mujeres que recibieron progestina sintética (progesterona) en 1954 eran pacientes de Rock. Ninguna de las 50 que recibieron 10-40 mg de progestágeno sintético (dosis obtenida por extrapolación de los datos obtenidos con animales) durante 20 días de cada mes ovuló durante el tratamiento (lo cual hizo que Pincus empezara a referirse a la medicación como «la píldora») y 7 de 50 quedaron embarazadas después de interrumpir la medicación (lo cual satisfizo a Rock, cuya motivación, de principio a fin, era tratar la esterilidad de sus pacientes).

En 1956, Celso Ramón García y Edris Rice-Wray llevaron a cabo el primer estudio clínico con seres humanos en Puerto Rico. Los productos iniciales de progesterona contenían en torno al 1 % de mestranol. De acuerdo con las cantidades utilizadas, esto añadía hasta 50-500 µg de mestranol, lo cual era suficiente estrógeno como para inhibir la ovulación por sí mismo. Cuando los esfuerzos por ofrecer una progesterona más pura disminuyeron el contenido estrogénico y provocaron hemorragia intermenstrual, se decidió retener los estrógenos para controlar el ciclo, lo cual estableció el principio de la asociación de estrógenos y progesterona en los anticonceptivos orales. J.W. Goldzieher en San Antonio y E.T. Tyler en Los Ángeles realizaron los estudios clínicos iniciales.

Pincus, que fue asesor de Searle durante mucho tiempo, escogió el compuesto de este laboratorio para un uso generalizado y, con gran esfuerzo, convenció a sus directivos de que el potencial comercial de un anticonceptivo oral justificaba el riesgo de una posible reacción negativa por parte de la opinión pública. Pincus también convenció a Rock y juntos influyeron en la Food and Drug Administration de

Estados Unidos para que aceptase la anticoncepción oral. En 1957, Enovid recibió la autorización para el tratamiento de los abortos espontáneos y los trastornos menstruales y, en 1960, para la anticoncepción. Ni Pincus ni la Worcester Foundation se hicieron ricos con la píldora, porque, ¡ay!, no habían llegado a un acuerdo sobre las regalías.

La píldora le proporcionó fama y viajes a Pincus. No cabe la menor duda de que él era muy consciente del logro y de sus consecuencias. En 1957, durante sus desplazamientos como conferenciante, dijo: «Hasta qué punto unos pocos hechos preciosos planteados de forma oscura en un laboratorio pueden resonar en las vidas de los hombres por todas partes, poner orden en el desorden, traer esperanza a los desesperanzados, vida a los moribundos. La magia y el misterio de nuestro tiempo a veces se perciben y a veces no, pero es inevitable que salgan a la luz»³⁰.

Pincus era la persona perfecta para sacar a la luz pública la anticoncepción oral en unos tiempos en que ésta era un asunto privado y reprimido. Los proyectos difíciles requieren gente como Pincus. En su calidad de empresario científico era capaz de sortear las dificultades. Podía ser duro y agresivo con su personal. Podía mantenerse concentrado. Odiaba perder, incluso en los juegos intrascendentes con sus hijos. Y, sin embargo, combinaba unas maneras corteses y encantadoras con la dureza de su competitividad. Estaba poseído por esa clase de confianza en sí mismo que permite seguir adelante, convertir sueños en realidad. Pincus falleció en 1967 (al igual que Katharine McCormick a los 92 años) de una metaplasia mieloide. Rock murió en 1984 con 94 años. Chang en 1991, con 82, y fue enterrado en Shrewsbury, cerca de su laboratorio y junto a la tumba de Pincus.

En 1964-65, Pincus escribió su libro *The Control of Fertility*, porque «hubo una fisura en la aparente cerrazón que impedía publicar sobre la fisiología de la reproducción y, en particular, sobre sus subdivisiones relativas al comportamiento ante la reproducción, la concepción y la anticoncepción»³⁰.

«Hemos dado charlas y conferencias en muchos países del mundo, hemos visto de cerca las necesidades de investigación y las posibilidades en casi todos los países de Europa, Asia y América Central y del Sur. Nos hemos enfrentado a la difícil realidad de la superpoblación en un país tras otro, hemos tomado conciencia del sombrío futuro demográfico, hemos evaluado las posibilidades de practicar un control eficaz de la fecundidad. Ha sido una experiencia a la vez entristecedora y alentadora; entristecedora por la contemplación de la incesante pobreza y la miseria, alentadora por la dedicación de colegas y trabajadores que tratan de vencer el obstáculo de una excesiva fecundidad y promover una sana función reproductora. Entre ellos hemos hecho muchos amigos y encontrado estudiantes entusiastas»³⁰.

Syntex, un proveedor de fármacos al por mayor, carecía de experiencia u organización mercadotécnicas. Cuando Syntex llegó a ponerse de acuerdo con Ortho para establecer un punto de venta, Searle ya había comercializado Enovid en 1960 (150 µg de mestranol y 9,85 mg de noretinodrel). Ortho-Novum, que incluía noretindrona de Syntex, apareció en 1962. Los laboratorios Wyeth introdujeron norgestrel en 1968, el mismo año en que se iniciaron los primeros estudios prospectivos dignos de crédito. Hasta el final de la década de 1970 no llegaron a apreciarse los problemas de la relación entre dosis y respuesta ni de la cantidad de esteroides en la píldora. A lo largo de los años, tanto los médicos como sus pacientes han debido hacer frente a un apabullante abanico de productos y formulaciones diferentes. La solución de este dilema clínico es relativamente sencilla y constituye el tema de este capítulo: el uso de las menores dosis capaces de obtener una anticoncepción eficaz.

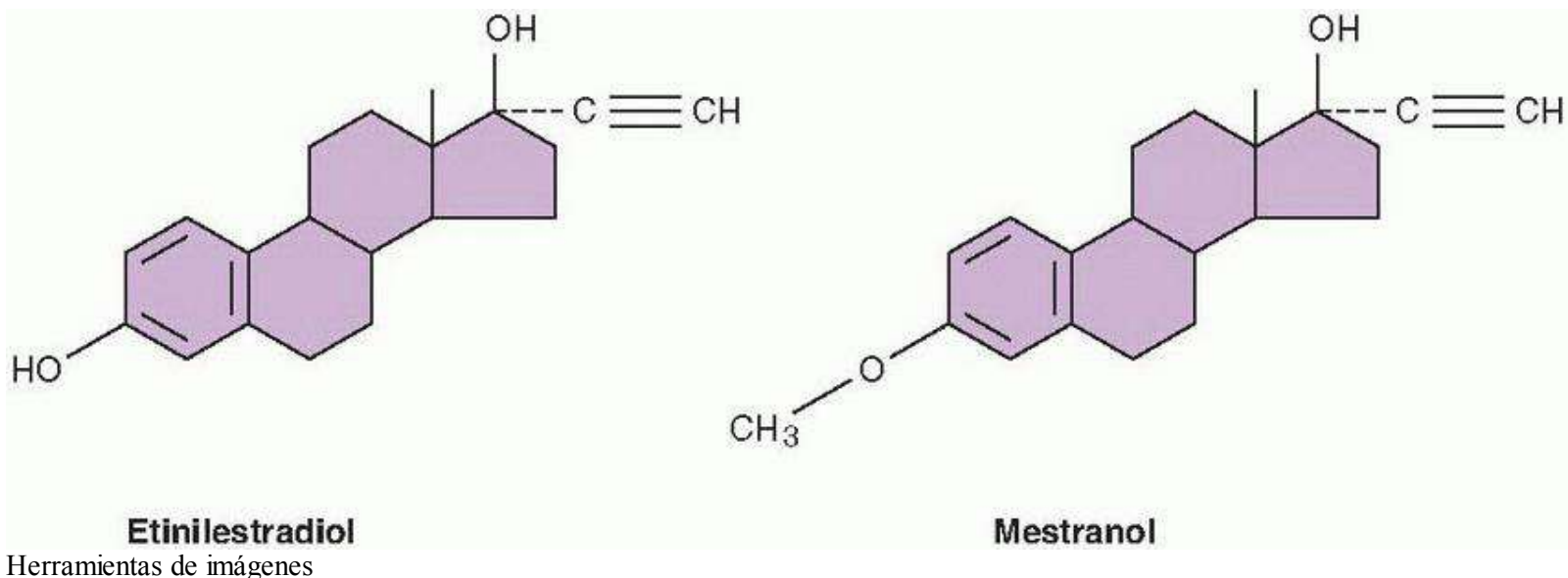
Volver al principio

Farmacología de la anticoncepción esteroidea

El componente estrogénico de los anticonceptivos orales mixtos o combinados

El estradiol es el estrógeno natural más potente, así como el más importante de los secretados por los ovarios. El obstáculo principal para el uso de esteroides sexuales en la anticoncepción fue la actividad reducida de los fármacos cuando se administraban por vía oral. En 1938 se dio un gran paso adelante, cuando se descubrió que la adición de un grupo etinilo en la posición 17 confería actividad oral al estradiol. El etinilestradiol es un estrógeno oral muy potente y es la forma del estrógeno de la mayor parte de los anticonceptivos orales. Otro estrógeno, presente en productos anteriores, era el 3-metil éter de etinilestradiol, el mestranol.

El mestranol y el etinilestradiol son diferentes del estradiol natural, y deben considerarse fármacos. Estudios en animales indicaron que el mestranol es más débil que el etinilestradiol, ya que el primero debe convertirse antes en etinilestradiol en el organismo. Además, el mestranol no se une al receptor estrogénico celular. Por tanto, el etinilestradiol no conjugado es el estrógeno activo en sangre, tanto para mestranol como para etinilestradiol. En el organismo humano no parece que las diferencias de potencia entre etinilestradiol y mestranol sean significativas, desde luego no tanto como indican los estudios con roedores. Ésta es ahora una cuestión menor porque, con excepción de los anticonceptivos con valerato de estradiol o estradiol, todos los anticonceptivos orales de dosis baja contienen



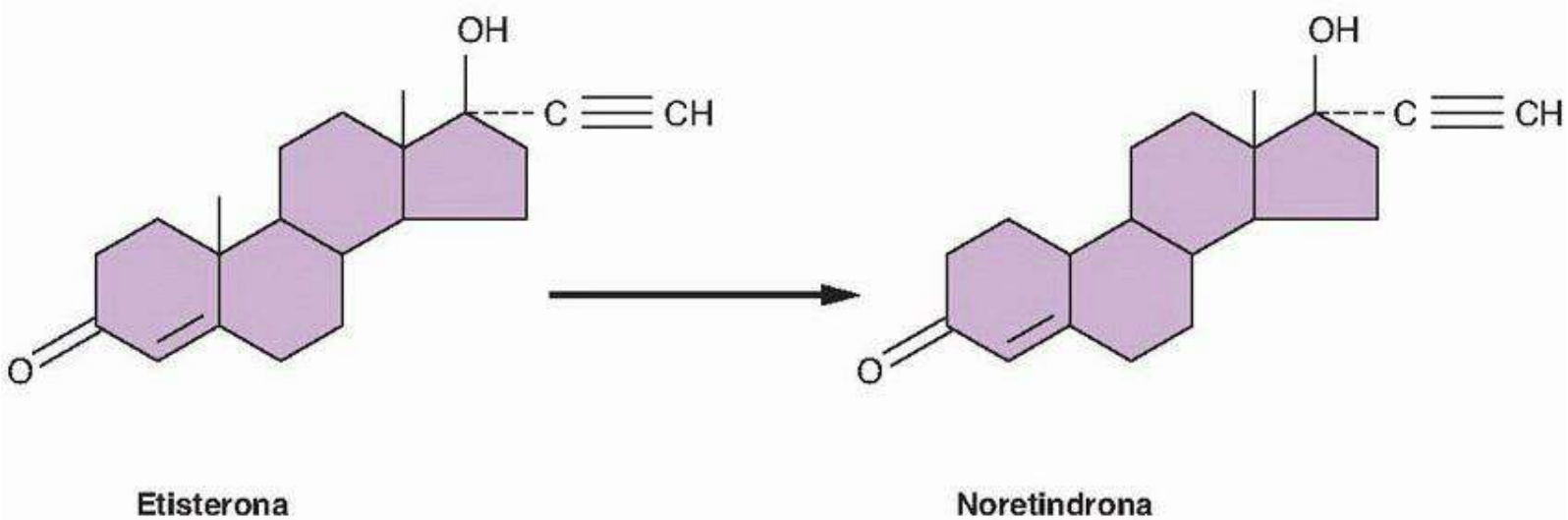
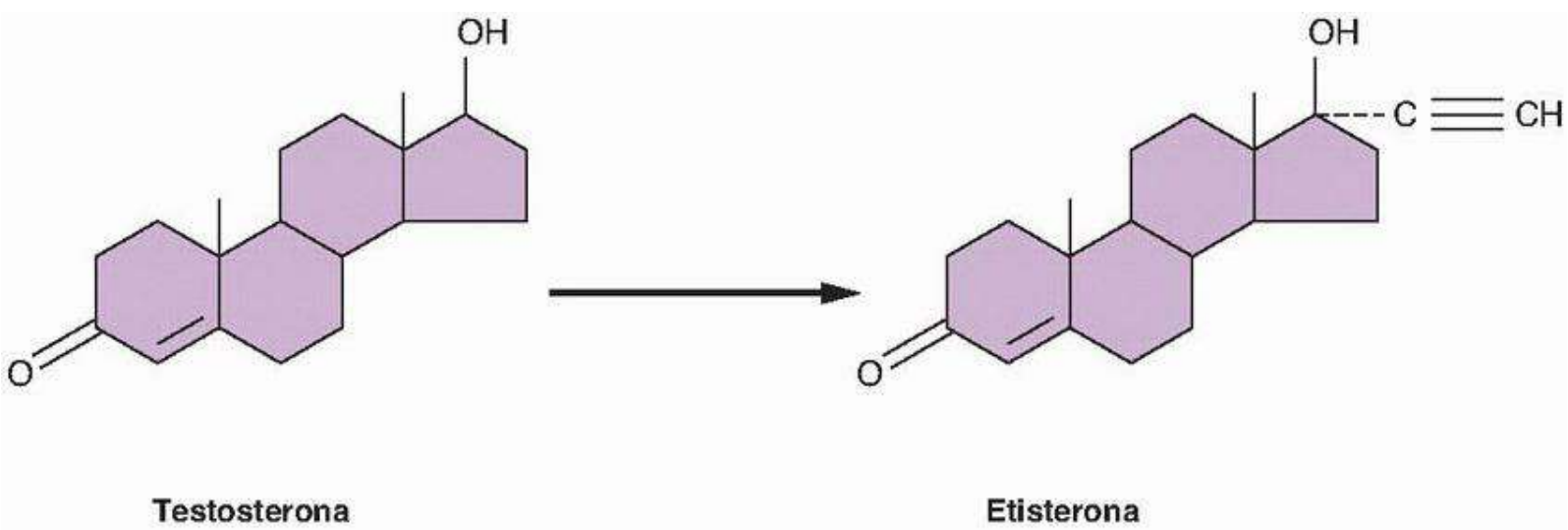
El metabolismo del etinilestradiol (como se refleja particularmente en las concentraciones sanguíneas) varía de forma significativa de una persona a otra y de una población a otra^{31, 32}. Existe incluso un margen de variabilidad en los diferentes momentos de muestreo en cada mujer. Por tanto, no es de extrañar que la misma dosis pueda provocar efectos adversos en una mujer y no en otra.

El valerato de estradiol es una forma esterificada de estradiol que permite la administración oral con una potencia considerable. El éster se hidroliza rápidamente a estradiol. Se ha demostrado la eficacia anticonceptiva de la combinación de varios gestágenos con valerato de estradiol.

El contenido estrogénico (dosificación) de la píldora tiene una gran importancia clínica. La trombosis es uno de los efectos adversos más graves de la píldora, y ejerce una función esencial en el aumento del riesgo de muerte (anteriormente con las dosis elevadas) a causa de diversos problemas circulatorios. Este efecto adverso se debe a los estrógenos y está relacionado con la dosis. Por ello, la dosis de estrógenos es un asunto de suma importancia al elegir un anticonceptivo oral.

El componente progestágeno de los anticonceptivos orales mixtos o combinados

El descubrimiento del radical etinilo y la potencia oral (a finales de la década de 1930) dieron como resultado el preparado de etisterona, un derivado de la testosterona activo por vía oral. En 1951 se demostró que la eliminación del carbono 19 de la etisterona para formar noretindrona no anulaba la actividad oral y, algo muy importante, modificaba el efecto hormonal principal, de androgénico a progestágeno. Por ello, se designó a los derivados progestágenos de la testosterona como 19-nortestosteronas (para significar la ausencia del carbono 19). Sin embargo, las propiedades androgénicas de estos fármacos no quedaron eliminadas del todo y en su estructura persiste un mínimo potencial anabólico y androgénico.



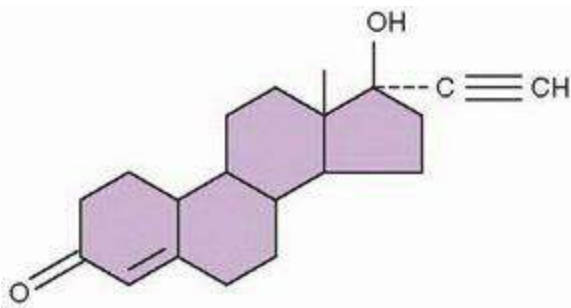
Herramientas de imágenes

La «impureza» de 19-nortestosterona, es decir, sus efectos androgénicos y progestágenos, se complicó todavía más en el pasado por la creencia de que se degradaba dentro del organismo en compuestos estrogénicos. Esta cuestión se estudió de nuevo, y se señaló que los datos anteriores, según los cuales existía una degradación en compuestos estrogénicos, se debían a un artefacto en el análisis de laboratorio. Estudios más recientes han indicado que noretindrona puede convertirse en etinilestradiol; sin embargo, la tasa de esta conversión es tan baja que pueden encontrarse concentraciones insignificantes de etinilestradiol en la sangre o en la orina tras la administración de las dosis habituales de noretindrona³³. Por tanto, cualquier actividad estrogénica se debería a un efecto directo. No obstante, en estudios en animales y seres humanos, sólo la noretindrona, el noretinodrel y el diacetato de etinodiol poseen actividad estrogénica, y ésta es muy tenue, debida a una débil unión al receptor estrogénico³⁴. Clínicamente, las actividades androgénica y estrogénica del componente progestágeno son, por tanto, insignificantes, a causa de la baja dosis actual de los anticonceptivos orales. Al igual que con el componente estrogénico, se han relacionado efectos secundarios graves con las dosis elevadas de progestágenos utilizados en las antiguas formulaciones, y el uso habitual de anticonceptivos orales debería hoy limitarse a los productos con dosis bajas.

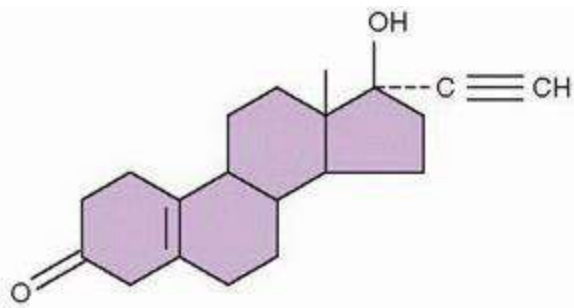
La familia de la noretindrona contiene los siguientes progestágenos 19-nortestosterónicos: noretindrona, noretinodrel, acetato de noretindrona, diacetato de etinodiol, linestrenol, norgestrel, norgestimato, desogestrel y gestodeno.

La mayoría de los progestágenos íntimamente relacionados con la noretindrona se convierten en la sustancia original. Por eso, la actividad de noretinodrel, acetato de noretindrona, diacetato de etinodiol y linestrenol se debe a la conversión rápida en noretindrona.

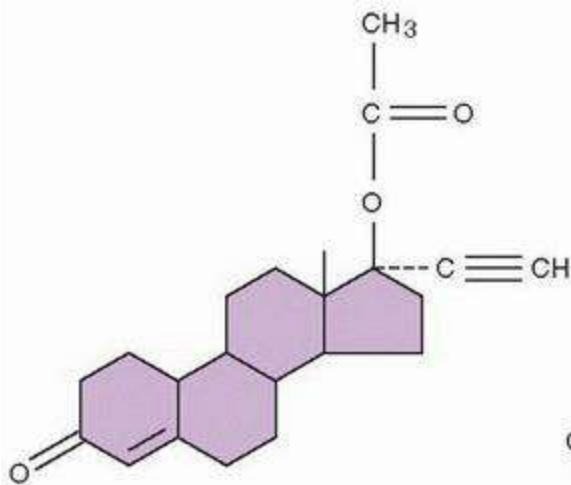
El norgestrel es una mezcla racémica de enantiómero dextrógiro y enantiómero levógiro en cantidades equivalentes. Estos enantiómeros son imágenes especulares de sí mismos y rotan en el plano de la luz polarizada en direcciones opuestas. La forma dextrógiro se conoce como D-norgestrel y la levógiro es L-norgestrel (conocida como levonorgestrel). Levonorgestrel es el isómero activo de norgestrel.



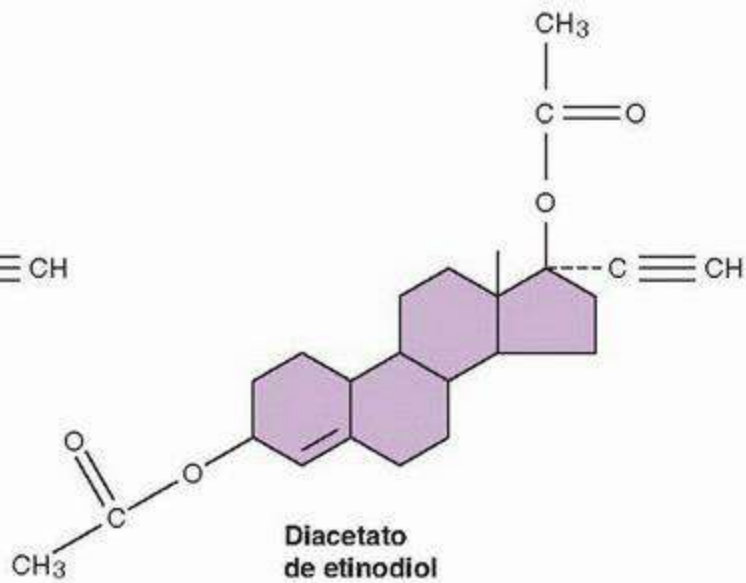
Noretindrona



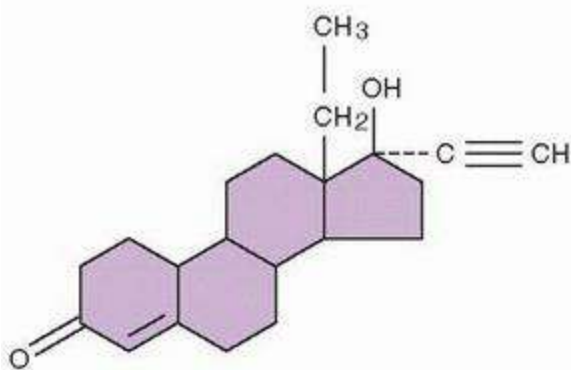
Noretinodrel



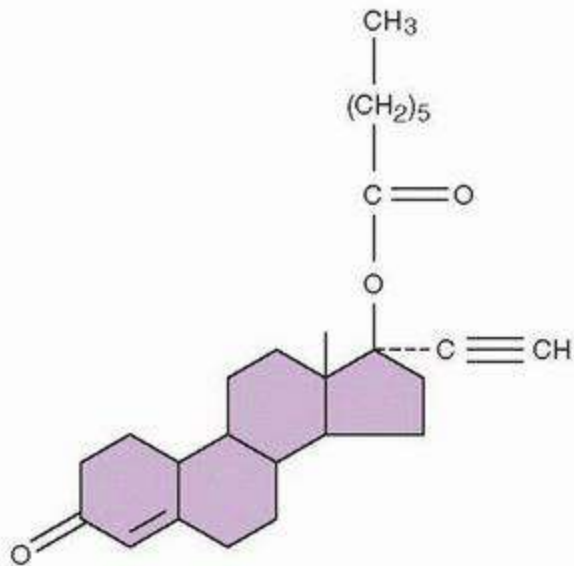
Acetato de noretindrona



Diacetato de etinodiol



Levonorgestrel

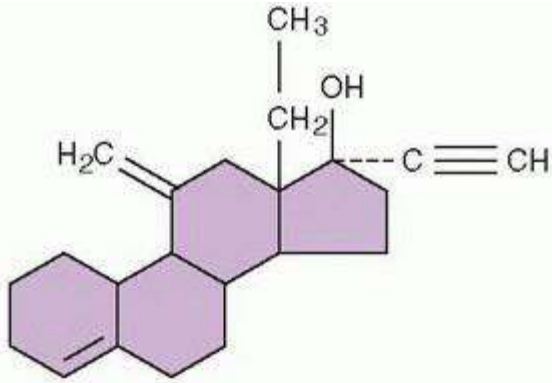


Enantato de noretindrona

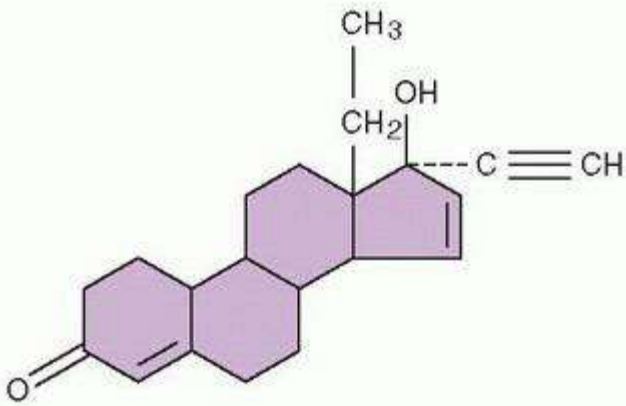
Herramientas de imágenes

El desogestrel experimenta dos pasos metabólicos antes de que su actividad progestágena se exprese en su metabolito activo, 3-cetodesogestrel, conocido como etonogestrel. Este metabolito difiere del levonorgestrel sólo en un grupo metileno en la posición 11. El gestodeno se diferencia del levonorgestrel por la presencia de un doble enlace entre los carbonos 15 y 16; por tanto, es un δ -15 gestodeno. Se metaboliza en muchos derivados con actividad progestágena, pero no en levonorgestrel. Varios metabolitos pueden contribuir a la actividad del norgestimato. Aunque el norgestimato es un «nuevo» progestágeno, los epidemiólogos lo incluyeron en la familia de anticonceptivos orales de segunda generación porque se creía que su actividad se debía mayoritariamente al levonorgestrel y a

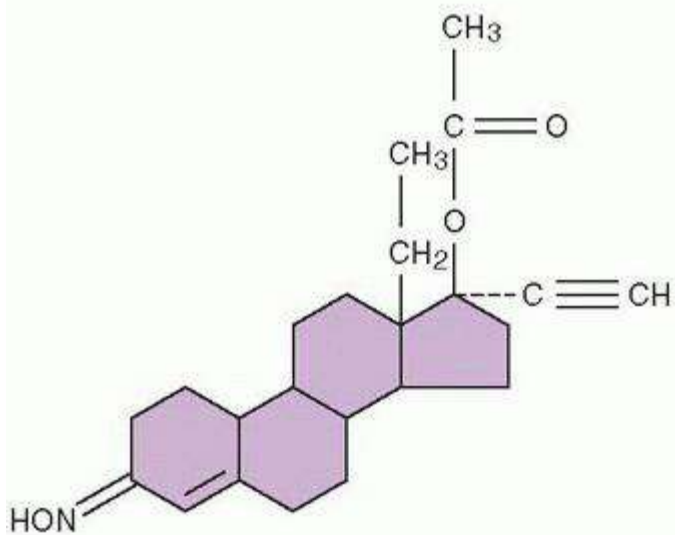
los metabolitos de levonorgestrel^{35,36}. Casi todos los efectos biológicos se atribuyen al metabolito 17-desacetilado, ahora conocido como norelgestromina; los metabolitos del levonorgestrel se unen estrechamente a la globulina fijadora de las hormonas sexuales (a diferencia de la norelgestromina), lo cual limita de forma importante su actividad biológica³⁷.



Desogestrel



Gestodeno



Norgestimato

Herramientas de imágenes

Definiciones utilizadas en los estudios epidemiológicos

Anticonceptivos orales en dosis bajas — Productos que contienen menos de 50 µg de etinilestradiol.

Anticonceptivos orales de primera generación — Productos que contienen 50 µg o más de etinilestradiol.

Anticonceptivos de segunda generación — Productos que contienen levonorgestrel, norgestimato y otros miembros de la familia de las noretindronas, y 20 µg, 30 µg o 35 µg de etinilestradiol.

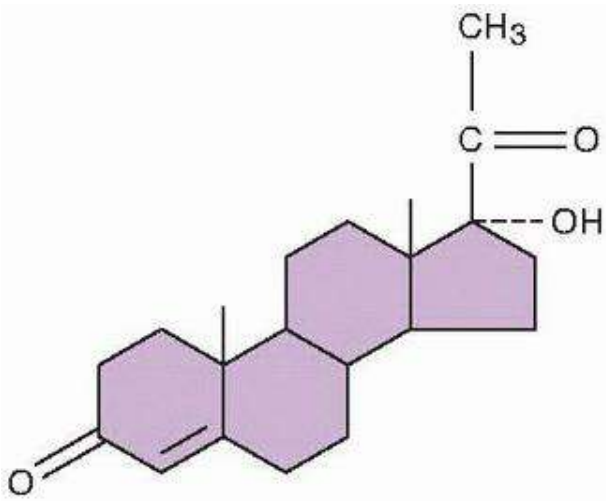
Anticonceptivos orales de tercera generación — Productos que contienen desogestrel o gestodeno con 20 µg, 25 µg o 30 µg de etinilestradiol.

Anticonceptivos orales de cuarta generación — Productos que contienen drospirenona, dienogest o acetato de nomegestrol.

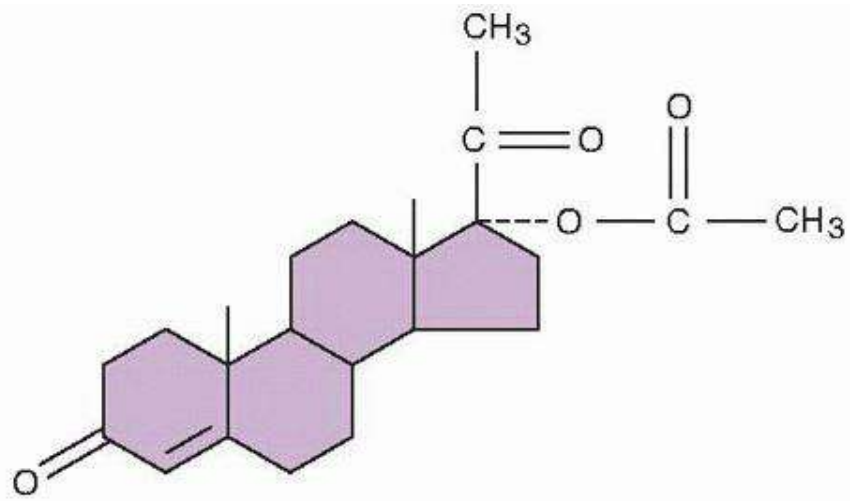
Es probable que la mayor influencia en el esfuerzo que dio origen a los nuevos progestágenos fuese la creencia durante la década de 1980 de que los efectos metabólicos androgénicos eran importantes, especialmente en relación con la enfermedad cardiovascular. Se sabe que los efectos secundarios cardiovasculares se deben a una estimulación de la trombosis, relacionada con la dosis, por parte del estrógeno y no a efectos metabólicos como las alteraciones lipídicas. Sin embargo, las compañías farmacéuticas tuvieron éxito en su búsqueda de fármacos capaces de reducir al mínimo tales efectos androgénicos.

Los nuevos progestágenos son: desogestrel, gestodeno y norgestimato³⁸. Con respecto al control del ciclo (hemorragia intermenstrual y amenorrea), las nuevas formulaciones son semejantes a los productos anteriores con dosis bajas. Todos los progestágenos derivados de la 19-nortestosterona pueden disminuir la tolerancia a la glucosa y aumentar la resistencia a la insulina. El efecto de las formulaciones anteriores en dosis bajas sobre el metabolismo de los hidratos de carbono era mínimo, y el de los nuevos progestágenos es insignificante. La mayor parte de los cambios no son estadísticamente significativos y, cuando lo son, resultan tan sutiles que carecen de importancia clínica. La menor androgenicidad de los progestágenos en los productos más nuevos se refleja en un aumento de la globulina fijadora de las hormonas sexuales y en una disminución de las concentraciones de testosterona libre en mayor grado que con los anticonceptivos orales anteriores. Esta diferencia podría tener mayor valor clínico en el tratamiento del acné y el hirsutismo, pero estudios clínicos comparativos han indicado efectos similares con todos los anticonceptivos orales³⁹.

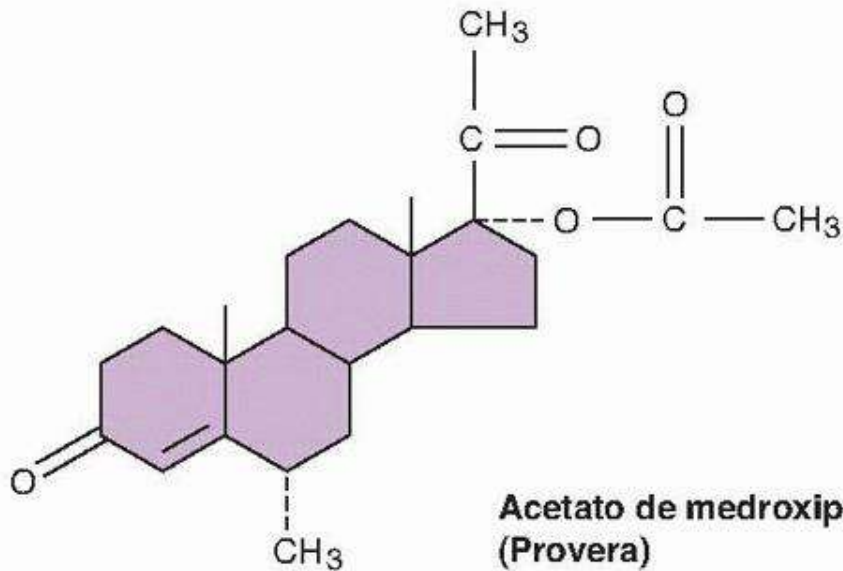
Es previsible que los nuevos progestágenos, a causa de su menor androgenicidad, no afecten de forma adversa al perfil de colesterol-lipoproteínas. Además, el equilibrio estrógeno-progestágeno de los anticonceptivos orales combinados que contienen uno de los nuevos progestágenos incluso promueve cambios lipídicos favorables. Por ello, las nuevas formulaciones pueden conferir protección frente a la enfermedad cardiovascular, lo cual es una importante consideración conforme entramos en una época en la que las mujeres usan anticonceptivos orales durante períodos más prolongados y hasta más tarde en sus vidas. Pero es necesario ser prudente en cuanto a la importancia clínica de alteraciones sutiles y es poco probable observar una influencia más importante.



17 α -hidroxiprogesterona



17-Acetoxiprogesterona

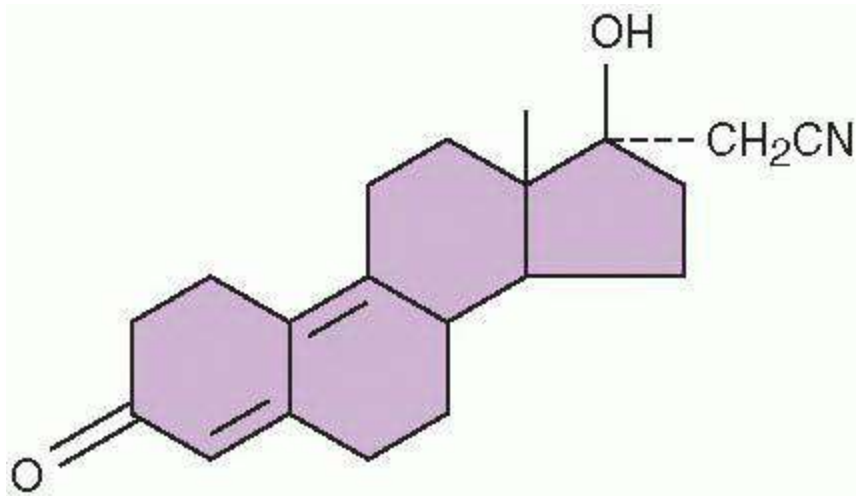


**Acetato de medroxiprogesterona
(Provera)**

Herramientas de imágenes

Pudo disponerse de un segundo grupo de progestágenos cuando se descubrió que la acetilación del grupo 17-hidroxi de la 17-hidroxiprogesterona producía un gestágeno activo pero débil. Se requiere un adición en la posición 6 para conseguir suficiente fuerza gestágena para utilizarlo en humanos, probablemente por inhibición del metabolismo. Entre los derivados de la progesterona con sustituciones en las posiciones 6 y 17 se incluye el tan utilizado acetato de medroxiprogesterona. La clormadinona y el acetato de ciproterona son derivados de la progesterona con un grupo 17 α -acetoxi, comercializados en una combinación con etinilestradiol.

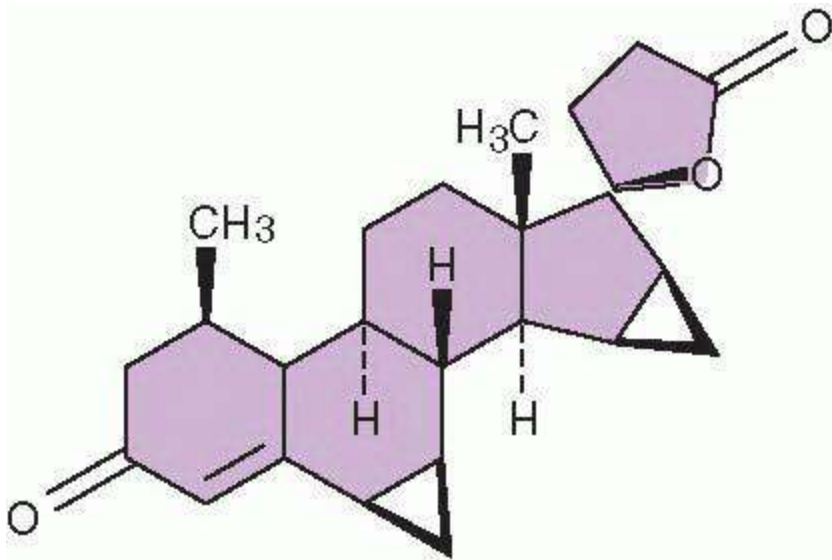
El dienogest es una 19-nortestosterona que tiene un grupo cianometilo en lugar de un grupo etinilo en la posición 17 y un doble enlace adicional, que combina las propiedades de la familia de la 19-nortestosterona y los derivados de la progesterona⁴⁰. Tiene actividad antiandrogénica y se utiliza en una dosis de 2 mg junto con 30 μ g de etinilestradiol o valerato de estradiol como anticonceptivo oral⁴¹⁻⁴³. La combinación de un anticonceptivo oral con valerato de estradiol consta únicamente de 4 fases, con una dosis de valerato de estradiol que se reduce de 3 mg a 1 mg a lo largo de 26 días, y dienogest en una dosis de 2 mg los días 3-7 y 3 mg los días 8-24. Esta administración fásica de valerato de estradiol y dienogest hace que se inhiba la ovulación y proporciona una hemorragia comparable a la de un anticonceptivo oral monofásico⁴²⁻⁴⁴ estándar de baja dosis.



Dienogest

Herramientas de imágenes

La drospirenona es un progestágeno análogo a la espironolactona. Su perfil bioquímico es muy similar al de la progesterona, incluida una gran afinidad por el receptor mineralocorticoide, que produce un efecto antimineralocorticoide^{45,46}. La combinación de 3 mg de drospirenona y 30 µg de etinilestradiol (Yasmin) tiene una eficacia anticonceptiva igual a la de otras formulaciones. Dado que la drospirenona es un fármaco de tipo espironolactona con actividad antiandrogénica y antimineralocorticoide, se debe tener cautela con respecto a las concentraciones plasmáticas de potasio y no se utilizará en las mujeres con función renal, suprarrenal o hepática anormal. No obstante, la hiperpotasiemia y sus complicaciones no han sido un problema clínico que se haya observado en la población general⁴⁷ con la toma de un anticonceptivo que contenga drospirenona.



Drospirenona

Herramientas de imágenes

Se ha señalado que el anticonceptivo oral que contiene drospirenona es eficaz para tratar el síndrome premenstrual/trastorno disfórico premenstrual (TDPM). En un estudio abierto de 1 año de duración en 326 mujeres, Yasmin produjo una reducción significativa de las puntuaciones que evaluaban el afecto negativo, la retención de agua y el aumento del apetito durante las fases premenstrual y menstrual de sus ciclos⁴⁸. Se observó un efecto similar en las nuevas usuarias y en las que pasaron a tomarlo tras haber usado otros anticonceptivos orales. En la última década, hemos aprendido que los tratamientos del síndrome premenstrual deben estudiarse en comparación con un placebo, debido a la potente respuesta al placebo que se asocia a este trastorno. En un estudio aleatorizado, doblemente ciego y controlado con placebo, se evaluó a 82 mujeres con diagnósticos establecidos de TDPM por medio de la escala Calendario de experiencias premenstruales⁴⁹. Se obtuvo una reducción estadísticamente significativa asociada al tratamiento con Yasmin en una categoría, la que evalúa el acné, el apetito y los deseos compulsivos de comer. El resultado global fue básicamente no

significativo.

En un estudio multicéntrico europeo de 2 años de duración en 900 mujeres se comparó Yasmin con Marvelon (la misma dosis de etinilestradiol y 150 µg de desogestrel)⁵⁰. Marvelon se asoció a un pequeño aumento del peso corporal después del quinto ciclo; el peso corporal medio asociado a Yasmin permaneció por debajo del valor basal durante los 2 años, pero lo superó al final del estudio. La pérdida ponderal inicial ascendió a sólo el 1 % del peso corporal y puede que refleje una acción diurética. En este estudio se observó asimismo una pequeña reducción de los síntomas premenstruales con Yasmin. Los datos, por tanto, sugieren que el impacto de Yasmin en el TDPM es mínimo.

La versión de 24 días de este anticonceptivo oral, Yaz (3 mg de drospirenona y 20 µg de etinilestradiol), demostró en un estudio multicéntrico, doblemente ciego y aleatorizado, de 3 meses de duración una mejoría sintomática en 450 mujeres con TDPM⁵¹. La magnitud de la respuesta al tratamiento comparado con el placebo equivalía a una necesidad de tratar a 8 mujeres para conseguir por lo menos una reducción del 50 % en la gravedad de los síntomas en una única paciente. ***Estos resultados indican que los resultados beneficiosos moderados en el tratamiento del TDPM pueden conseguirse con cualquier anticonceptivo oral compuesto por estrógenos y gestágenos cuya pauta de administración sea prolongada. Se esperarían resultados parecidos con la administración continua y diaria de cualquier anticonceptivo oral.***

El acetato de nomegestrol, derivado de la progesterona con la eliminación del carbono 19, se utiliza en Europa en la hormonoterapia posmenopáusica, y recientemente se combina con estradiol para la anticoncepción. Las primeras 24 píldoras de una caja contienen 2,5 mg de acetato de nomegestrol y 1,5 mg de estradiol y las últimas 4 son placebo en una pauta de administración prolongada característica de los anticonceptivos orales más nuevos. El acetato de nomegestrol tiene potentes efectos inhibidores sobre la secreción de gonadotropinas y carece de actividad androgénica (de hecho, es en parte antiandrogénico)⁵². A diferencia de la drospirenona, el acetato de nomegestrol no tiene actividad glucocorticoide ni mineralocorticoide⁵³. La ausencia relativa de efectos endometriales se ha asociado, en algunos estudios clínicos, a un aumento de la hemorragia irregular.

Formulaciones distintas

A lo largo del régimen de toma de la píldora, el preparado multifásico altera periódicamente la dosificación de los componentes estrogénico y progestágeno. El objetivo de estas nuevas formulaciones es modificar las concentraciones de esteroides con vistas a disminuir los efectos metabólicos y reducir al mínimo la incidencia de hemorragia intermenstrual y amenorrea, manteniendo al mismo tiempo la eficacia. No obstante, los estudios metabólicos con preparados multifásicos indican que no hay diferencias o sólo mejoras muy ligeras con respecto a los efectos metabólicos de los productos monofásicos en dosis bajas.

Una modalidad estrofásica (Estrostep) combina una dosis baja continua de progestágeno con una dosis baja, pero gradualmente superior, de estrógenos⁵⁴. Esta modalidad reduce al mínimo la exposición a los estrógenos al principio del ciclo y ofrece una tasa inferior de efectos adversos, como las náuseas. La concentración creciente de estrógenos produce un aumento considerable de la globulina fijadora de las hormonas sexuales, lo cual produce un estado androgénico muy débil al reducir la biodisponibilidad de los andrógenos libres circulantes, por lo que esta formulación es muy eficaz en el tratamiento del acné^{55,56}.

Pautas de administración prolongadas

Dos preocupaciones clínicas impulsaron la aparición de una pauta de administración para los anticonceptivos orales con una reducción del intervalo sin píldoras: *a)* metrorragia intermenstrual, y *b)* actividad ovárica mientras se toman las píldoras que llevaría a la ovulación y al fracaso de la anticoncepción. Ampliar el ciclo de píldoras activas en varios días tiene por objetivo reducir la metrorragia y los manchados intermenstruales, y reducir la duración de la metrorragia de privación (hormonal) sin influir en la eficacia o la seguridad, y quizás aumentar la protección anticonceptiva mediante una mayor inhibición de la actividad ovárica. Esta estrategia ha permitido la producción de varios nuevos productos de 24 días: Loestrin 24 Fe (1 mg de acetato de noretindrona/20 µg etinilestradiol con 4 píldoras placebo que contienen hierro), Yaz (3 mg drospirenona/20 µg etinilestradiol) y Minesse (60 µg gestodeno/15 µg etinilestradiol).

La combinación tradicional de un anticonceptivo oral, que consta de estrógeno y gestágenos, se administra diariamente durante 3 semanas de cada 4, un total de 21 días. A pesar de las múltiples acciones anticonceptivas, existe la preocupación de que la administración actual de productos de dosis baja permite el desarrollo folicular en algunas mujeres, sobre todo en aquellas que metabolizan y eliminan con rapidez las hormonas esteroideas⁵⁷. Incluso con mayor actividad folicular con los anticonceptivos orales de dosis más baja; no obstante, en la mayoría de las mujeres sigue no teniendo lugar la ovulación⁵⁸. Sin embargo, la identificación de crecimiento folicular durante el intervalo de tiempo estándar sin píldoras característico de los anticonceptivos orales y la constatación de una mayor actividad ovárica con las formulaciones de estrógeno de dosis más bajas, junto con el problema de la metrorragia intermenstrual, motivaron la reducción del intervalo sin píldoras.

Se ha impulsado el cambio a dosis bajas de estrógenos en los anticonceptivos orales combinados por el deseo de reducir al mínimo los efectos secundarios cardiovasculares asociados al estrógeno. La metrorragia intermenstrual es mayor con los anticonceptivos orales de dosis menor (20 µg de etinilestradiol), aunque no de manera exagerada⁵⁹⁻⁶¹. La metrorragia intermenstrual es mayor en mujeres que fuman y en fumadoras que utilizan formulaciones con 20 µg de etinilestradiol⁶². La metrorragia intermenstrual origina temores y preocupaciones; es molesta e incluso embarazosa. Son estas razones por las que, aunque la metrorragia intermenstrual durante la toma de anticonceptivos orales se considera un efecto secundario *menor*, puede tener consecuencias *más importantes*: la interrupción del cumplimiento terapéutico causante de embarazos no deseados. En un estudio nacional se identificó la hemorragia irregular como la razón principal de la interrupción de los anticonceptivos orales⁶³. Es importante insistir en que no hay pruebas de que el inicio de la hemorragia esté relacionado con una menor eficacia, independientemente de la formulación de anticonceptivos orales que se esté utilizando, incluso los productos de dosis menor. De hecho, en un estudio minucioso, la metrorragia intermenstrual no indicó reducciones en la concentración sanguínea de estrógeno y gestágenos en los anticonceptivos⁶⁴.

La metrorragia intermenstrual más frecuente tiene lugar los primeros meses de uso mientras el endometrio se adapta a la influencia farmacológica del anticonceptivo oral. La incidencia es mayor durante los primeros 3 meses, entre el 10 % y el 30 % el primer mes hasta menos del 10 % el tercero. No obstante, las diferencias entre las diversas formulaciones de 21 días que contienen 20 µg de etinilestradiol apenas tienen significación clínica. Por esta razón, el nuevo método evolucionó, aumentando el número de días con un tratamiento farmacológico activo a 24.

Los folículos ováricos empiezan a crecer durante el intervalo de 7 días sin píldoras de las pautas de administración tradicionales de los anticonceptivos orales porque la concentración de FSH empieza a aumentar al cabo de 4 días sin píldoras⁶⁵. Estos folículos pueden alcanzar un tamaño impresionante; los folículos ováricos de más de 10 mm de diámetro tienen potencial para seguir creciendo como folículo dominante⁶⁶. La transformación satisfactoria a un folículo dominante marca la «selección» de un folículo destinado a ovular, el proceso a través del cual, con raras excepciones, sólo progresa un folículo^{67,68}. No obstante, los folículos que alcanzan un tamaño consistente con folículos dominantes, incluso folículos preovulatorios, no garantizan ovulación en las mujeres que toman anticonceptivos orales de forma obediente. Algunos dejan de crecer, mientras que otros siguen creciendo pero no ovulan, seguramente a causa de la inhibición de la fuente de LH⁶⁹⁻⁷¹. Sin embargo, las pruebas indican que pueden emerger folículos dominantes, secretar concentraciones preovulatorias de estradiol y ovular, y en este caso, la eficacia anticonceptiva requiere las otras acciones progestágenas^{58,71,72}.

Estudios clínicos con pautas de administración prolongadas

El principal estudio clínico con Loestrin 24 Fe fue un estudio activo controlado, de 6 meses de duración, abierto y aleatorizado que se llevó a cabo en 32 centros de Estados Unidos⁷³. Se asignó aleatoriamente 938 pacientes para tomar un producto de 24 días o una formulación de 21 días (1 mg de acetato de noretindrona/20 µg de etinilestradiol) en una proporción 4:1, que produjo 705 mujeres en el grupo tratado y 181 en el grupo comparativo disponible para el análisis. Un punto fuerte de este estudio fue que comparaba el producto de 24 días con una formulación idéntica de 21 días. No se impulsó el estudio para determinar una diferencia significativa de la eficacia comparando ambos productos. El índice Pearl para el programa de 24 días fue de 1,82 (1,78 para las mujeres de 35 años y más jóvenes). El índice de embarazo acumulado durante 6 meses fue del 0,9 %. Estas cifras son características de todos los anticonceptivos orales.

El número de días con metrorragia o manchado intermenstruales fue comparable en ambos grupos, pero en el grupo de 24 días se demostró una reducción estable del número de días con metrorragia/manchado intermenstrual, de modo que en el ciclo 6 la cifra media de días de sangrado fue significativamente inferior en el grupo de 24 días (0,95 frente a 1,63). Entre las mujeres del grupo de 24 días, las que habían cambiado desde tomar otro anticonceptivo oral presentaron un número medio inferior de días de sangrado comparado con las que tomaban anticonceptivos por primera vez, lo que probablemente refleja la inhibición del crecimiento endometrial por la toma anterior de anticonceptivos. En cada ciclo del producto de 24 días se observaba una menor duración de la metrorragia de privación (hormonal) (hemorragia que empieza después del último día de toma de fármaco activo), adquiriéndose significación clínica en el segundo ciclo. Al combinar metrorragia intermenstrual y metrorragia de privación (hormonal), el número total de días a lo largo de los 6 ciclos de tratamiento con sangrado fue significativamente inferior en el grupo de 24 días: 18,6 para el programa de 24 días comparado con 23,2 para la pauta de administración de 21 días.

Una preocupación razonable al ampliar el número de días de tratamiento activo es el aumento resultante de la exposición total a las hormonas. No obstante, las dosis acumuladas a lo largo de los 6 ciclos no eran notablemente distintas. El programa de 24 días sumaba un total de 144 mg de acetato de noretindrona y 2,88 mg de etinilestradiol, comparado con 126 mg de acetato de noretindrona y 2,52 mg de etinilestradiol en el grupo de 21 días. No había diferencias demostrables en los efectos adversos. Se ha comparado un producto de 21 días con un programa ampliado de 23 días, utilizando 75 µg de gestodeno/20 µg de etinilestradiol⁷⁴⁻⁷⁶. La pauta de administración de 23 días produjo una mayor inhibición de la actividad ovárica determinada por concentraciones inferiores de estradiol y por menor actividad folicular cuantificada mediante ecografía; no obstante, la incidencia de días de sangrado y manchado fue similar en ambos grupos de

tratamiento. La pauta de administración de 23 días se relacionó con períodos de metrorragia de privación (hormonal) más cortos comparado con el programa de 21 días.

La actividad ovárica se comparó en un grupo de mujeres que tomaron 60 µg de gestodeno/15 µg de etinilestradiol durante 24 días, comparado con un grupo que tomó el mismo producto en una pauta de administración estándar de 21 días⁷⁷. Las mujeres que siguieron la pauta de 21 días experimentaron mayor actividad folicular con folículos más grandes y mayor concentración de estradiol. La metrorragia intermenstrual predominó en el programa de 24 días; no obstante, el número de ciclos terapéuticos en este estudio a pequeña escala no era lo suficientemente elevado como para evaluar el control de las hemorragias. En un estudio a mayor escala en el que se comparaban una pauta de 24 días de 60 µg de gestodeno/15 µg de etinilestradiol con una pauta de 21 días con 150 µg de desogestrel/20 µg de etinilestradiol, se informó de una mayor incidencia de metrorragia intermenstrual con la pauta de 24 días; sin embargo, la longitud del período de sangrado fue inferior y la intensidad también⁷⁸. Se ha observado que la incidencia global a lo largo de 1 año de la metrorragia intermenstrual con esta pauta de 24 días, 15 µg etinilestradiol, era del 19,3 %⁷⁹.

En un estudio más reducido con sólo 3 ciclos de tratamiento, se comparó el producto de 24 días, 3 mg drospirenona/20 µg etinilestradiol, con una pauta de 21 días de la misma formulación⁸⁰. El programa de 24 días se relacionó con mayor supresión folicular y sólo una ovulación en el ciclo 3, comparado con 4 ovulaciones en la pauta de 21 días cuando los 3 comprimidos iniciales del tercer mes fueron sustituidos por placebo. Un estudio llevado a cabo con 12 mujeres que utilizaban esta formulación durante 23 o 24 días documentó una mayor inhibición de FSH, LH, inhibina B y estradiol durante el intervalo sin píldoras cuando se comparó con mujeres que utilizaban el mismo producto durante 21 días⁶⁵.

Recomendación clínica

La pauta de 24 días de anticonceptivos orales de baja dosis consigue sus objetivos. Tanto el sangrado como la actividad ovárica son inferiores. De hecho, ambas están relacionadas. ***La menor actividad folicular ovárica es responsable de menos fluctuación en la concentración endógena de estrógenos, lo que da lugar a un endometrio más quiescente y estable.*** Las pautas de administración prolongadas (y una administración continua) comparado con una pauta de 21 días están relacionadas con una reducción del malestar, las cefaleas y la inflamación menstruales⁸¹⁻⁸³.

Otra ventaja clínica de la pauta de 24 días es una reducción del riesgo de actividad folicular «descontrolada» si una paciente inicia sin darse cuenta un envase nuevo 1 o 2 días después. Los estudios aleatorizados que ampliaron el intervalo sin píldoras en 2 o 3 días observaron que las mujeres que tomaban 20 µg de una formulación de etinilestradiol presentaban un mayor aumento de la actividad folicular, comparado con las mujeres que tomaban 35 µg de un producto de etinilestradiol^{84, 85}. La actividad folicular ovárica es mayor con productos que contienen 20 µg de etinilestradiol, y el tamaño folicular máximo alcanzado es mayor. En un estudio, una mayor proporción de mujeres que utilizaban 20 µg de producto, un 30 %, consiguieron diámetros foliculares de 15 mm o superiores, comparado con una formulación de 35 µg cuando se prolonga el intervalo sin píldoras de 7 a 9 días⁸⁵. Una vez que los folículos alcanzan un diámetro de más de 10 mm, un mayor porcentaje ovula en presencia de un tratamiento con anticonceptivos orales⁸⁶. Las formulaciones de dosis inferiores producen menor supresión de la secreción de gonadotropinas, lo que se documenta en estos estudios por una mayor concentración sanguínea de FSH, LH y estradiol entre las usuarias de un producto con 20 µg de etinilestradiol. El producto de 24 días no sólo permite un período de gracia de uno o 2 días, sino que el hecho de prolongar la exposición hormonal inhibe en mayor grado la actividad gonadotrópica y folicular. Así, incluso en pacientes con un buen cumplimiento terapéutico, una mayor reducción de la actividad folicular puede reducir la posibilidad de ovulaciones hormonales y fracaso anticonceptivo. Esto sería difícil y caro de documentar porque se requeriría un estudio clínico con un número muy elevado de pacientes.

Hay una pauta de administración disponible en un envase que contiene el número de píldoras necesarias para 84 días de la administración diaria, una reducción de la frecuencia menstrual de 4 anuales⁸⁷. Este método incluye Seasonale (20 µg de etinilestradiol y 100 µg de levonorgestrel), con 7 píldoras placebo después de las 84 píldoras activas, y Seasonique, con 7 píldoras de 10 µg de etinilestradiol después de 84 píldoras activas. La combinación con 7 días de estrógeno fue una respuesta al descubrimiento de que 84 días con píldoras activas se siguen rápidamente de un aumento de la FSH con estimulación del crecimiento folicular⁸⁸. El índice ligeramente mayor de metrorragia intermenstrual en esta pauta de administración mejora con el tiempo, pero en general el sangrado es menor con Seasonique a causa de la mejor inhibición de FSH al final del período de 84 días con una combinación de estrógeno y gestágenos^{89, 90}.

Se ha demostrado que la anticoncepción esteroidea con las bajas dosis utilizadas actualmente es muy segura para mujeres sanas. Los intentos por mejorar la anticoncepción esteroidea se centran ahora en aumentar al máximo el cumplimiento del tratamiento y minimizar los embarazos debidos a fracaso de la anticoncepción. La pauta de 24 días ofrece tanto a médicos como a pacientes la importante ventaja de reducir el sangrado y la posible ventaja de una mayor eficacia a causa del mejor cumplimiento, así como una reducción de la actividad ovárica.

Administración continua

Cada vez son más las mujeres que coinciden en la idea de que menos períodos menstruales son un alivio bienvenido de la hemorragia y los síntomas menstruales. Durante años, los médicos han prescrito de manera ilimitada anticonceptivos orales diarios para tratar enfermedades como la endometriosis, los trastornos hemorrágicos, las convulsiones menstruales y las migrañas menstruales, incluso para evitar el sangrado en deportistas y personas muy ocupadas. Muchas mujeres no necesitan la experiencia periódica de un sangrado vaginal para estar seguras de que no están embarazadas. Y está claro que la sociedad moderna hace tiempo que ha superado la idea de que el sangrado menstrual es un fenómeno de limpieza, una desintoxicación. No es necesario para las mujeres que toman anticonceptivos orales experimentar ninguna hemorragia de privación (hormonal). Sangrado mensual, sangrado periódico o ausencia de sangrado es una elección de cada mujer. Cualquier combinación de anticonceptivo oral puede utilizarse en una pauta diaria; incluso las formulaciones con las menores dosis de estrógeno proporcionan un sangrado excelente y un patrón de efectos secundarios en una pauta continua^{82,91-93}.

Los anticonceptivos orales con las menores dosis de estrógeno deben utilizarse en mujeres con sobrepeso y en mujeres de edad, pero los métodos que sólo recurren a gestágenos son una elección incluso mejor.

Eliminar el intervalo sin píldora también reduce síntomas asociados a la menstruación, como cefaleas, dismenorrea y meteorismo⁹⁴⁻⁹⁶. Al igual que con la pauta de administración prolongada, la administración continua proporciona mayor inhibición ovárica, reduciendo el potencial de ovulaciones intermenstruales y descontroladas⁹⁷. Otra ventaja de la administración continua es la simplificación del programa de toma de píldoras con la posibilidad de que el cumplimiento sea mejor y la incidencia de fracaso menor. La administración continua también puede conseguirse con el anillo vaginal anticonceptivo y con el parche anticonceptivo. Volver a ovular y quedar embarazada es algo que no se demora tras la interrupción de una administración continua^{97,98}.

Productos genéricos

Los productos genéricos son fármacos terapéuticamente equivalentes que contienen la misma cantidad de productos activos en la misma concentración y en la misma forma farmacéutica. Estos productos son más baratos y los comercializan las compañías farmacéuticas una vez expirada la patente del fármaco original. Los anticonceptivos orales genéricos sólo necesitan pasar las pruebas de bioequivalencia; no se les exigen estudios de eficacia, de efectos adversos ni de seguridad. Para pasar la prueba de bioequivalencia se requiere la demostración en un pequeño número de pacientes de que la absorción, las concentraciones y las curvas temporales son semejantes a las del fármaco de referencia. El producto genérico recibirá la autorización si las pruebas de bioequivalencia se sitúan entre el 80 % y el 125 % de los valores del fármaco de referencia (diferencias no inferiores al 20 % ni superiores al 25 %). Los productos autorizados y patentados no deben variar más de $\pm 10\%$; por tanto, un anticonceptivo oral genérico podría contener sólo el 70 % de la dosis habitual. En los anticonceptivos con la menor dosis, esto podría afectar a la eficacia. No obstante, hay que señalar que no existen pruebas ni indicios anecdóticos de que los anticonceptivos orales genéricos tengan menos eficacia o causen más efectos adversos, como metrorragia intermenstrual. Debe advertirse a las pacientes de que los productos genéricos tienen forma, envasado y color distintos.

Anticoncepción esteroidea para usos no indicados

La anticoncepción esteroidea se utiliza a menudo para propósitos no anticonceptivos. La lista es larga: en el tratamiento del acné, la dismenorrea, el sangrado vaginal elevado o irregular, en las reglas asociadas a cambios de humor, en el síndrome de poliquistosis ovárica y en la endometriosis. Durante la mayor parte de la historia de 50 años de los anticonceptivos orales, todos ellos han tenido aplicaciones «de indicación no aprobada», pero recientemente los laboratorios farmacéuticos han realizado estudios para obtener «indicaciones» aprobadas para utilizar en la recomendación dirigida tanto a los médicos como a las consumidoras. Para adquirir tal indicación, el laboratorio simplemente tiene que demostrar que su formulación es mejor que un placebo en, por ejemplo, la mejora del acné o el alivio de los síntomas del trastorno disfórico premenstrual. Puesto que estos estudios normalmente comparan un producto con un placebo o con otra formulación anticonceptiva, los estudios no revelan si el producto que recibe la aprobación para una «indicación» es realmente mejor que otros. Los precios y los formularios limitan el acceso de las pacientes a toda una variedad de anticonceptivos orales⁹⁹; en consecuencia, los médicos tienen que basarse en sus propios criterios comparando observaciones de estudios no relacionados y su experiencia para decidir qué píldora utilizar para un propósito específico en una paciente en concreto. En la mayoría de los casos, es poco probable que haya diferencias importantes entre productos similares.

Potencia

Durante muchos años, los médicos, los científicos, los redactores médicos e incluso la industria farmacéutica han tratado de asignar valores de potencia a los diversos componentes progestágenos de los anticonceptivos orales. Sin embargo, ha sido difícil obtener una evaluación precisa por múltiples razones. Los progestágenos actúan en numerosos órganos efectores (p. ej., el útero, las glándulas mamarias y el hígado), y la potencia varía según el órgano y el criterio de evaluación que se estudie. En el pasado, se utilizaron análisis con animales para determinar la potencia progestágena, como la prueba de Clauberg (cambio endometrial en la coneja) y el análisis de la porción ventral de la próstata en la rata. A pesar de que en aquel entonces se consideraba que eran métodos aceptables, el mayor

conocimiento de la acción hormonal y del metabolismo esteroideos y el reconocimiento de que las respuestas animales y humanas son distintas ha aumentado la confianza en los datos obtenidos en estudios con seres humanos.

Históricamente, esto ha provocado confusión, ya que tanto las publicaciones científicas como los expertos utilizaban un escalafón de potencia para ofrecer asesoramiento clínico. No hay ninguna necesidad de tal confusión. La potencia progestágena de un anticonceptivo oral ha dejado de ser una consideración a la hora de prescribir la píldora, ya que la potencia de los diversos progestágenos se tiene en cuenta mediante ajustes apropiados de la dosis. En otras palabras, el efecto biológico (en este caso, el efecto clínico) de los diversos componentes progestágenos en los actuales anticonceptivos orales en dosis bajas es aproximadamente igual. La potencia de un fármaco no determina su eficacia ni su seguridad, sólo la cantidad requerida para obtener un efecto.

El asesoramiento clínico basado en una clasificación de la potencia es un ejercicio artificial que no ha resistido la prueba del tiempo. No existen indicios clínicos de que un progestágeno concreto sea mejor o peor en lo que respecta a efectos adversos o respuestas clínicas concretos. Por lo tanto, los anticonceptivos orales han de juzgarse por sus características clínicas: eficacia, efectos adversos, riesgos y efectos beneficiosos. El progreso alcanzado en la disminución de las dosis de esteroides en los anticonceptivos orales ha dado como resultado productos con pocas diferencias importantes.

Volver al principio

Mecanismo de acción

La píldora mixta o combinada, compuesta de estrógeno y gestágenos, evita la ovulación al inhibir la secreción de gonadotropinas merced a un efecto sobre los centros hipofisarios e hipotalámicos. El progestágeno de la píldora inhibe primordialmente la secreción de hormona luteinizante (lutropina, LH) y, por tanto, impide la ovulación, mientras que los estrógenos inhiben la secreción de la hormona foliculoestimulante (folitropina, FSH) y, en consecuencia, impiden la aparición de un folículo dominante. Por ello, el componente estrogénico contribuye de forma significativa a la eficacia anticonceptiva. Sin embargo, incluso si el crecimiento y el desarrollo foliculares no estuviesen suficientemente inhibidos, el componente progestágeno impediría el pico de LH necesario para la ovulación.

Los estrógenos de la píldora cumplen otros dos objetivos. Proporcionan estabilidad al endometrio con el fin de reducir al mínimo la menstruación irregular y la hemorragia intermenstrual, y su presencia es necesaria para potenciar la acción de los progestágenos. Esta última función de los estrógenos ha permitido la reducción de la dosis de progestágeno en la píldora. El mecanismo de tal acción es probablemente el efecto estrogénico de aumentar la concentración de receptores progestágenos intracelulares. Por tanto, es necesaria una concentración farmacológica mínima de estrógenos para mantener la eficacia de la píldora combinada.

Como el efecto de un progestágeno siempre prevalece sobre el de los estrógenos (salvo que la dosis de éstos se incremente muchísimas veces), el endometrio, el moco cervical y quizá la función tubárica reflejan la estimulación progestágena. El progestágeno de la píldora combinada da lugar a un endometrio que no es receptivo a la implantación del óvulo, un lecho decidualizado con glándulas exhaustas y atróficas. El moco cervical se vuelve espeso e impermeable al transporte de espermatozoides. Es posible que las influencias del progestágeno sobre la secreción y el peristaltismo dentro de las trompas de Falopio ejerzan efectos anticonceptivos adicionales. Incluso si hay alguna actividad ovárica folicular (en especial con los productos de menor dosis), tales acciones ayudan a asegurar una buena eficacia anticonceptiva¹⁰⁰.

Volver al principio

Eficacia

En vista de las múltiples acciones de los anticonceptivos orales, resulta difícil entender de qué manera la omisión de una píldora o dos puede originar un embarazo. De hecho, una revisión metódica de los fracasos indica que los embarazos suelen ocurrir porque el inicio del ciclo siguiente se retrasa, lo cual provoca la pérdida de la inhibición ovárica. Es fundamental atenerse de manera estricta a los 7 días sin comprimido para poder obtener una anticoncepción fiable y eficaz. Por ello, el envase con comprimidos para 28 días, en el que 7 de ellos no contienen esteroides, es de gran utilidad para asegurar el cumplimiento del programa necesario. Incluso mejor, el uso de pautas de administración prolongadas o la administración continua ofrecen la posibilidad de reducir al mínimo, si no eliminar, los fracasos de la píldora.

Porcentaje (%) de mujeres con embarazo

<i>Método</i>	<i>El menor esperado</i>	<i>Típico</i>
Ningún método	85	85
Píldora mixta	0,3	8,7
Sólo progestágeno	0,5	3,0
DIU		
DIU con levonorgestrel	0,1	0,1
T 380A de cobre	0,6	1,0
Implante	0,05	1,0
Inyectable		
3 meses	0,3	0,3
1 mes	0,05	3,0
Parche	0,3	8,0
Anillo vaginal	0,3	8,0
Esterilización femenina	0,5	0,7
Esterilización masculina	0,1	0,2
Espermicidas	18,0	29,0
Abstinencia periódica		25,3
Calendario	9,0	
Método de la ovulación	3,0	
Sintotérmico	2,0	

Posterior a la ovulación	1,0	
Coito interrumpido (retirada o «marcha atrás»)	4,0	18,4
Capuchón cervical		
Mujeres con partos previos	26,0	32,0
Mujeres nulíparas	9,0	16,0
Esponja		
Mujeres con partos previos	20,0	32,0
Mujeres nulíparas	9,0	16,0
Diafragma y espermicidas	6,0	16,0
Preservativo		
Masculino	2,0	17,4
Femenino	5,0	27,0

Los problemas más prevalentes que se pueden identificar como asociados a fracasos evidentes de la anticoncepción oral son los vómitos y la diarrea^{101, 102}. ***Incluso si no se han olvidado comprimidos, debe inculcarse a las pacientes que usen un método de reserva durante al menos 7 días después de un episodio de gastroenteritis. Una alternativa consiste en introducir el comprimido en la vagina durante la enfermedad (se comenta más adelante).***

La eficacia anticonceptiva de los nuevos anticonceptivos orales con gestágenos, de las formulaciones multifásicas y de los productos con las dosis más bajas de estrógenos es inequívocamente semejante a la de las antiguas píldoras anticonceptivas en dosis bajas (menos de 50 µg de estrógenos) y en combinación monofásica con dosis más elevadas¹⁰⁰.

Volver al principio

Efectos metabólicos de la anticoncepción oral

Enfermedad cardiovascular

Sistema de coagulación

La trombosis puede dividirse en dos categorías principales, la tromboembolia venosa y la trombosis arterial. La primera comprende la trombosis venosa y la embolia pulmonar y la segunda el infarto agudo de miocardio y el ictus.

El objetivo del mecanismo de la coagulación consiste en producir trombina, que convierte el fibrinógeno en un coágulo de fibrina. El

factor Xa genera la trombina a partir de la protrombina en presencia de factor V, calcio y fosfolípidos. Los factores dependientes de la vitamina K son los factores VII, IX y X, así como la protrombina. La antitrombina III es uno de los anticoagulantes naturales del organismo, un inhibidor irreversible de la trombina y de los factores IXa, Xa y XIa. Las proteínas C y S son otros dos inhibidores principales de la coagulación y también dependen de la vitamina K. La proteína C y su facilitador, la proteína S, inhiben la coagulación en la etapa de los factores V y VIII. Las células endoteliales producen el activador del plasminógeno tisular (tPA) y lo liberan cuando se forma un coágulo. Tanto el tPA como el plasminógeno se unen al coágulo de fibrina. El tPA convierte el plasminógeno en plasmina, lo que provoca la lisis del coágulo mediante degradación de la fibrina. Las carencias de antitrombina III, de proteína C y de proteína S se heredan de forma autosómica dominante y provocan entre el 10 % y el 15 % de las trombosis familiares. Las causas hereditarias más habituales de tromboembolia venosa son la mutación del factor V de Leiden, seguida a distancia por una mutación del gen de la protrombina¹⁰⁶.

Factores de la coagulación:

Factores que favorecen la coagulación cuando están aumentados:

Fibrinógeno.

Factores VII, VIII, X.

Factores que favorecen la coagulación cuando están disminuidos:

Antitrombina III .

Proteína C.

Proteína S.

Factores de la fibrinólisis:

Factores que favorecen la coagulación cuando están aumentados:

Inhibidor del activador del plasminógeno de tipo 1 (PAI-1).

Factores que favorecen la coagulación cuando están disminuidos:

Antiplasmina.

Se ha identificado una resistencia hereditaria a la proteína C activada como base de un 50 % de los casos de trombosis venosa familiar, debida en casi todos los casos a una alteración génica conocida como mutación del factor V de Leiden^{107, 108}. Esta mutación se descubre en un 30 % de las personas que sufren tromboembolia venosa¹⁰⁹. La proteína C activada inhibe la coagulación al degradar los factores V y VIII. Uno de los tres sitios de escisión en el factor V es precisamente el lugar de una mutación conocida como mutación del factor V de Leiden, que reemplaza la arginina por glutamina en dicho lugar (la guanina por adenina en el nucleótido 1691 en el gen)¹⁰⁹. Esta mutación determina que el factor V sea resistente a la degradación y a la activación en la fibrinólisis. La cascada completa de la coagulación se vuelve entonces resistente a las acciones del sistema de la proteína C.

Las personas heterocigotas para la mutación del factor V de Leiden tienen un riesgo ocho veces mayor de trombosis venosa, y las homocigotas, un riesgo 80 veces mayor; dicho riesgo aumenta con el uso de anticonceptivos orales. La prevalencia más elevada del factor V de Leiden (3-4 % de la población general) se observa en los europeos, y su presencia en poblaciones de ascendencia no europea es muy rara, lo que quizá explique la escasa frecuencia de enfermedad tromboembólica en África, Asia y entre los indígenas norteamericanos¹¹⁰. Se cree que la mutación surgió en un antepasado único hace 21 000-34 000 años¹¹¹. Se ha señalado que fue una adaptación útil en los heterocigotos como respuesta a hemorragias potencialmente mortales, como las acaecidas durante el parto.

El segundo trastorno hereditario más frecuente después de la mutación del factor V de Leiden es una mutación, un cambio de guanina por adenina, en el gen que codifica la protrombina^{106, 112}. La prevalencia de esta anomalía en la población de raza blanca es del 0,7 % al 4 %¹¹³. Se ha comunicado que el uso de anticonceptivos orales aumenta considerablemente el riesgo de trombosis venosa en portadoras de la mutación de la protrombina¹¹⁴. Es posible que contribuyan otros trastornos no identificados, ya que se ha señalado un aumento del riesgo de trombosis venosa con el uso de anticonceptivos orales en mujeres con concentraciones elevadas de protrombina a pesar de la ausencia de mutación del gen de la protrombina¹¹⁵.

La administración de cantidades farmacológicas de estrógenos, tal como sucede en los anticonceptivos orales en dosis altas, aumenta la producción de factores de la coagulación, como el factor V, el VIII, el X y el fibrinógeno¹¹⁶. El componente progestágeno también influye en las respuestas de factores de la coagulación¹¹⁷. En algunos estudios del sistema de la coagulación sanguínea se ha concluido que tanto los anticonceptivos monofásicos como los multifásicos que contienen dosis bajas no ejercen un efecto clínico significativo en el sistema de la coagulación. Los ligeros aumentos de la formación de trombina se ven contrarrestados por la mayor actividad fibrinolítica^{118, 119}. Otros estudios de formulaciones que contienen 30 µg y 35 µg de etinilestradiol indican un aumento de los factores de la coagulación asociado a un incremento de la actividad plaquetaria¹²⁰. No obstante, todos estos cambios son básicamente normales y se desconoce su significación clínica¹¹⁷.

El tabaquismo produce un cambio hacia la hipercoagulabilidad¹²¹. Se ha comunicado que una formulación de 20 µg de estrógenos no ejerce efecto alguno sobre los parámetros de la coagulación, incluso en las fumadoras^{121, 122}. En un estudio que comparó un producto de 20 µg con otro de 30 µg se observaron similares actividades procoagulante y fibrinolítica, si bien hubo una tendencia al aumento de la actividad fibrinolítica con la dosis menor¹²³. Estos resultados contradictorios indican que es esencial que las decisiones clínicas se basen en los estudios epidemiológicos de los acontecimientos clínicos.

No existen indicios de un aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular entre las antiguas usuarias de anticonceptivos orales¹²⁴⁻¹²⁶. En el Nurses' Health Study, el Royal College of General Practitioners' Study y el Oxford Family Planning Association Study, el uso anterior prolongado de anticonceptivos orales no se asoció a un aumento de la mortalidad general¹²⁷⁻¹²⁹.

Parte de las reticencias ante un posible efecto persistente del uso de anticonceptivos orales se basaban en un supuesto efecto adverso sobre el proceso de aterosclerosis, que se añadiría al efecto del envejecimiento y, por tanto, se manifestaría en etapas posteriores de la vida. En lugar de ello, los resultados han corroborado la hipótesis de que la enfermedad cardiovascular debida a anticonceptivos orales es secundaria a efectos agudos, en concreto la trombosis inducida por estrógenos, un acontecimiento relacionado con la dosis.

Tromboembolia venosa

Las antiguas evaluaciones epidemiológicas de los anticonceptivos orales y la enfermedad vascular indicaban que la trombosis venosa era un efecto de los estrógenos, limitado a las usuarias en aquel momento, con desaparición del riesgo 3 meses después de su interrupción^{130, 131}. Se pensaba que la enfermedad tromboembólica era una consecuencia de la administración farmacológica de estrógenos, y que el grado de riesgo estaba relacionado con la dosis estrogénica¹³²⁻¹³⁴. Se documentó que el tabaquismo aumentaba aun más el riesgo de trombosis arterial¹³⁵⁻¹³⁷, pero sin efecto alguno sobre el riesgo de tromboembolia venosa^{138, 139}.

¿Sigue habiendo riesgo de tromboembolia venosa con las actuales formulaciones de anticonceptivos orales en dosis bajas (inferiores a 50 µg de etinilestradiol)? En los primeros años de la anticoncepción oral, los productos disponibles, que contenían 80 µg y 100 µg de etinilestradiol (una dosis extremadamente elevada), multiplicaban por 6 el riesgo de trombosis venosa¹⁴⁰. Debido al incremento del riesgo de trombosis venosa, infarto de miocardio e ictus, las formulaciones con dosis más bajas (menos de 50 µg de estrógenos) dominaron el mercado y los médicos se volvieron más cuidadosos en la selección de sus pacientes y en la prescripción de la anticoncepción oral. Por lo tanto, actuaron dos fuerzas al unísono para conferir mayor seguridad a las mujeres que tomaban anticonceptivos orales: 1) el uso de formulaciones con dosis más bajas y 2) la evitación de la anticoncepción oral en las pacientes de alto riesgo. Debido a estas dos tendencias, el estudio Puget Sound en Estados Unidos documentó una reducción de dos veces el riesgo de trombosis venosa¹⁴¹. Los nuevos estudios también reflejan la importancia de estas dos tendencias, si bien siguen indicando un aumento del riesgo.

El Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception de la Organización Mundial de la salud (OMS) fue un estudio hospitalario de casos y controles en pacientes de 21 centros de 17 países de África, Asia, Europa y Latinoamérica¹⁴². Como parte de este estudio, se comparó el riesgo de tromboembolia venosa *idiopática* asociada a una formulación que contenía 30 µg de etinilestradiol y levonorgestrel (en dosis que oscilaban entre 125 µg y 250 µg) con el riesgo con preparados que contenían 20 µg o 30 µg de etinilestradiol y desogestrel o bien gestodeno (datos de 10 centros en 9 países)¹⁴³. Las que usaban las formulaciones con levonorgestrel experimentaron un aumento de la razón de posibilidades de 3,5, en comparación con las que no las usaban. Las mujeres que tomaban un producto con desogestrel presentaron un aumento del riesgo de 9,1, en comparación con las que no lo tomaban, y con gestodeno la razón de posibilidades fue también de 9,1. Por tanto, el aumento del riesgo con desogestrel y gestodeno fue 2,6 veces el de levonorgestrel cuando se ajustó respecto al peso y a la talla corporales.

En el Transnational Study on Oral Contraceptives and the Health of Young Women se analizaron 471 casos de trombosis venosa

profunda o tromboembolia venosa procedentes del Reino Unido y Alemania¹⁴⁴. Se definió a los anticonceptivos orales de segunda generación como productos que contienen 35 µg o menos de etinilestradiol y un progestágeno distinto de desogestrel o gestodeno. En la comparación de las usuarias de productos de segunda generación con las que no los tomaban, la razón de posibilidades fue de 3,2. En la comparación de las usuarias de productos con desogestrel y gestodeno con las que no tomaban anticonceptivos orales de segunda generación, el riesgo de tromboembolia venosa fue 1,5 veces superior.

Un tercer estudio importante se llevó a cabo en la Universidad de Boston, pero los datos se obtuvieron de la General Practice Research Database, que es un sistema informatizado de los médicos generales del Reino Unido¹⁴⁵. Con el uso de esta cohorte, se calculó el índice de mortalidad por embolia pulmonar, ictus e infarto de miocardio en las que usaban levonorgestrel, desogestrel y anticonceptivos orales con dosis bajas de gestodeno. Durante 3 años, se registró un total de 15 muertes cardiovasculares idiopáticas imprevistas en mujeres que tomaban estos productos, lo cual supone un *cambio no significativo*, y no hubo ninguna diferencia en el riesgo al comparar desogestrel y gestodeno con levonorgestrel. Los cálculos del riesgo de tromboembolia venosa (ajustados respecto al tabaquismo y al tamaño corporal) fueron alrededor de dos veces superiores con desogestrel y gestodeno que con levonorgestrel. En un análisis actualizado de este mismo grupo y base de datos, los resultados no variaron, excepto que se observó que el tabaquismo es un factor de riesgo de tromboembolia venosa¹⁴⁶. En un estudio de casos y controles realizado en Estados Unidos se concluyó que los anticonceptivos orales que contenían norgestimato y levonorgestrel tenían un riesgo parecido de causar tromboembolia venosa, pero se observaba un aumento menor del riesgo asociado al desogestrel¹⁴⁷.

En el Leiden Thrombophilia Study, realizado en los Países Bajos, se obtuvieron resultados similares cuando las mujeres con trombosis venosa profunda fueron objeto de un nuevo análisis con respecto al uso de anticonceptivos orales¹⁴⁸. Tal como se esperaba, el riesgo de trombosis venosa profunda fue muy superior en las mujeres que eran portadoras de la mutación del factor V de Leiden y en las que tenían antecedentes familiares de trombosis.

En Dinamarca, Lidegaard y cols. realizaron un estudio hospitalario de casos y controles con mujeres con un diagnóstico confirmado de tromboembolia venosa en 1994 y 1995 (en Dinamarca, todas las mujeres con dicho diagnóstico son hospitalizadas y, por tanto, muy pocas se quedaron sin contabilizar, si es que hubo alguna)¹⁴⁹. Se observó una duplicación del riesgo de tromboembolia venosa en las mujeres que tomaban anticonceptivos orales, con independencia de las dosis de estrógenos, que oscilaban entre 20 µg y 50 µg. El aumento del riesgo se concentró en el primer año de uso. *Dado que había más usuarias a corto plazo de los nuevos progestágenos y más usuarias a largo plazo de los progestágenos antiguos, el ajuste respecto a la duración del uso no produjo diferencias significativas entre los distintos tipos de progestágenos*. Los factores asociados a un aumento del riesgo de tromboembolia fueron los trastornos de la coagulación, la hipertensión tratada durante el embarazo, los antecedentes familiares de tromboembolia venosa y el aumento del índice de masa corporal (IMC). Hay que señalar que los factores y enfermedades no asociados a un incremento del riesgo de tromboembolia venosa eran el tabaquismo, la migraña, la diabetes, la hiperlipidemia, el número de partos o la edad en el primer parto. Este estudio carecía de potencia estadística para establecer la ausencia o la presencia de una relación entre dosis y respuesta en la comparación de la dosis de 20 µg de estrógenos con otras dosis; sin embargo, una actualización de 5 años aportó información de gran utilidad¹⁵⁰:

- El riesgo de trombosis venosa asociado al empleo actual de anticonceptivos orales disminuía conforme se prolongaba el uso.
- El riesgo era algo mayor con desogestrel o gestodeno.
- El hecho de fumar más de 10 cigarrillos al día aumentaba el riesgo.
- Los anticonceptivos orales con 20 µg de estrógenos entrañaban menor riesgo que los productos con 30-40 µg.
- Los anticonceptivos que contenían sólo progestágeno no aumentaban el riesgo.

En los estudios de casos y controles que utilizaron casos de tromboembolia venosa obtenidos de las historias clínicas informatizadas de médicos generales en el Reino Unido, se concluyó que el aumento del riesgo asociado a los anticonceptivos orales era el mismo con todos los tipos y que el patrón del riesgo con anticonceptivos orales específicos indicaba factores de confusión debidos a «preferencias en la prescripción» (v. la definición más adelante)^{151, 152}. *En dichos estudios, el emparejamiento de los casos y los controles por año de nacimiento eliminó las diferencias entre distintos tipos de anticonceptivos orales*. Un análisis similar basado en 42 casos de una base de datos alemana tampoco reveló diferencias entre los nuevos y los antiguos anticonceptivos orales a base de progestágenos¹⁵³. Así pues, en ambos estudios, un ajuste más preciso según la edad eliminó un sesgo de confusión. Una evaluación de la incidencia de tromboembolia venosa en el Reino Unido antes y después de la disminución del uso de los progestágenos de tercera generación no detectó efecto alguno en las estadísticas (ni aumento ni disminución)¹⁵⁴.

Un nuevo análisis del Transnational Case-Control Study consideró la duración y las pautas de uso de los anticonceptivos orales^{155, 156}. Este nuevo análisis se centró en las nuevas usuarias de anticonceptivos orales de segunda y tercera generación. *Los análisis estadísticos con un ajuste respecto a la duración de uso en 105 casos de mujeres que los utilizaban por primera vez no revelaron diferencias entre los productos de segunda y tercera generación. De manera similar, un nuevo análisis de la U.K. General Practice Database no demostró diferencias entre diferentes formulaciones de anticonceptivos orales*¹⁵⁷.

Un estudio de casos y controles en Alemania evaluó los resultados cuando los casos se limitaban a pacientes hospitalizadas, comparando los resultados cuando se consideraban todos los casos, tanto hospitalarios como ambulatorios¹⁵⁸. La conclusión indicó que los estudios basados en casos hospitalarios sobrevaloraban el riesgo de tromboembolia venosa y que no había diferencias en la comparación de los progestágenos cuando se incluían todos los casos.

Las mujeres interrumpen la toma de anticonceptivos orales por una variedad de razones y, a menudo, los médicos les cambian el anticonceptivo que tomaban por productos que creen que son «más seguros», práctica que recibe el nombre de «prescripción preferente»¹⁵⁹⁻¹⁶¹. Las personas a quienes les va bien con un producto suelen continuar con él. Por ello, en cualquier momento, las mujeres tratadas con los antiguos productos estarán relativamente sanas y sin efectos adversos («efecto de la usuaria sana»). Esto también se denomina *abandono de las mujeres vulnerables*, porque las personas de mayor riesgo con problemas quedan gradualmente eliminadas del grupo¹⁶². *La comparación de productos antiguos y nuevos, por tanto, puede implicar cohortes dispares de personas.*

Como los productos con desogestrel y gestodeno se comercializaron como menos androgénicos y, por tanto, «mejores» (una pretensión comercial que no se sustentaba en estudios epidemiológicos), los médicos prescribían estos productos a las pacientes de mayor riesgo y a las mujeres de edad avanzada^{159, 160}. Además, en el caso de las pacientes con mayor riesgo de trombosis, los médicos cambiaban los antiguos anticonceptivos orales por las formulaciones nuevas con desogestrel y gestodeno. Es más, estos productos se prescribían más a menudo a mujeres jóvenes que iniciaban la anticoncepción oral por primera vez (estas mujeres no habrán experimentado la prueba del embarazo o el uso previo de anticonceptivos orales como ayuda para identificar a aquellas con predisposición hereditaria a la trombosis venosa). Estas variables pautas de la práctica ejercen diferentes efectos en la vida de un producto, y los ajustes analíticos son extremadamente difíciles.

Los estudios iniciales se caracterizaron por una coincidencia impresionante. Todos indicaban un aumento de los riesgos relativos asociados a desogestrel y gestodeno en comparación con levonorgestrel. No obstante, todos los estudios iniciales, algo similares en cuanto a su diseño, estaban influidos por los mismos sesgos no identificados. *Los errores persistentes producen conclusiones coherentes.*

En el año 2002, en Europa se comunicaron 40 casos de trombosis venosa en usuarias de drospirenona (Yasmin) (dos de los cuales fueron mortales)¹⁶³. El Dutch College of General Practitioners publicó una declaración en la que desaconsejaba a los médicos la prescripción de este producto. No obstante, se trata de una historia similar a la experimentada con los progestágenos de «tercera generación», pues luego se supo que las preferencias en la prescripción y el efecto de la usuaria sana probablemente habían producido un sesgo en los estudios iniciales de casos y controles. En la farmacovigilancia posterior a la comercialización, tras un millón de ciclos de Yasmin, sólo se produjo un caso de trombosis venosa, en comparación con cinco entre las usuarias de otros anticonceptivos orales¹⁶³. En un posterior estudio de control, la incidencia de tromboembolia venosa en nuevas usuarias era comparable al observado con otros anticonceptivos orales de dosis baja¹⁶⁴. El European Active Surveillance Study (EURAS) fue un estudio de cohortes a gran escala en el que participaron *sólo nuevas usuarias* de anticonceptivos orales que contenían una variedad de gestágenos, incluidos drospirenona y levonorgestrel¹⁶⁵. La incidencia de acontecimientos cardiovasculares fue parecida para todos los gestágenos. Un estudio de cohortes realizado en Estados Unidos también centró la atención en nuevas usuarias de anticonceptivos orales, y la tromboembolia se producía con una incidencia parecida comparando pacientes que usaban drospirenona con otros anticonceptivos orales¹⁶⁶.

Los investigadores daneses siguieron su interés por la anticoncepción hormonal y la trombosis venosa, realizando un estudio de cohortes nacional a partir de registros nacionales daneses fiables de acontecimientos trombóticos que tuvieron lugar entre 1995 y 2005¹⁶⁷. Como en el anterior estudio danés de casos y controles¹⁵⁰, el riesgo de trombosis venosa en mujeres que en aquel momento tomaban anticonceptivos orales disminuía con la duración de la toma y con la dosis de estrógeno, y era ligeramente mayor con productos que contenían desogestrel, gestodeno, drospirenona y ciproterona. ¿Eludió este estudio los problemas de la prescripción preferencial y el efecto saludable sobre la usuaria (disminución de efecto en pacientes predispuestas)? La incidencia de acontecimientos trombóticos en el grupo de comparación (usuarias de levonorgestrel) fue inferior a la observada en otros estudios, lo que sugiere que en este grupo se demostró un efecto saludable sobre la usuaria. El estudio no se limitó a nuevas usuarias, requisito para evitar la confusión debida a la disminución del efecto en pacientes propensas. Los autores argumentaron que en Dinamarca, desde 1995, no predominaba la prescripción preferente (pero no ofrecían pruebas de esta controversia), y después argumentaron que el hecho de que el uso de otros

medicamentos fuera similar comparando el levonorgestrel y la drospirenona indicaba un nivel parecido de salud y una ausencia de prescripción preferencial. Este estudio fue incapaz de controlar el IMC o los antecedentes familiares de trombosis, dos marcadores importantes para mujeres con riesgo elevado de sufrir trombosis venosa. La prescripción preferente sigue siendo un posible factor de confusión en el estudio danés; no obstante, el problema de un efecto saludable sobre la usuaria es incluso más probable.

Un estudio de casos y controles de Países Bajos también informó del mayor riesgo de trombosis venosa en las usuarias de desogestrel, gestodeno, drospirenona y ciproterona, comparado con las usuarias de levonorgestrel¹⁶⁸. Los autores corroboraron sus resultados citando observaciones de su propia institución de que en las usuarias de anticonceptivos orales que contienen drospirenona y ciproterona es menor la concentración de proteína S libre y de inhibidor de la vía del factor tisular libre asociada a una mayor resistencia a la proteína C activada comparado con levonorgestrel¹⁶⁹. En este estudio, los riesgos relativos fueron sorprendentemente altos, más altos que en todos los demás informes que hablaban de anticonceptivos orales de dosis baja. De nuevo, el efecto saludable sobre la usuaria era un probable factor de confusión en cuanto a que el estudio no se limitaba a nuevas usuarias. Los autores argumentaron que compensaban la disminución de efecto en pacientes susceptibles analizando sólo a mujeres usuarias en tratamiento reducido. Y aunque la validez de este enfoque puede debatirse, los resultados no indicaban un mayor riesgo significativo con drospirenona y ciproterona, comparado con levonorgestrel, y cualquier conclusión estaba limitada por un número reducido de usuarias a corto plazo. En este estudio, el riesgo asociado con productos que contenían 20 µg de etinilestradiol no aumentó.

Hay en marcha un estudio internacional, el estudio International Active Surveillance con mujeres que toman anticonceptivos orales (INAS-OC), diseñado para registrar episodios cardiovasculares en una cohorte de más de 8 000 usuarias de anticonceptivos orales¹⁷⁰. Se anticipan informes de seguimiento a 2 y 5 años.

El riesgo de trombosis venosa asociado a los anticonceptivos orales de estrógenos y gestágenos aumenta aproximadamente el doble, pero se manifestó principalmente en los primeros años de uso y se concentró en mujeres con sobrepeso^{165, 171, 172}. El riesgo, que aumenta con el incremento del peso corporal y con la edad, está influenciado en gran parte por la dosis de estrógeno, y la diferencia entre productos con gestágenos es pequeña, o real pero no clínicamente significativa, o un reflejo de sesgos y factores de confusión. La influencia del tabaquismo sobre el riesgo de trombosis venosa es menor que sobre el riesgo de trombosis arterial, pero el tabaquismo, sobre todo el tabaquismo intenso, puede actuar de manera sinérgica con los anticonceptivos orales¹⁷³.

El riesgo de tromboembolia venosa en la población general se considera ahora mayor de lo que previamente se había estimado, a causa de la prevalencia de métodos de diagnóstico modernos. Los nuevos estudios también indican que el riesgo asociado a anticonceptivos orales de dosis baja es inferior a lo que anteriormente se había observado y predomina en personas con riesgo elevado (obesidad y trombofilias hereditarias o adquiridas). Los anticonceptivos orales con las dosis menores de estrógenos deben utilizarse en mujeres con sobrepeso o de mayor edad, pero los métodos con sólo gestágenos son incluso una mejor elección.

<i>Población</i>	<i>Riesgo relativo</i>	<i>Incidencia</i>
Mujeres jóvenes-población general	1	5-10/10 000/año
Mujeres embarazadas	12	60-120
Anticonceptivos orales en dosis altas	6-10	30-100
Anticonceptivos orales en dosis bajas	2	10-20
Portadora de la mutación de Leiden	6-8	30-80
Portadora de la mutación de Leiden y anticonceptivos orales	10-15	50-100

Tromboembolia venosa y trombofilias

La resistencia hereditaria a la proteína C activada, una mutación del factor V de Leiden, explicaría una cantidad considerable de los casos de pacientes que sufren trombosis venosas cuando toman anticonceptivos por vía oral.

La mutación del factor V de Leiden es el problema de coagulación hereditario más frecuente, y se transmite de forma autosómica dominante^{107, 174}. Las personas heterocigotas tienen un riesgo entre seis y ocho veces mayor de tromboembolia venosa, y las homocigotas, un riesgo 80 veces superior. Se ha comunicado que las usuarias de anticonceptivos orales que presentan esta mutación tienen un riesgo 30 veces mayor de trombosis venosa^{175, 176}. Sin embargo, algunos autores han argumentado de forma efectiva que este aumento está sobrevalorado, y que es en torno a 10-15 veces mayor¹⁷⁷. El riesgo de sufrir una trombosis venosa es superior durante los meses iniciales del uso, y se ha señalado que una trombosis venosa que ocurra en el primer mes de exposición debe hacer pensar en un trastorno de la coagulación¹⁷⁸.

¿Se debe investigar sistemáticamente la presencia de la mutación del factor V de Leiden (o de otros trastornos hereditarios de la coagulación) antes de prescribir anticonceptivos? Las frecuencias de portadores de la mutación de Leiden en la población estadounidense (los porcentajes son similares en hombres y mujeres) son¹⁷⁹:

Estadounidenses de raza blanca	5,27 %
--------------------------------	--------

Estadounidenses de origen hispano	2,21 %
-----------------------------------	--------

Estadounidenses indígenas	1,25 %
---------------------------	--------

Estadounidenses de raza negra	1,23 %
-------------------------------	--------

Estadounidenses de origen asiático	0,45 %
------------------------------------	--------

Estos cálculos coinciden con las evaluaciones europeas e indican que se trata de un rasgo de personas de origen europeo. Aproximadamente 1 de cada 5 000 personas es homocigota para la mutación de Leiden. En Estados Unidos, de aproximadamente 12 millones de mujeres que en la actualidad toman anticonceptivos orales, es probable que unas 540 000 sean portadoras de la mutación del factor V de Leiden. No obstante, como la incidencia de tromboembolia venosa es tan baja (5-10 por 10 000 mujeres jóvenes por año), el número de mujeres que habría que investigar para evitar una muerte es prohibitivamente alto. La prevalencia de todas las deficiencias es sólo de un 0,5 % en la población asintomática, y las pruebas actuales sólo detectan un tercio de las pacientes con riesgo¹⁸⁰.

Además, dado que incluso si son portadoras de la mutación de Leiden (menos de 1 por 1 000), sólo un pequeño número de mujeres sufren un episodio clínico (¡el 99,85 % de las personas con resultado positivo NO sufrirán un acontecimiento clínico!), si además se tiene en cuenta la elevada tasa de pruebas falsas positivas, una prueba de detección positiva sería un impedimento para el uso de anticonceptivos orales, que probablemente aparecería a continuación. Es evidente que el embarazo presenta un riesgo de tromboembolia venosa muy superior al de los anticonceptivos orales. **La mayoría de los expertos creen que la investigación de trastornos hereditarios sólo debe realizarse en las mujeres con un episodio previo de tromboembolia venosa o antecedentes familiares muy cercanos (padres o hermanos) de trombosis venosa.**

La segunda trombofilia hereditaria más predominante es la mutación del gen de la protrombina 20210A. En aproximadamente el 2 % de los casos de tromboembolia venosa se observa una combinación de la mutación del gen de la protrombina y la mutación de Leiden¹⁸¹. Las alteraciones genéticas de los inhibidores de la coagulación (antitrombina, proteína C y proteína S) son menos frecuentes, pero conllevan un aumento sustancial del riesgo.

Las trombofilias adquiridas incluyen la presencia de anticuerpos antifosfolípidos (anticoagulante lúpico y anticardiolipina) que suelen estar asociados a enfermedades autoinmunitarias. ***Las trombofilias hereditarias y las adquiridas predisponen a la tromboembolia venosa de forma sinérgica con los anticonceptivos que contienen estrógenos. No obstante, su incidencia real es reducida y la detección de una trombofilia no pronostica un episodio clínico.***

Trombosis arterial

Dado que la incidencia de accidentes trombóticos cerebrales (ictus trombóticos y accidentes isquémicos transitorios) entre las mujeres jóvenes es mayor que la tromboembolia venosa y el infarto de miocardio, y la muerte y la discapacidad son más probables, la trombosis arterial cerebral es el posible efecto adverso más importante. Sin embargo, la incidencia es baja, y un pequeño aumento en la incidencia, de por sí muy reducida, de ictus en mujeres jóvenes no conlleva un aumento considerable del riesgo absoluto. Dado que la incidencia de accidentes trombóticos cerebrales es mayor entre las mujeres de más de 40 años, es necesario hacer todo lo posible, tal como se indica a continuación, para asegurarse de que las mujeres de más de 40 años que toman anticonceptivos con estrógenos-progestágenos gozan de buena salud y carecen de factores de riesgo significativos de enfermedad cardiovascular (sobre todo de hipertensión y migraña con aura, además de no ser fumadoras).

Aunque ha resultado complicado determinar las relaciones entre dosis y respuesta de la trombosis arterial con el estrógeno, porque estos acontecimientos son muy infrecuentes, las dosis inferiores de estrógenos utilizadas en la actualidad se relacionan con el riesgo de infarto de miocardio e ictus trombóticos en los estudios de casos y controles^{182, 183}. Por ello, siguen siendo válidos los principios teóricos que instan a recetar anticonceptivos orales con dosis bajas de estrógenos.

Trombosis arterial. Infarto de miocardio

Un estudio demográfico de casos y controles analizó 187 casos de infarto de miocardio en mujeres que tomaban anticonceptivos orales en dosis bajas en el Kaiser Permanente Medical Care Program¹⁸⁴. *No se observó un aumento estadísticamente significativo de la razón de posibilidades para el infarto de miocardio en las usuarias de anticonceptivos orales en comparación con las que los habían tomado con anterioridad o nunca los habían utilizado.*

En el estudio Transnational de casos y controles de infartos de miocardio seleccionados de 16 centros en Austria, Francia, Alemania, Suiza y el Reino Unido, se observó que el tabaquismo entrañaba un mayor riesgo de infarto de miocardio que los anticonceptivos orales y que *las mujeres no fumadoras que tomaban anticonceptivos orales no presentaban indicios de incremento del riesgo*^{185, 186}. Además, no había indicación de que el cribado de las pacientes sea importante para reducir al mínimo el efecto de la hipertensión en el riesgo de infarto de miocardio. Un estudio de casos y controles realizado en mujeres de Inglaterra, Escocia y el País de Gales presentó resultados similares, así como otro en Estados Unidos^{187, 188}.

En el estudio multicéntrico de la OMS hubo 368 casos de infarto agudo de miocardio¹⁸⁹. Los factores asociados a un mayor riesgo de infarto de miocardio fueron el tabaquismo, el antecedente de hipertensión (incluida la hipertensión en el embarazo), la diabetes, la cardiopatía reumática, la alteración de los lípidos plasmáticos, y los antecedentes familiares de ictus o infarto de miocardio. La duración del uso, así como el empleo anterior de anticonceptivos orales, no afectaban al riesgo. Aunque se observó un aumento global de unas cinco veces de la razón de posibilidades de infarto de miocardio en las mujeres que estaban tomando anticonceptivos orales, básicamente todos los casos ocurrieron en mujeres con factores de riesgo cardiovascular. No se apreció un efecto evidente del aumento de la edad en el riesgo; no obstante, sólo 12 mujeres que tomaban anticonceptivos orales tenían menos de 35 años. No se observó una relación manifiesta con la dosis de estrógenos, ni una evidente influencia del tipo o la dosis del progestágeno, pero la escasa incidencia de este proceso produjo cifras tan reducidas que el estudio carecía de potencia estadística suficiente para evaluar con precisión los efectos del tipo de progestágeno y de las dosis de estrógenos y progestágeno. *La conclusión de este estudio es que el riesgo de infarto de miocardio en las mujeres que toman anticonceptivos orales sólo está aumentado en las fumadoras.*

*En un estudio danés de casos y controles de infarto agudo de miocardio en mujeres jóvenes se observó un aumento estadísticamente significativo del riesgo sólo en las que estaban tomando en aquellos momentos 50 µg de etinilestradiol*¹⁸³. Se apreció un incremento progresivo del riesgo con el número de cigarrillos fumados (que eran responsables del 80 % de los infartos agudos de miocardio en mujeres jóvenes), un mayor IMC, la hipertensión tratada, la hipertensión tratada en el embarazo, la diabetes mellitus, la hiperlipidemia, las migrañas frecuentes y los antecedentes familiares de infarto de miocardio. Sin embargo, sólo los antecedentes familiares de infarto de miocardio y el tabaquismo afectaban al riesgo asociado a los anticonceptivos orales; no se observó una influencia evidente de la diabetes, la hipertensión y la cardiopatía en el riesgo relacionado con los anticonceptivos orales. No pudieron demostrarse diferencias según fuese el tipo de progestágeno.

En un estudio de casos y controles realizado en los Países Bajos se observó que el riesgo de infarto de miocardio era mayor entre las

mujeres que tomaban anticonceptivos orales y fumaban, tenían diabetes mellitus o hipercolesterolemia¹⁹⁰. El riesgo de infarto de miocardio no se vio afectado por la presencia de la mutación del factor V de Leiden o de la mutación del gen de la protrombina.

El Women's Lifestyle and Health Cohort Study es un estudio de cohortes realizado con 106 841 mujeres noruegas y suecas, iniciado en 1991 y diseñado específicamente para evaluar los efectos a largo plazo sobre la salud de los anticonceptivos hormonales¹⁹¹. Los anticonceptivos orales de dosis baja (menos de 50 µg de etinilestradiol) no se asociaron a un aumento del riesgo de infarto de miocardio. Todos los estudios de cohortes anteriores, realizados durante las décadas de 1970 y 1980, se llevaron a cabo utilizando anticonceptivos orales con dosis superiores de estrógenos. Por ejemplo, en el informe del Nurses' Health Study, en 1988, se observó un aumento del riesgo de infarto de miocardio entre quienes los tomaban en aquel momento¹⁹².

Algunos estudios de casos y controles sobre anticonceptivos orales de dosis baja concluyen que el aumento del riesgo de arteriopatía sólo tiene lugar en mujeres que presentan hipertensión arterial o son fumadoras^{124, 184, 185, 189, 190}. Los estudios de cohortes no son útiles en esta cuestión tan importante porque el número de participantes en estos estudios es demasiado reducido para poder llevar a cabo análisis definitivos de subgrupos. No obstante, en cohortes británicas y finlandesas se ha observado un mayor riesgo de sufrir infarto de miocardio entre las pacientes que tomaban anticonceptivos orales y eran fumadoras^{193, 194}.

<i>Incidencia global</i> ¹⁹⁵	<i>5 por 100 000 al año</i>
<hr/>	
Mujeres de menos de 35 años	
<hr/>	
No fumadoras	4 por 100 000 al año
<hr/>	
No fumadoras y AO	4 por 100 000 al año
<hr/>	
Fumadoras	8 por 100 000 al año
<hr/>	
Fumadoras y AO	43 por 100 000 al año
<hr/>	
Mujeres de 35 años o más	
<hr/>	
No fumadoras	10 por 100 000 al año
<hr/>	
No fumadoras y AO	40 por 100 000 al año
<hr/>	
Fumadoras	88 por 100 000 al año
<hr/>	
Fumadoras y AO	485 por 100 000 al año
<hr/>	

Nota: las incidencias anteriores son cálculos basados en el uso de anticonceptivos orales (AO) emparejado con factores de riesgo cardiovascular prevalentes en la población general. Un cribado eficaz daría lugar a cifras inferiores. Los aumentos del riesgo en los grupos de fumadoras y AO reflejan la repercusión de factores de riesgo cardiovascular no detectados, sobre todo la hipertensión.

Los antiguos estudios de casos y controles y de cohortes indicaban un incremento del riesgo de trombosis cerebral entre las usuarias de anticonceptivos orales en dosis elevadas¹⁹⁶⁻¹⁹⁸. No obstante, el ictus trombótico no parecía estar aumentado en las mujeres sanas y no fumadoras con el uso de anticonceptivos orales que contuviesen menos de 50 µg de etinilestradiol^{197, 198}. En un estudio de casos y controles de 794 mujeres que en Dinamarca sufrieron un accidente cerebral tromboembólico durante 1985-1989, se comprobó la existencia de un aumento de casi el doble del riesgo relativo asociado a los anticonceptivos orales que contenían 30-40 µg de estrógenos, y que el riesgo estaba significativamente influido tanto por el tabaquismo como por la dosis de estrógenos de forma aditiva (no sinérgica)¹³⁷. En un análisis de casos y controles de los datos recopilados por el Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study, se concluyó que las usuarias de anticonceptivos orales tenían mayor riesgo de ictus (con un efecto persistente entre las antiguas usuarias); no obstante, esta observación se limitaba principalmente a las fumadoras y a las formulaciones de 50 µg o más de estrógenos¹⁹⁸.

En un estudio demográfico de casos y controles de 408 casos de ictus, realizado por el California Kaiser Permanente Medical Care Program, no se observó un aumento del riesgo de ictus isquémico ni de ictus hemorrágico¹⁹⁹. Los factores de riesgo identificables para el ictus isquémico eran el tabaquismo, la hipertensión, la diabetes, el sobrepeso y un bajo nivel socioeconómico. Los factores de riesgo para el ictus hemorrágico eran los mismos, más una masa corporal superior y un gran consumo de alcohol. *Las mujeres que estaban tomando anticonceptivos orales no presentaban mayor riesgo de ictus isquémico o hemorrágico que las que los habían tomado con anterioridad y que las que nunca los habían tomado*. No hubo indicios de un efecto adverso del aumento de la edad o del tabaquismo (en el caso del ictus hemorrágico, se señaló una interacción positiva entre el uso de anticonceptivos orales y el tabaquismo, pero el número de casos era limitado y los resultados carecían de significación estadística).

El estudio Transnational analizó sus datos sobre el ictus isquémico en un estudio de casos y controles de 220 ictus isquémicos en el Reino Unido, Alemania, Francia, Suiza y Austria²⁰⁰. En conjunto, se observó una triplicación del riesgo de ictus isquémico asociado al uso de anticonceptivos orales, y el mayor riesgo se observó en las fumadoras (más de 10 cigarrillos al día), en las mujeres con hipertensión y en las que tomaban productos con dosis más elevadas de estrógenos. No se observaron diferencias al comparar progestágenos de segunda y tercera generación. En un estudio holandés de casos y controles tampoco se observaron diferencias al comparar progestágenos de segunda y tercera generación²⁰¹. En un estudio de casos y controles realizado en el estado de Washington se concluyó que no aumenta el riesgo de ictus en las mujeres que toman anticonceptivos orales de dosis bajas²⁰². Un análisis conjunto de los datos de California y Washington revela que los anticonceptivos orales de dosis bajas no aumentan el riesgo de ictus²⁰³.

Los datos de la OMS sobre el ictus provienen del mismo estudio de colaboración que dio lugar a las publicaciones sobre tromboembolia venosa. Los resultados sobre el ictus se publicaron en dos informes distintos, uno sobre el ictus isquémico y el otro sobre el ictus hemorrágico^{204, 205}.

El estudio hospitalario de casos y controles de 21 centros en 17 países acumuló 697 casos de ictus isquémico, 141 de Europa y 556 de países en vías de desarrollo²⁰⁴. La razón de posibilidades global para el ictus isquémico indicó un aumento de tres veces aproximadamente. No obstante, en Europa el riesgo era estadísticamente significativo sólo con los productos con mayor dosis y NO con los productos con menos de 50 µg de etinilestradiol. En los países en vías de desarrollo no se observaron diferencias en el riesgo con anticonceptivos orales de dosis bajas y dosis más elevadas. Se cree que esto se debe a la gran influencia de la hipertensión. En Europa era poco frecuente que las mujeres con antecedentes de hipertensión tomaran anticonceptivos orales; sin embargo, esto no era así en los países en vías de desarrollo. La duración del uso y el tipo de progestágeno no tenían efecto alguno, y las mujeres que habían utilizado estos productos no presentaban un aumento del riesgo, pero el hecho de fumar 10 cigarrillos o más al día ejercía un efecto sinérgico con los anticonceptivos orales y aumentaba el riesgo de ictus isquémico, aproximando el efecto de la hipertensión y de los anticonceptivos orales. El riesgo era mayor en las mujeres de 35 años de edad o más; no obstante, se creyó que esto se debía también a un efecto de la hipertensión. *Por tanto, la conclusión de este estudio fue que el riesgo de ictus isquémico es extremadamente bajo y se concentra en las mujeres que toman los productos con dosis más elevadas, fuman o sufren hipertensión*.

En el estudio de la OMS sobre el ictus hemorrágico había 1 068 casos²⁰⁵. El uso de anticonceptivos orales se asoció a un riesgo ligeramente mayor de ictus hemorrágico, pero sólo en los países en vías de desarrollo, no en Europa. De nuevo, es probable que esto refleje la presencia de hipertensión, ya que el mayor aumento del riesgo (alrededor de 10 a 15 veces) se detectó en las mujeres con antecedentes de hipertensión que estaban tomando anticonceptivos orales. El tabaquismo durante el estudio también aumentó el riesgo de las usuarias de anticonceptivos orales, pero no de forma tan espectacular como la hipertensión. En el caso del ictus hemorrágico, la dosis de estrógenos no ejerció efecto alguno sobre el riesgo, ni tampoco la duración del uso o el tipo de progestágeno. *En este estudio se concluyó que el riesgo de ictus hemorrágico debido a anticonceptivos orales aumenta sólo ligeramente en las mujeres de edad avanzada y probablemente afecta sólo a mujeres con factores de riesgo, tales como la hipertensión*.

Un segundo estudio danés de casos y controles incluyó ictus trombóticos y accidentes cerebrales isquémicos transitorios, analizados en

conjunto como accidentes cerebrales tromboembólicos¹⁸². En dicho estudio, los 219 casos durante 1994 y 1995 comprendían 146 casos de infarto cerebral y 73 casos de accidentes isquémicos transitorios. Se observó una relación entre dosis y respuesta con los estrógenos en los intervalos posológicos de 20 µg, 30-40 µg y 50 µg de etinilestradiol, si bien el número de mujeres que tomaban 20 µg (5 casos, 22 controles) no fue suficiente para establecer un menor riesgo con esta dosis más baja. El análisis reveló un menor riesgo con desogestrel y gestodeno; no obstante, la razón de posibilidades no alcanzó significación estadística. Un informe actualizado a los 5 años del estudio danés de casos y controles indicó que la razón de posibilidades de trombosis cerebral había disminuido desde un máximo de 4,5 con comprimidos de 50 µg de estrógenos a 1,6 con otros de 20-40 µg²⁰⁶. La hipertensión aumentaba el riesgo cinco veces, la migraña 3,2 veces, la diabetes 5,6 veces, y la hiperlipidemia y los trastornos de la coagulación, alrededor de 12 veces.

El Norwegian-Swedish Women's Lifestyle and Health Cohort Study corrobora los conocimientos convencionales de la última década de que los anticonceptivos orales de dosis baja no aumentan la incidencia de infarto de miocardio o ictus en mujeres no fumadoras y sanas, independientemente de la edad²⁰⁷. El cribado de hipertensión es especialmente importante en cuanto a que es un factor de riesgo importante de ictus asociado al uso de anticonceptivos orales.

En ausencia de hipertensión, el efecto del tabaquismo en mujeres de menos de 35 años es demasiado pequeño para determinarse. En presencia de hipertensión, actualmente se cree que con un control médico de la presión arterial y un seguimiento estrecho (control de la presión arterial cada 3 meses), las mujeres de menos de 35 años que no fuman y que por otro lado están sanas pueden utilizar anticonceptivos orales de dosis baja.

Incidencia de ictus isquémico	5 por 100 000 por año
	1-3 por 100 000 por año en mujeres menores de 35 años
	10 por 100 000 por año en mujeres mayores de 35 años
Incidencia de ictus hemorrágico	6 por 100 000 por año
Casos en exceso por año debido a AO, incluidas las fumadoras y las hipertensas de dosis bajas	2 por 100 000 por año en mujeres que tomaban AO
	1 por 100 000 por año en mujeres menores de 35 años que tomaban AO de dosis bajas
	8 por 100 000 por año en mujeres que tomaban AO de dosis altas

Conclusión. Infarto de miocardio e ictus

Los anticonceptivos orales que contienen menos de 50 µg de etinilestradiol no aumentan el riesgo de infarto de miocardio o ictus en mujeres sanas que no fuman, independientemente de la edad. El efecto del tabaquismo en mujeres de menos de 35 años no es detectable en ausencia de hipertensión, tal como se comprobó hace tiempo. Después de los 35 años, la presencia sutil de hipertensión dificulta el análisis, pero el estudio Kaiser indica que el aumento de la edad y el tabaquismo tienen por sí mismos poca influencia sobre el riesgo de ictus en usuarias de anticonceptivos orales de dosis baja. El cribado de pacientes en el programa Kaiser fue excelente, detectándose pocas mujeres con hipertensión que tomaran anticonceptivos orales. ***No hay motivo alguno para dudar de que estas conclusiones también se apliquen a los métodos transdérmicos y vaginales de la anticoncepción esteroidea.***

Los estudios epidemiológicos no han logrado demostrar riesgos importantes de ictus isquémico o hemorrágico con los anticonceptivos orales de dosis bajas en mujeres jóvenes sanas. En el estudio de la OMS se observaron indicios de un efecto adverso del tabaquismo en mujeres menores de 35 años, pero no ocurrió lo mismo en el estudio de Kaiser. Esta diferencia se explica por el efecto de confusión de la

hipertensión, el principal factor de riesgo identificado. En el estudio de la OMS, los antecedentes de hipertensión se basaban en el testimonio de la paciente de que había tenido la presión alta en el pasado (aparte de en el embarazo), no en documentos validados procedentes de la anamnesis. En el estudio de Kaiser se clasificó a las mujeres como hipertensas si referían el uso de antihipertensores (menos del 5 % de las que usaban anticonceptivos orales recibían tratamiento contra la hipertensión, y no había usuarias de productos con dosis elevadas). En el estudio de la OMS, el efecto del uso de anticonceptivos orales en presencia de un factor de alto riesgo es evidente en las diferentes razones de posibilidades cuando las mujeres europeas que habían sido objeto de una buena investigación por parte de los médicos se comparaban con mujeres de los países en vías de desarrollo, objeto de un estudio menos riguroso; por lo tanto, en los países en vías de desarrollo había más mujeres con factores de riesgo cardiovascular que tomaban anticonceptivos orales. ***Los estudios indican que la hipertensión debe ser una preocupación importante, en especial en cuanto al riesgo de ictus.***

A lo largo de los años, no ha cesado el debate sobre si se debe permitir que los anticonceptivos orales se vendan sin receta médica. Los datos del informe de la OMS representan un sólido argumento contra dicha medida. El aumento del riesgo de infarto de miocardio era más evidente en los países en vías de desarrollo, donde el 70 % de las mujeres recibían sus anticonceptivos orales fuera del ámbito clínico. Al no ser investigadas, las mujeres con factores de riesgo en los países en desarrollo estaban expuestas a mayor riesgo.

Tabaquismo

El tabaquismo sigue siendo un problema difícil, no sólo para el tratamiento de la paciente, sino también para el análisis de los datos. En amplias encuestas realizadas en Estados Unidos en 1982 y 1988, la disminución de la prevalencia del tabaquismo fue similar entre las mujeres que tomaban anticonceptivos orales y las que no los tomaban; ¡sin embargo, el 24,3 % de las mujeres de 35 a 45 años que tomaban anticonceptivos orales eran fumadoras!²⁰⁸. En este grupo de mujeres fumadoras que tomaban anticonceptivos orales, el 85,3 % fumaba 15 o más cigarrillos al día (grandes fumadoras). A pesar de la amplia difusión y publicidad de que es objeto el tabaquismo como contraindicación cuando se toman anticonceptivos orales después de los 35 años de edad, las mujeres de mayor edad que toman anticonceptivos orales fuman, y fuman mucho, en comparación con las mujeres más jóvenes. Esto significa que las fumadoras de mayor edad son poco francas con los médicos cuando solicitan anticoncepción oral y, además, es un motivo adicional de reticencias con respecto a la mejor manera de controlar este bien conocido factor de confusión en los estudios de casos y controles y de cohortes. Los estudios que documentan los efectos de la prohibición de fumar en los ingresos hospitalarios por infarto de miocardio indican una rápida reducción en un período de entre 6 meses y 1 año^{209,210}. ***Una persona que anteriormente haya fumado tiene que haber dejado de hacerlo durante por lo menos 6 meses consecutivos y preferiblemente 12 meses para que se la considere no fumadora.***

Lipoproteínas y anticoncepción oral

El equilibrio de la potencia estrogénica y progestágena en una formulación anticonceptiva concreta puede potenciar el riesgo cardiovascular debido a su efecto general sobre las concentraciones de lipoproteínas. Los anticonceptivos orales con dosis relativamente elevadas de progestágenos (dosis que no se usan hoy día en las formulaciones de dosis bajas) producen cambios lipoproteicos desfavorables²¹¹. El levonorgestrel trifásico no provoca cambios significativos en el colesterol-HDL, el colesterol-LDL y la apoproteína B, y no produce modificaciones ni un aumento de la apoproteína A. El desogestrel monofásico y los comprimidos de desogestrel ejercen un efecto favorable sobre el perfil lipoproteico, mientras que el norgestimato trifásico y los comprimidos de gestodeno producen modificaciones beneficiosas de los cocientes LDL/HDL y apoproteína B/apoproteína A²¹²⁻²¹⁵. Al igual que los comprimidos de levonorgestrel trifásico, los de noretindrona monofásica no ejercen una influencia significativa en el perfil lipoproteico a lo largo de 6-12 meses²¹⁶. ***En resumen, los estudios de formulaciones de dosis bajas indican que los efectos adversos de los progestágenos se limitan a la combinación de dosis fijas con una dosis de levonorgestrel que supera la de la formulación multifásica o de la de los productos de dosis bajas.*** La formulación que contiene 100 µg de levonorgestrel y 20 µg de etinilestradiol produce cambios a corto plazo en el perfil lipídico que son similares a los observados con otros anticonceptivos orales de dosis bajas y, tras el uso a largo plazo, las concentraciones retornan a los valores del período basal antes del tratamiento²¹⁷.

En un importante estudio en monos, se observó una acción protectora de los estrógenos frente a la aterosclerosis, pero mediante un mecanismo independiente del perfil colesterol-lipoproteínas. La administración oral de una combinación de estrógenos y progestágeno a monas alimentadas con una dieta aterógena rica en colesterol disminuyó el grado de aterosclerosis coronaria, a pesar de una reducción de las concentraciones de colesterol-HDL²¹⁸⁻²²⁰. En experimentos algo similares, el tratamiento estrogénico evitó con claridad el desarrollo de lesiones arteriales en conejos²²¹⁻²²³. Si se considera el efecto de los progestágenos, la disminución de las HDL no es necesariamente aterógena, siempre que se acompañe de un efecto estrogénico significativo. Estos estudios en animales ayudan a explicar por qué las combinaciones antiguas con dosis elevadas, que ejercían un efecto adverso en el perfil lipoproteico, no aumentaban la posterior enfermedad cardiovascular^{124,127}. El componente estrogénico confería protección mediante un efecto directo sobre las paredes vasculares, en especial influyendo favorablemente en factores vasomotores y plaquetarios, como el óxido nítrico y la prostaciclina.

Esta conclusión se ve reforzada por estudios angiográficos y de necropsia. Las mujeres jóvenes con infartos de miocardio que han

tomado anticonceptivos orales presentan una aterosclerosis menos difusa que las que no los han tomado^{224, 225}. De hecho, un estudio de casos y controles indicó que el riesgo de infarto de miocardio en pacientes que tomaban formulaciones antiguas con levonorgestrel en dosis altas era similar al experimentado con comprimidos con otros progestágenos¹²⁴.

En los últimos 20 años hemos asistido a un gran despliegue mercadotécnico sobre la importancia del efecto de los anticonceptivos orales en el perfil del colesterol-lipoproteínas. Si efectivamente algunos anticonceptivos orales tuviesen un efecto negativo en el perfil lipoproteico, cabría esperar obtener pruebas de que la aterosclerosis es la causa de un aumento de la posterior enfermedad cardiovascular. Tales pruebas no existen. Por ello, el mecanismo de las complicaciones cardiovasculares es sin duda un proceso agudo de corta duración, una trombosis (que es un efecto relacionado con los estrógenos).

También conviene recordar que los nuevos gestágenos, a causa de su androgenicidad reducida, presuntamente no afectan de manera adversa a las características del colesterol y las lipoproteínas. El equilibrio estrógenos-progestágenos de los anticonceptivos orales mixtos que contienen uno de los nuevos gestágenos incluso favorece alteraciones lipídicas favorables³⁸. Así, las nuevas formulaciones pueden ofrecer protección ante una enfermedad cardiovascular, una consideración importante, ya que entramos en una época en que las mujeres utilizan anticonceptivos orales durante períodos más largos y en un período posterior de la vida. Pero es conveniente ser prudente en cuanto a la significación clínica de los cambios sutiles, y con los gestágenos más antiguos y los cambios adversos en las lipoproteínas, es poco probable que los anticonceptivos orales tengan un efecto favorable clínicamente significativo sobre la incidencia de cardiopatía coronaria.

Hipertensión

Se observó hipertensión inducida por anticonceptivos orales en un 5 % de las mujeres que tomaban comprimidos de dosis altas. Datos más recientes indican que pueden observarse pequeños aumentos de la presión arterial incluso con 30 µg de estrógenos en comprimidos monofásicos, incluidos los que contienen los nuevos progestágenos. No obstante, no se ha descrito un aumento de la incidencia de hipertensión clínicamente significativa²²⁶⁻²²⁹. La ausencia de hipertensión clínica en la mayoría de los estudios puede deberse a su escasa incidencia. En el Nurses' Health Study, se observó un aumento del riesgo de hipertensión clínica en las mujeres que tomaban anticonceptivos orales de dosis bajas, con una incidencia de 41,5 casos por 10 000 mujeres por año²³⁰. Por tanto, una evaluación anual de la presión arterial sigue siendo un elemento importante de la vigilancia clínica, incluso cuando se usan anticonceptivos orales de dosis bajas. Las mujeres posmenopáusicas en el Rancho Bernardo Study que habían tomado previamente anticonceptivos orales (probablemente productos de dosis altas) mostraron presiones arteriales diastólicas ligeramente superiores (2-4 mm Hg)²³¹. Dado que las antiguas usuarias no muestran diferencias en cuanto a la incidencia o en los factores de riesgo de enfermedad cardiovascular, es poco probable que esta diferencia en la presión arterial tenga un efecto clínico importante.

VARIABLES COMO UNA TOXEMIA DEL EMBARAZO O UNA NEFROPATÍA PREVIAS NO PREDICEN SI UNA MUJER PRESENTARÁ HIPERTENSIÓN CON LA ANTICONCEPCIÓN ORAL²³². Asimismo, las mujeres que han sufrido hipertensión con los anticonceptivos orales no tienen mayor predisposición a la toxemia del embarazo. En general, no hay indicios de que las mujeres que tomaron anticonceptivos orales corran mayor riesgo de hipertensión durante un embarazo posterior^{233, 234}. La excepción es el Nurses' Health Study, en el que se observó que las usuarias recientes durante un largo período (8 años o más) tenían un riesgo dos veces mayor de preeclampsia, conclusión basada en un pequeño número de casos²³⁵. Estas asociaciones epidemiológicas son difíciles de establecer por la importancia de la hipertensión subyacente en la hipertensión inducida por el embarazo y la dificultad de evaluar la eficacia de la detección de la hipertensión en las mujeres que toman anticonceptivos orales.

Se cree que el mecanismo del efecto sobre la presión arterial implica al sistema renina-angiotensina. El hallazgo más constante es un notable aumento del angiotensinógeno plasmático, el sustrato de la renina, hasta ocho veces por encima de los valores normales (con los comprimidos de dosis altas). En casi todas las mujeres se evita la vasoconstricción excesiva con una disminución compensadora de la concentración plasmática de renina. Si aparece hipertensión, los cambios del angiotensinógeno y la renina tardan entre 3 y 6 meses en desaparecer después de haber interrumpido la anticoncepción oral combinada.

También deben tenerse en cuenta los efectos de los anticonceptivos orales en las pacientes con hipertensión o cardiopatía preexistentes. Las mujeres que toman anticonceptivos orales y presentan hipertensión no controlada tienen mayor riesgo de sufrir trombosis arterial^{189, 204, 205}. Se ha comunicado que las mujeres con hipertensión tratada que toman anticonceptivos orales muestran un control peor de la presión arterial, con presiones diastólicas superiores²³⁶. **En nuestra opinión, con control médico de la presión arterial y un estrecho seguimiento (al menos cada 3 meses), el médico y la paciente no fumadora y sana, menor de 35 años, pueden escoger la anticoncepción oral con dosis bajas.** El seguimiento atento está asimismo indicado en las mujeres con antecedentes de nefropatía o claros antecedentes familiares de hipertensión o enfermedad cardiovascular. Parece prudente recomendar que las pacientes con una reserva cardíaca mínima usen otros medios anticonceptivos. Se han descrito aumentos significativos del gasto cardíaco y del volumen

plasmático con el uso de anticonceptivos orales (comprimidos con dosis altas), probablemente por retención de líquidos.

RESUMEN — Enfermedad cardiovascular

La aparición de datos epidemiológicos en las últimas dos décadas permite el enunciado de una descripción clínica basada en pruebas científicas. Las siguientes conclusiones son acordes con los informes recientes.

Anticonceptivos orales y trombosis

- Los estrógenos farmacológicos aumentan la producción de factores de la coagulación.
- Los progestágenos no influyen significativamente en los factores de la coagulación.
- Las antiguas usuarias de anticonceptivos orales no presentan mayor incidencia de enfermedad cardiovascular.
- Todos los anticonceptivos orales de dosis bajas, con independencia del tipo de progestágeno, aumentan el riesgo de tromboembolia venosa, concentrado en los primeros 1-2 años de su uso. El riesgo real de trombosis venosa con los anticonceptivos orales de dosis bajas es menor en los nuevos estudios que en los informes anteriores. Según algunos autores, esto se debe a las preferencias en la prescripción y al efecto de la usuaria sana. No obstante, también es lógico que el menor riesgo refleje una mejor evaluación selectiva de las pacientes y las dosis menores de estrógenos. El riesgo aumenta con la edad y el peso corporal.
- El tabaquismo tiene menos efecto sobre el riesgo de trombosis venosa que sobre el de trombosis arterial.
- El tabaquismo y los estrógenos ejercen un efecto aditivo sobre el riesgo de trombosis arterial. ¿Por qué existe una diferencia entre la coagulación venosa y la arterial? El sistema venoso tiene un flujo escaso, con una concentración elevada de fibrinógeno y pocas plaquetas, en contraposición con el flujo elevado del sistema arterial, con una concentración baja de fibrinógeno y muchas plaquetas. Por ello, se comprende que dos sistemas diferentes respondan de manera distinta.
- La hipertensión es un factor de riesgo adicional muy importante para el ictus en las mujeres que toman anticonceptivos orales.
- Los anticonceptivos orales de dosis bajas (menos de 50 µg de etinilestradiol) no aumentan el riesgo de infarto de miocardio o de ictus en las mujeres sanas y no fumadoras, sea cual sea su edad.
- Casi todos los infartos de miocardio e ictus en las mujeres que toman anticonceptivos orales se producen en las que usan productos de dosis altas o presentan factores de riesgo cardiovascular por encima de los 35 años de edad. En la cohorte de la Oxford Family Planning Association las muertes se produjeron sólo en mujeres que fumaban 15 cigarrillos o más al día¹²⁹.
- La trombosis arterial (infarto de miocardio e ictus) tiene una relación dosis-respuesta con la dosis de estrógenos, pero los datos son insuficientes para determinar si existe una diferencia en el riesgo con productos que contienen 20 µg, 30 µg o 35 µg de etinilestradiol.

Los estudios epidemiológicos refuerzan la creencia de que los riesgos de trombosis arterial y venosa son una consecuencia del componente estrogénico de los anticonceptivos orales combinados. Los datos actuales no corroboran una ventaja o un inconveniente de ninguna formulación particular, excepto por la mayor seguridad asociada a cualquier producto que contenga menos de 50 µg de etinilestradiol. Aunque es lógico esperar la máxima seguridad con la menor dosis de estrógenos, la rara aparición de trombosis arterial y venosa en las mujeres sanas hace improbable que existan diferencias cuantificables en la incidencia atribuible de acontecimientos clínicos con todos los productos que contienen dosis bajas.

Los nuevos estudios ponen de manifiesto la importancia de una buena investigación de las pacientes. La aparición de trombosis arterial se limita esencialmente a las mujeres de más edad que fuman o presentan factores de riesgo cardiovascular, especialmente hipertensión. La repercusión de una buena investigación es evidente en la reiterada incapacidad de detectar un aumento de la mortalidad por infarto de miocardio o ictus en las mujeres sanas que no fuman^{129, 145, 195}. Aunque el riesgo de tromboembolia venosa es ligeramente mayor, la incidencia real sigue siendo relativamente baja. La mortalidad global de la tromboembolia venosa es de un 1 %, probablemente inferior con anticonceptivos orales, porque la mayor parte de muertes a causa de tromboembolia están asociadas a traumatismo, cirugía o una enfermedad más importante. El riesgo mínimo de trombosis venosa asociada al uso de anticonceptivos orales no justifica el coste de una investigación sistemática de posibles trastornos de la coagulación. No obstante, la importancia de este asunto se demuestra por el aumento del riesgo de un acontecimiento muy raro, la trombosis del seno cerebral, en las mujeres con una predisposición hereditaria a los coágulos que toman anticonceptivos orales^{106, 237}.

Si una paciente tiene antecedentes familiares cercanos (padres o hermanos) o un episodio anterior de tromboembolia idiopática, es de rigor evaluarla en busca de una anomalía subyacente del sistema de la coagulación. Se ha comunicado que los antecedentes familiares de tromboembolia venosa tienen poco valor predictivo²³⁸. En otro estudio se observó que las pruebas de trombofilia no permitían predecir episodios recurrentes, pero los factores de riesgo, como los antecedentes familiares, sí eran predictivos²³⁹. La recomendación conservadora en el caso de una mujer de alto riesgo que esté considerando una estimulación estrogénica exógena es descartar una trombofilia subyacente. Se recomiendan las siguientes mediciones, y los resultados anormales exigen la consulta con un hematólogo para que establezca el pronóstico y recomiende un tratamiento preventivo. La lista de pruebas analíticas es larga y, dado que este campo es dinámico y cambiante, el mejor consejo que se puede dar es la consulta con un hematólogo. Si se llega al diagnóstico de una deficiencia congénita, se ofrecerá la posibilidad de una investigación de otros miembros de la familia.

Enfermedades con hipercogulación Detección de la trombofilia

Carencia de antitrombina III	Antitrombina III
Carencia de proteína C	Proteína C
Carencia de proteína S	Proteína S
Mutación del factor V de Leiden	Índice de resistencia a la proteína C activada
Mutación del gen de la protrombina	Tiempo de tromboplastina parcial activada
Síndrome antifosfolipídico	Tiempo de tromboplastina parcial activada hexagonal
	Anticuerpos anticardiolipina
	Anticoagulante lúpico
	Fibrinógeno
	Mutación de la protrombina G (análisis de ADN)
	Tiempo de trombina
	Concentración de homocisteína
	Hemograma completo

Los anticonceptivos de estrógenos-progestágenos combinados están contraindicados en las mujeres con antecedentes de tromboembolia venosa idiopática, así como en mujeres con antecedentes familiares cercanos (padres o hermanos) de tromboembolia venosa idiopática. Esas mujeres presentarán mayor incidencia de deficiencias congénitas en importantes parámetros de la coagulación, especialmente la antitrombina III, la proteína C, la proteína S y la resistencia a la proteína C activada²⁴⁰. La paciente cuya investigación en busca de una deficiencia hereditaria de la coagulación sea negativa podría recibir un anticonceptivos orales, pero

ésta es una decisión difícil de tomar y con riesgos desconocidos, tanto para ella como para el médico, por lo que es más prudente considerar otras opciones anticonceptivas. Otros factores de riesgo de tromboembolia que los facultativos deben considerar son una predisposición adquirida, como puede ser la presencia de anticoagulante lúpico o una neoplasia maligna, así como la inmovilidad y un traumatismo. Las varices no constituyen un factor de riesgo, salvo que estén muy extendidas¹⁴⁰. ***En las mujeres con un riesgo elevado y en mujeres anticoaguladas se recomiendan métodos sólo con gestágenos, como los implantes, el acetato de medroxiprogesterona de liberación prolongada y el sistema intrauterino de liberación de levonorgestrel.***

De nuevo, la conclusión es que los anticonceptivos orales de dosis bajas son muy seguros para las mujeres jóvenes sanas. Mediante un cribado eficiente del tabaquismo y los factores de riesgo cardiovascular, en especial la hipertensión, en las mujeres de más edad, se puede reducir, cuando no eliminar, cualquier aumento del riesgo de enfermedad arterial asociado a los anticonceptivos orales que contienen dosis bajas. Es muy importante hacer hincapié en que la duración de su uso (a largo plazo) no aumenta el riesgo de episodios cardiovasculares. En extensos estudios de cohortes, el riesgo de mortalidad global al comparar a mujeres que toman anticonceptivos orales con las que no los toman es idéntico¹²⁷⁻¹²⁹. Vale la pena señalar que, de nuevo, es probable que estas conclusiones también se apliquen a la anticoncepción transdérmica y vaginal con estrógenos y gestágenos.

Volver al principio

Metabolismo de los hidratos de carbono

Los antiguos anticonceptivos orales en dosis altas alteraban en muchas mujeres la prueba de sobrecarga de glucosa. Las concentraciones plasmáticas de insulina y glucosa estaban elevadas en tales mujeres. Generalmente, el efecto de la anticoncepción oral produce un aumento de la resistencia periférica a la acción de la insulina. La mayoría de las mujeres pueden contrarrestar este incremento aumentando a su vez la secreción de insulina, y no se observan alteraciones en la prueba de sobrecarga de glucosa, si bien los valores al cabo de 1 h pueden estar ligeramente elevados.

La sensibilidad a la insulina se ve afectada principalmente por el componente progestágeno de la píldora²⁴¹. La alteración del metabolismo de los hidratos de carbono puede asimismo resultar afectada por influencias estrogénicas sobre el metabolismo de los lípidos, las enzimas hepáticas y la elevación del cortisol libre. La intolerancia a la glucosa está relacionada con la dosis y, de nuevo, los efectos son menores con las formulaciones en dosis bajas. ***Los cambios en la insulina y la glucosa con los anticonceptivos orales monofásicos y multifásicos en dosis bajas son tan insignificantes que hoy se cree que carecen de importancia clínica***^{229, 242-245}. Esto incluye la evaluación a largo plazo con la hemoglobina A_{1c}.

Los cambios observados en los estudios de anticoncepción oral y metabolismo de los hidratos de carbono se sitúan en el intervalo no diabético. Con vistas a cuantificar las diferencias, los investigadores han recurrido a calcular el área bajo la curva de las respuestas de la glucosa y la insulina durante las pruebas de sobrecarga de glucosa. En un muy acreditado estudio transversal que utilizó esta técnica se observó que incluso las formulaciones en dosis más bajas producían efectos detectables en la resistencia a la insulina²⁴¹. La razón de la importancia de este hecho es que la hiperinsulinemia debida a resistencia a la insulina contribuye a la enfermedad cardiovascular.

Dado que los estudios de seguimiento a largo plazo en amplias poblaciones no han logrado detectar ningún aumento de la incidencia de diabetes mellitus o alteración de la tolerancia a la glucosa (incluso en usuarias antiguas y actuales de píldoras en dosis altas)^{231, 246, 247}, la preocupación se centra hoy en la ligera afectación como posible riesgo de enfermedad cardiovascular. Si una ligera hiperinsulinemia fuese significativa ¿no deberíamos esperar que se observase un aumento de la enfermedad cardiovascular en las mujeres que tomaron anticonceptivos cuando las dosis eran más elevadas? Tal como hemos recalado antes, tales indicios no existen. Los datos indican de manera contundente que los cambios cuantificados en el metabolismo de los lípidos e hidratos de carbono no son clínicamente significativos.

Puede afirmarse definitivamente que el uso de anticonceptivos orales no produce un aumento de la diabetes mellitus²⁴⁶⁻²⁴⁹. La hiperglucemia asociada a la anticoncepción oral no es nociva y sí completamente reversible. Ni siquiera resultan afectadas las mujeres con factores de riesgo de diabetes en sus antecedentes. En las mujeres con diabetes gravídica reciente no se pudo demostrar efecto significativo alguno sobre la tolerancia a la glucosa durante 6-13 meses al comparar con un grupo de control el uso de anticonceptivos orales monofásicos y multifásicos en dosis bajas, y tampoco se pudo detectar un aumento del riesgo de diabetes mellitus manifiesta tras un seguimiento a largo plazo^{250, 251}. Un elevado porcentaje de mujeres con diabetes gravídica previa experimenta diabetes manifiesta y complicaciones vasculares asociadas. Hasta que surja una diabetes manifiesta, es conveniente que estas pacientes tomen anticonceptivos orales de dosis bajas.

En la práctica clínica, a veces puede ser necesario prescribir anticonceptivos orales a una paciente con diabetes manifiesta. Con los

comprimidos en dosis bajas no se ha de esperar efecto alguno sobre las necesidades de insulina²⁵². Según los antiguos datos epidemiológicos, el uso de anticonceptivos orales aumenta el riesgo de trombosis en las mujeres con diabetes mellitus insulino dependiente; por tanto, se ha aconsejado a las mujeres con diabetes que usen otras formas de anticoncepción. No obstante, este efecto en las mujeres de menos de 35 años que están sanas y no fuman es probablemente insignificante con la anticoncepción oral de dosis bajas, y para estas pacientes una protección fiable frente al embarazo es un efecto beneficioso que contrarresta el pequeño riesgo. En un estudio de casos y controles no se observaron indicios de que el uso de anticonceptivos orales por mujeres jóvenes con diabetes mellitus insulino dependiente aumentase la incidencia de retinopatía ni de nefropatía²⁵³. En un estudio de 1 año en mujeres con diabetes mellitus insulino dependiente que tomaban anticonceptivos orales de dosis bajas no pudo documentarse ningún deterioro de los marcadores bioquímicos lipoproteicos o hemostáticos de riesgo cardiovascular²⁵⁴. Y, por último, no se detectó efecto alguno de los anticonceptivos orales en la mortalidad cardiovascular en un grupo de mujeres con diabetes mellitus²⁵⁵.

Volver al principio

El hígado

El hígado resulta afectado por los esteroides sexuales de forma más diversa y con mayor regularidad e intensidad que cualquier otro órgano extragenital. Los estrógenos influyen en la síntesis de ADN y ARN hepáticos, enzimas celulares hepáticas, enzimas plasmáticas formadas en el hígado y proteínas plasmáticas. Las hormonas estrogénicas también afectan a la formación de lípidos y lipoproteínas, el metabolismo intermedio de los hidratos de carbono y la actividad enzimática intracelular. No obstante, en un detallado análisis de las cohortes prospectivas de mujeres en los estudios Royal College of General Practitioners' Oral Contraception y Oxford Family Planning Association Contraceptive no se detectaron indicios de un aumento de la incidencia o del riesgo de hepatopatía grave entre las mujeres que tomaban anticonceptivos orales²⁵⁶.

Los estrógenos y algunos progestágenos afectan el transporte activo de componentes biliares. El mecanismo no está claro, pero la anticoncepción oral de dosis elevadas provocaba ocasionalmente ictericia colestásica y prurito, que eran similares a los de la ictericia recurrente del embarazo, es decir, de carácter benigno y reversible. La incidencia con los anticonceptivos de dosis bajas no se conoce, pero debe ser muy escasa.

La única contraindicación hepática absoluta de los anticonceptivos esteroideos es la hepatopatía colestásica aguda o crónica. La cirrosis y la hepatitis previa no se agravan. Una vez recuperada de la fase aguda de la enfermedad hepática (niveles enzimáticos normales), una mujer puede tomar anticonceptivos esteroideos.

Los datos del estudio prospectivo del Royal College of General Practitioners' indicaron que durante los primeros años de uso de anticonceptivos orales tuvo lugar un aumento de la incidencia de colelitiasis, al parecer por aceleración de la enfermedad vesicular en mujeres ya de por sí predisuestas²⁵⁷. En otras palabras, el riesgo global de enfermedad vesicular no aumentaba, pero en los primeros años de uso se activaba o aceleraba en las mujeres vulnerables, debido a una enfermedad asintomática o a una tendencia a la enfermedad de la vesícula biliar. El mecanismo parece consistir en alteraciones inducidas en la composición de la bilis vesicular, específicamente un aumento de la saturación de colesterol, que se debe presuntamente a un efecto estrogénico²⁵⁸. El Nurses' Health Study no señaló aumento significativo alguno en el riesgo de litiasis sintomáticas entre las mujeres que en algún momento habían tomado anticonceptivos orales, pero sí riesgos ligeramente elevados entre las usuarias actuales y a largo plazo²⁵⁹. A pesar de que el uso de anticonceptivos orales se ha vinculado a un aumento del riesgo de enfermedad vesicular, los indicios epidemiológicos han sido poco constantes. En un estudio italiano de casos y controles y en un informe de la cohorte de la Oxford Family Planning Association no se observó un aumento del riesgo de enfermedad vesicular asociado al uso de anticonceptivos orales ni tampoco interacción alguna con una edad más avanzada o el peso corporal^{260, 261}. Hay que tener en cuenta que aunque algunos estudios han revelado un aumento moderado estadísticamente significativo del riesgo relativo de enfermedad vesicular, incluso si el efecto fuese real, tiene poca importancia clínica, ya que la incidencia verdadera de este problema es muy baja.

Adenomas hepáticos

Los esteroides de las familias estrogénica y androgénica pueden producir adenomas hepatocelulares. En realidad, existen varias lesiones distintas: púrpura hepática (peliosis), hiperplasia nodular focal y adenomas. La púrpura hepática o peliosis se caracteriza por espacios vasculares dilatados sin revestimiento endotelial, y puede producirse en ausencia de cambios adenomatosos. Los adenomas no son malignos; su importancia reside en su potencial hemorrágico. La presentación más frecuente es el dolor agudo en el hipocondrio derecho o el epigastrio. Los tumores pueden ser asintomáticos o bien pueden presentarse repentinamente con un hemoperitoneo. Hay algunos indicios de que los tumores y la hiperplasia nodular focal remiten cuando se suspende la anticoncepción oral^{262, 263}. Los datos

epidemiológicos no han confirmado la opinión de que el mestranol aumenta el riesgo más que etinilestradiol.

El riesgo parece relacionado con la duración del uso de anticonceptivos orales y con la dosis de esteroide en los comprimidos. Desde que se dispuso de anticoncepción oral de dosis bajas, esto se vio reforzado por la rareza del trastorno. Los estudios prospectivos en curso han acumulado muchas mujeres-años de uso y no han identificado un aumento de la incidencia de tales tumores²⁵⁶. En un estudio en colaboración de 15 centros hepatológicos alemanes no se detectó ningún aumento del riesgo de adenomas hepáticos en las usuarias activas de anticonceptivos orales²⁶⁴. En un estudio italiano de casos y controles se observó un incremento del riesgo de hiperplasia nodular focal asociado a los anticonceptivos de dosis bajas, riesgo que alcanzó significación estadística sólo al cabo de 3 años o más de uso (con un intervalo de confianza muy amplio, porque sólo había 13 casos)²⁶⁵. En nuestra opinión, ni siquiera vale la pena mencionar los problemas hepáticos durante el proceso de consentimiento informado.

Actualmente no hay ninguna prueba o procedimiento de cribado fiable disponible para detectar adenomas hepáticos. Las pruebas habituales de función hepática son normales. La tomografía computarizada (TC) o la resonancia magnética (RM) son los mejores medios de diagnóstico; la angiografía y la ecografía no son fiables. La palpación del hígado debe formar parte de la evaluación periódica de las mujeres que toman anticonceptivos orales. Si se descubre hepatomegalia, la anticoncepción oral debe interrumpirse, y la regresión se evaluará y controlará mediante técnicas de imagen.

Volver al principio

Otros efectos metabólicos

Las náuseas y el malestar mamario siguen siendo efectos molestos, pero su incidencia es significativamente menor con los anticonceptivos orales de dosis bajas. Por fortuna, estos efectos son más intensos en los primeros meses de uso y, en la mayoría de los casos, desaparecen gradualmente. En estudios de anticonceptivos orales de dosis bajas controlados con placebo, la incidencia de efectos secundarios «leves» como cefalea, náuseas, dismenorrea y malestar mamario se observaron con la misma incidencia en el grupo tratado que en el grupo placebo²⁶⁶⁻²⁶⁸. El aumento de peso suele responder a la restricción dietética, pero en algunas pacientes se trata de una respuesta anabólica a los esteroides sexuales, y la interrupción de la anticoncepción oral es la única manera de lograr adelgazar. Esto debe ser poco frecuente con los anticonceptivos orales de dosis bajas, porque los datos de los estudios publicados, especialmente de estudios controlados con placebo, no indican una diferencia en el peso corporal entre usuarias y no usuarias^{268-273, 274-276}.

No hay asociación entre la anticoncepción oral y la enfermedad ulcerosa péptica ni la enfermedad intestinal inflamatoria^{277, 278}. No se recomienda anticoncepción oral en las pacientes con problemas de malabsorción intestinal a causa de la posibilidad de fracaso anticonceptivo, aunque la administración vaginal sería apropiada.

El cloasma, un incremento irregular del pigmento facial, llegó a observarse en un momento dado en un 10 % de las usuarias de anticonceptivos orales. Hoy en día es poco frecuente por la disminución de la dosis de estrógenos. Por desgracia, una vez que surge el cloasma sólo desaparece gradualmente tras la interrupción de la píldora y quizá nunca por completo. Los fármacos blanqueadores de la piel pueden ser de utilidad²⁷⁹.

Los efectos hematológicos consisten en aumento de la velocidad de sedimentación, aumento de la capacidad total de fijación del hierro, debido al incremento de las globulinas, y disminución del tiempo de protrombina. El uso de anticonceptivos orales reduce la anemia ferropénica al disminuir la hemorragia menstrual^{280, 281}. Además, en las mujeres anémicas, el uso de anticonceptivos orales se acompaña de un aumento de las concentraciones de hemoglobina y ferritina²⁸².

El uso diario continuo de anticonceptivos orales puede prevenir la aparición de síntomas en la porfiria precipitada por la menstruación. Se han observado cambios en el metabolismo vitamínico: un pequeño aumento no perjudicial de la vitamina A y disminuciones de las concentraciones sanguíneas de piridoxina (B₆) y de las otras vitaminas B, del ácido fólico y del ácido ascórbico. A pesar de estos cambios, no es necesario administrar sistemáticamente complementos vitamínicos a las mujeres con hábitos alimentarios normales y adecuados²⁸³.

El uso de anticonceptivos orales se asocia muy rara vez a depresión mental. En estudios con anticonceptivos orales de dosis superiores, el efecto se debió a la interferencia estrogénica en la síntesis de triptófano, que pudo corregirse con tratamiento con piridoxina. No obstante, parece más prudente interrumpir la anticoncepción oral en caso de que se observe depresión.

Aunque infrecuente, la reducción de la libido puede ser en ocasiones un problema que plantee la búsqueda de un método alternativo de anticoncepción²⁸⁴. De hecho, la mayoría de las mujeres refieren un aumento de la libido o ningún cambio durante el uso de

anticonceptivos orales^{285, 286}. Sin embargo, el aumento inducido por los estrógenos de la globulina fijadora de hormonas sexuales y la disminución resultante de la testosterona libre pueden influir en la sexualidad en algunas mujeres. Está justificada la realización de un estudio empírico de un método anticonceptivo que no contenga estrógenos.

Con el uso de los primeros anticonceptivos orales de dosis altas se observaron a veces efectos androgénicos adversos, como cambios en la voz. La virilización de la voz puede ser un problema grave y devastador para algunas mujeres, sobre todo cuando la función vocal es importante. Un estudio meticuloso de las mujeres que toman anticonceptivos orales de dosis bajas indica que esto ya no es un efecto secundario preocupante²⁸⁷.

Volver al principio

Riesgo de cáncer

Cáncer endometrial

El empleo de anticonceptivos orales protege frente al cáncer endometrial. El uso durante al menos 12 meses reduce el riesgo de cáncer de endometrio en un **50 %**, y el mayor efecto protector se alcanza con el uso durante más de 3 años²⁸⁸⁻²⁹³. Esta protección persiste 20 años o más después de la interrupción (la duración real de la protección se desconoce) y es mayor en las mujeres de alto riesgo: nulíparas y con pocos partos^{293, 294}. Esta protección abarca igualmente a los tres principales subtipos histológicos de cáncer de endometrio: adenocarcinoma, adenoacantoma y cánceres adenoepidermoides. Por último, se observa protección con todas las formulaciones monofásicas de anticonceptivos orales, incluidos los comprimidos con menos de 50 µg de estrógenos^{288, 290, 293, 295}. Todavía no se dispone de datos sobre preparados multifásicos o sobre las nuevas formulaciones de progestágenos, pero como estos productos siguen dominados por su componente progestacional, hay buenos motivos para pensar que sean protectores.

Cáncer de ovario

La protección contra el cáncer de ovario, el más mortal del aparato reproductor femenino, es uno de los efectos beneficiosos más importantes de la anticoncepción oral. Dado que este cáncer se detecta tarde y su pronóstico es sombrío, la repercusión de tal protección es muy significativa. En efecto, desde principios de la década de 1970, se ha observado una disminución de la mortalidad por cáncer de ovario en varios países, quizá por el uso de anticonceptivos orales²⁹⁶. Las mujeres con mayor exposición a los anticonceptivos orales han mostrado una notable disminución de la incidencia de cáncer de ovario²⁹⁷⁻³⁰⁰. El riesgo de cáncer epitelial del ovario de todos los subtipos histológicos en las mujeres que usan anticoncepción oral se reduce en un **40 %**, en comparación con las no usuarias^{290, 292, 301-307}. Este efecto protector aumenta con la duración del uso y se mantiene durante al menos 20 años después de interrumpir la medicación³⁰⁸. Se observa esta protección en mujeres que usan anticonceptivos orales durante un período de tan sólo 3 a 6 meses (aunque se necesitan al menos 3 años para observar un efecto notable), y se alcanza una reducción del 80 % del riesgo con un uso durante más de 10 años, efecto beneficioso que se asocia a todas las formulaciones monofásicas, incluidos los productos que contienen dosis bajas^{305-307, 309}. El efecto protector de los anticonceptivos orales se observa especialmente en mujeres con riesgo elevado de cáncer de ovario (nulíparas y con antecedentes familiares positivos)^{310, 311}. El uso continuo de anticoncepción oral durante 10 años en mujeres con antecedentes familiares positivos de cáncer de ovario puede reducir el riesgo de cáncer ovárico epitelial hasta un nivel similar o inferior al experimentado por las mujeres con antecedentes familiares negativos³¹⁰. De nuevo, los productos de progestágenos nuevos y multifásicos no llevan utilizándose un tiempo suficiente como para haber obtenido datos sobre este asunto, pero dado que tales formulaciones inhiben la ovulación de forma eficaz, deberían proteger contra el cáncer de ovario. ***Se ha observado una protección de igual magnitud en mujeres con mutaciones deBRCA1oBRCA2***³¹²⁻³¹⁴.

Cáncer de cuello uterino

Diversos estudios han indicado que el riesgo de displasia y de carcinoma *in situ* del cuello uterino aumenta con el uso de anticoncepción oral durante más de 1 año³¹⁵⁻³²⁰. El cáncer invasivo de cuello uterino puede estar aumentado después de 5 años de uso y se duplica al cabo de 10 años. Sin embargo, se sabe que el número de parejas sexuales que ha tenido una mujer y la edad del primer coito son factores de riesgo importantes de la neoplasia cervical. Otros factores de confusión son la exposición al papilomavirus, el uso de diafragmas protectores frente al embarazo y el tabaquismo. Se trata de factores difíciles de controlar, por lo que las conclusiones con respecto al cáncer de cuello uterino no son definitivas. En un excelente estudio de los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) se concluyó que no existe mayor riesgo de cáncer cervical en las usuarias de anticoncepción oral, y que el evidente aumento del carcinoma *in situ* se debe a la mayor detección de la enfermedad (ya que las usuarias de anticoncepción oral se hacen más citologías

vaginales)³¹⁸. En el World Health Organization Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives se observó un sesgo en la detección con citología vaginal, pero los indicios seguían indicando un aumento del riesgo de carcinoma cervical *in situ* con el uso de anticonceptivos orales a largo plazo³¹⁹.

En un estudio de casos y controles de pacientes en Panamá, Costa Rica, Colombia y México se concluyó que existía un significativo aumento del riesgo de adenocarcinoma invasivo³²¹. Se obtuvieron resultados similares en un estudio de casos y controles en Los Ángeles y en el World Health Organization Collaborative Study^{322, 323}. En Los Ángeles, el riesgo relativo de adenocarcinoma de cuello uterino aumentó desde 2,1 con el uso en algún momento hasta 4,4 con 12 años o más de uso de anticoncepción oral³²². Dado que la incidencia de adenocarcinoma de cuello uterino (que constituye el 10 % de todos los cánceres cervicales) ha aumentado en las mujeres jóvenes en los últimos 20 años, preocupa que dicho incremento refleje el uso de anticonceptivos orales³²⁴. Los anticonceptivos orales aumentan la ectopia cervical, pero no está claro si esto aumenta el riesgo de adenocarcinoma de cuello uterino.

En un extenso metaanálisis se concluyó que el riesgo relativo de cáncer cervical aumentaba con la mayor duración del uso (en las neoplasias *in situ* e invasivas, y en el cáncer epidermoide y el adenocarcinoma); no obstante, el riesgo se limitaba a los casos positivos en las pruebas del virus del papiloma humano (VPH)³²⁵. Un análisis conjunto de estudios de casos y controles reveló que el riesgo de cáncer cervical en las mujeres con VPH aumenta unas tres veces, pero no hasta después de 5 años de uso³²⁶.

Un metaanálisis de 24 estudios epidemiológicos contó con 16 573 mujeres con cáncer de cuello uterino y 35 509 mujeres sin cáncer de cuello uterino³²⁷. El riesgo de sufrir cáncer de cuello uterino *in situ* y cáncer invasivo aumentó aproximadamente el doble con la mayor duración de la toma de anticonceptivos orales. Tras la interrupción de los anticonceptivos orales, el riesgo se redujo de manera estable. No se observó aumento del riesgo con una duración de uso inferior a 5 años o al cabo de 10 años o más desde el último uso. Se observó la misma relación cuando se comparó a mujeres que era probable que se hubieran sometido a cribado con aquellas que probablemente no se habían sometido a ninguno. Aunque el número de pacientes era inferior, en las mujeres que dieron positivo para VPH se constató el mismo patrón de riesgo. Un riesgo parecido pero inferior se asoció a métodos inyectables sólo con gestágenos. Era insuficiente el número de pacientes para evaluar los anticonceptivos orales que sólo contenían gestágenos.

Se ha demostrado que las mujeres que utilizan anticonceptivos orales tienen más compañeros sexuales, más infecciones por el VPH y más citologías vaginales. Los datos del metaanálisis confirman estos hechos, además de una mayor incidencia de tabaquismo en las usuarias de anticonceptivos orales. Quizás, los análisis se ajustaban de manera eficaz para algunos de estos factores, pero el problema seguía siendo el mismo. No se dispone de datos suficientes para poder realizar estudios de casos y controles y de cohortes sobre el cribado citológico y para las diferencias relativas al uso de preservativos.

Actualmente se conocen tres factores importantes relativos al cáncer de cuello uterino: 1) el cáncer de cuello uterino está causado por el VPH; 2) el predominio o incidencia de cáncer de cuello uterino es menor gracias al cribado citológico; 3) la vacuna contra el VPH puede eliminar la mayor parte de casos de cáncer de cuello uterino. Las usuarias de anticonceptivos orales tienen comportamientos que las hacen más propensas a un mayor riesgo de sufrir infecciones causadas por el VPH. Además, los anticonceptivos orales podían aumentar la capacidad del VPH para establecerse en el cuello uterino. Una vez infectada por el VPH, los anticonceptivos orales podían influir en la respuesta de una mujer al VPH, por ejemplo, suprimiendo la respuesta inmunitaria. Por lo tanto, no se sabe con certeza si los datos de los casos y controles y las cohortes reflejan un efecto potenciador de los anticonceptivos orales sobre el riesgo de sufrir cáncer de cuello uterino o si los resultados se ven afectados por problemas con los factores de confusión de las infecciones del VPH y el predominio del cribado citológico.

Estos estudios refuerzan el cribado del VPH y citológico que ya recibe apoyo, y proporcionan otro argumento a favor de la vacuna contra el VPH. Los métodos a base de líquidos y la prueba del ADN del VPH identifican incluso mejor a las mujeres de riesgo. Por fortuna, la concentración de esteroides no oculta los cambios anormales en el cuello del útero, y la necesidad de renovaciones en la prescripción ofrece la oportunidad de una mejor detección de la enfermedad cervical. **Parece razonable** realizar citologías cada 6 meses en las mujeres que han tomado anticonceptivos orales durante más de 5 años, las cuales tienen asimismo mayor riesgo a causa de su conducta sexual (múltiples parejas sexuales, antecedentes de infecciones de transmisión sexual). El uso de anticonceptivos orales es apropiado para las mujeres con antecedentes de neoplasia intraepitelial cervical (NIC), incluidas las tratadas quirúrgicamente.

Cáncer hepático

La anticoncepción oral se ha vinculado con el desarrollo de carcinoma hepatocelular^{328, 329}. Sin embargo, el limitadísimo número de casos y, por tanto, la limitada potencia estadística, exigen gran precaución en la interpretación. En el estudio más extenso sobre este asunto, el WHO Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives, no se observó asociación entre la anticoncepción oral y el cáncer de hígado³³⁰. Incluso el análisis de casos y controles de anticonceptivos orales con acetato de ciproterona (que se sabe que es

tóxico para el hígado en dosis elevadas) no logró detectar indicios de un aumento del riesgo de cáncer hepático³³¹. En Estados Unidos, Japón, Suecia, Reino Unido y el País de Gales, las tasas de mortalidad por cáncer de hígado no variaron a pesar de la introducción y el uso de la anticoncepción oral^{332, 333}. En fechas más recientes, se ha observado un aumento de la incidencia y de la mortalidad del cáncer hepático en Estados Unidos, pero se cree que se debe a la hepatitis C y B³³⁴.

Cáncer de mama

A causa de la prevalencia del cáncer de mama y de su larga fase de latencia, persiste la inquietud sobre la relación entre la anticoncepción oral y el cáncer de mama, tanto entre las pacientes como entre los médicos. Vale la pena hacer hincapié en el efecto protector de las dosis más elevadas de anticonceptivos orales en la enfermedad mamaria benigna, un efecto que se manifestó al cabo de 2 años de uso³³⁵⁻³³⁷. Después de esos 2 años, se observó una reducción progresiva (en torno al 40 %) de la incidencia de cambios fibroquísticos en la mama. Las mujeres que tomaban anticonceptivos orales fueron cuatro veces menos propensas a padecer enfermedad mamaria benigna que las que no los tomaban, pero esta protección se limitaba a las usuarias activas y recientes. En la gran cohorte de la Oxford Family Planning Association, la incidencia de patología mamaria benigna disminuyó con el aumento en la duración del uso³³⁸. En un estudio francés de casos y controles se observó una reducción de la patología mamaria benigna no proliferativa asociada a los anticonceptivos orales en dosis bajas utilizados antes del primer embarazo a término, pero no se apreció un efecto sobre la enfermedad proliferativa con el uso después de un embarazo³³⁹. En un estudio canadiense de cohortes, que casi con toda certeza reflejó el empleo de anticonceptivos orales modernos de dosis bajas, se concluyó que los anticonceptivos orales protegen frente a la enfermedad benigna proliferativa, con una mayor reducción del riesgo conforme aumenta la duración del uso³⁴⁰.

En los estudios de cohortes del Royal College of General Practitioners³⁴¹, Oxford Family Planning Association^{342, 343}, Nurses' Health Study³⁴⁴ y Walnut Creek³⁴⁵ no se observaron diferencias significativas en las tasas de cáncer de mama entre usuarias y no usuarias. No obstante, la inclusión de las pacientes en estos estudios tuvo lugar cuando la anticoncepción oral era todavía un asunto principalmente de parejas casadas que espaciaban los embarazos. A principios de la década de 1980, las mujeres utilizaban la anticoncepción oral desde su juventud, durante períodos más largos y con el fin de retrasar el primer embarazo (no hay que olvidar que un embarazo a término en la juventud protege frente al cáncer de mama).

Los estudios de casos y controles se han centrado en el uso de la anticoncepción oral en la juventud, durante un tiempo prolongado y para retrasar el primer embarazo a término. Dado que las mujeres que utilizaron la anticoncepción oral de esta forma están ahora alcanzando las edades del cáncer de mama posmenopáusicas, muchos estudios se han centrado en el riesgo de cáncer de mama diagnosticado antes de los 45 años (sólo el 13 % de todos los cánceres de mama). Los resultados de tales estudios no son evidentes. Algunos estudios han señalado un aumento global del riesgo relativo de cáncer de mama premenopáusicas incipiente³⁴⁶⁻³⁵⁴, mientras que en otros no se observó un incremento del riesgo global³⁵⁵⁻³⁵⁷. El resultado más impresionante indica un vínculo en la mayoría de los estudios³⁵⁸⁻³⁶³, pero no en todos³⁶⁴⁻³⁶⁸, entre el cáncer de mama incipiente antes de los 40 años y las mujeres que han tomado anticonceptivos orales durante mucho tiempo.

Un grupo en colaboración volvió a analizar los datos de 54 estudios en 26 países, con un total de 53 297 mujeres con cáncer de mama y 100 239 sin cáncer de mama, con vistas a evaluar la relación entre el riesgo de cáncer de mama y el uso de anticonceptivos orales^{369, 370}. Los anticonceptivos orales se agruparon en tres categorías: dosis bajas, medias y elevadas (relacionadas con menos de 50 µg, 50 µg y más de 50 µg de estrógenos). En el momento del diagnóstico, el 9 % de las mujeres con cáncer de mama tenían menos de 35 años, el 25 % entre 35 y 44, el 33 % entre 45 y 54 años, y el 33 % más de 55. Un porcentaje similar de mujeres con cáncer de mama (41 %) y de mujeres sin cáncer de mama (40 %) habían tomado anticonceptivos orales en algún momento de su vida. En general, el riesgo relativo (RR) de cáncer de mama en las mujeres que los habían tomado en algún momento era ligeramente superior y estadísticamente significativo: RR = 1,07; IC = 1,03-1,10.

El RR analizado según la duración del uso en el estudio de colaboración estaba apenas elevado y no era estadísticamente significativo (incluso cuando se analizaba el uso a largo plazo, prácticamente continuo). Las mujeres que habían iniciado su uso en la adolescencia presentaban un aumento del RR del 20 %, estadísticamente significativo. En otras palabras, las usuarias recientes que iniciaron la anticoncepción oral antes de los 20 años presentaban un RR superior en comparación con las usuarias recientes que empezaron más tarde. Había indicios convincentes de una relación con el tiempo transcurrido desde el último uso, y se observó una elevación estadísticamente significativa del riesgo en las usuarias actuales y en las mujeres que habían dejado de tomarlos entre 1 y 4 años antes (uso reciente). No se observó influencia en este riesgo, con lo siguiente: antecedentes familiares de cáncer de mama, edad de la menarquia, país de origen, grupos étnicos, peso corporal, consumo de alcohol, años de estudios y diseño del estudio. No se observó variación según el tipo específico de estrógenos o progestágeno en los diversos productos. Es importante señalar que no hubo un efecto estadísticamente significativo de los preparados con dosis bajas, medias o elevadas. Diez años o más después de haber interrumpido el uso no se observó aumento del riesgo de cáncer de mama. De hecho, el riesgo de enfermedad metastásica, en comparación con los

tumores localizados, estaba disminuido: RR = 0,88; IC = 0,81-0,95.

Los datos se limitaron a los métodos sólo con progestágenos. El nuevo análisis indicó que los resultados eran similares a los de los anticonceptivos orales mixtos, pero un estudio más exhaustivo de las cifras revela que ningún RR alcanzó significación estadística.

En general, este masivo ejercicio estadístico ofreció buenas noticias. No se observaron efectos adversos importantes de los anticonceptivos orales. ***Aunque los datos indicaban que las mujeres jóvenes que empezaron a utilizar los anticonceptivos orales antes de los 20 años tenían mayor riesgo relativo de cáncer de mama durante su uso y en los 5 años posteriores a la interrupción, se trata de un período en que el cáncer de mama es muy inusual y, por tanto, tendría poca repercusión en el número real de casos de cáncer de mama.*** La diferencia entre la enfermedad localizada y la metastásica fue estadísticamente superior, y debe ser observable. Por ello, muchos años después de haber interrumpido el uso de anticonceptivos orales, el efecto principal puede ser la protección contra la enfermedad metastásica. El cáncer de mama es más frecuente a una edad más avanzada, y 10 años o más después de haberlos interrumpido, el riesgo no había aumentado

El Norwegian-Swedish Women's Lifestyle and Health Cohort Study se inició a principios de la década de 1990 para llevar el seguimiento de más de 100 000 mujeres, concretamente para analizar el papel de los anticonceptivos hormonales sobre la salud³⁷¹. Se informó de un pequeño aumento en el riesgo de cáncer de mama entre las usuarias actuales y recientes de anticonceptivos orales.

¿Qué otra explicación podría justificar un aumento del riesgo asociado sólo al uso actual o reciente, a la ausencia de incremento con la duración del uso y al retorno a la normalidad 10 años después de la exposición? El ligero aumento del riesgo podría estar influido por un sesgo de detección/vigilancia (más interacción con el sistema sanitario por las usuarias de anticonceptivos orales). También es posible que esta situación sea análoga a la del embarazo. Diversos estudios han indicado que el embarazo aumenta el riesgo de cáncer de mama de forma transitoria (durante un período de varios años) tras el nacimiento del primer hijo y que esto va seguido de una reducción del riesgo que dura toda la vida³⁷². Algunos autores han observado que un embarazo coincidente o reciente afecta de manera adversa a la supervivencia^{373,374}. Se dice que las hormonas del embarazo afectan de modo adverso a las células mamarias que ya han iniciado una transformación maligna, mientras que las células progenitoras normales se vuelven más resistentes debido al embarazo. Es posible que el uso precoz y reciente de anticonceptivos orales afecte asimismo al crecimiento de una neoplasia maligna preexistente, lo que explicaría la limitación del resultado al uso actual y reciente y el aumento de la enfermedad localizada. Con la acumulación de un mayor número de mujeres de más edad que anteriormente recibieron anticonceptivos orales, puede resultar evidente un efecto protector. En un estudio de casos y controles de mujeres de Toronto (Canadá) de 40 a 69 años, aquellas que 15 años o más antes habían tomado anticonceptivos orales durante 5 años o más presentaron un 50 % de reducción del riesgo de cáncer de mama³⁷⁵. Sin embargo, en un estudio de casos y controles de Suecia no se detectaron efectos ni beneficiosos ni adversos del uso anterior de anticonceptivos orales (principalmente productos con 50 µg de estrógenos) sobre el riesgo de cáncer de mama en las mujeres de 50 a 74 años³⁷⁶.

El estudio de casos y controles más extenso incluyó 4 575 mujeres estadounidenses con cáncer de mama, y lo más importante fue que éstas tenían entre 35 y 64 años de edad³⁷⁷. El riesgo de cáncer de mama no aumentó en las usuarias actuales o anteriores de anticonceptivos orales. No se observó un efecto adverso con la mayor duración de uso de dosis más elevadas de estrógenos ni diferencias en las usuarias actuales o recientes. El inicio a una edad más joven carecía de efecto, y no estaba aumentado el riesgo en las mujeres con antecedentes familiares de cáncer de mama. Este extenso estudio estadounidense proporcionó resultados siempre negativos. El siguiente estudio a mayor escala, en el que participaron mujeres de California, Canadá y Australia, centró la atención en el diagnóstico de cáncer de mama antes de los 40 años y no pudo detectar un aumento en usuarias actuales o anteriores de anticonceptivos orales³⁷⁸. Un estudio de casos y controles a gran escala y multicéntrico realizado con mujeres de menos de 55 años con cáncer de mama concluyó que el uso de anticonceptivos orales o la hormonoterapia posmenopáusica antes o después del diagnóstico no aumentaba el riesgo del primer cáncer de mama o de cáncer de mama recurrente³⁷⁹. Esta observación negativa no cambió por la duración de uso o la edad de uso. Un estudio de casos y controles realizado en Estados Unidos no halló aumento alguno del riesgo de carcinoma de mama *in situ* asociado al uso de anticonceptivos orales³⁸⁰. Además, no pudo detectarse aumento alguno de la mortalidad por cáncer de mama en las mujeres que habían tomado anticonceptivos orales^{381,382}.

En un estudio de cohortes realizado en Minnesota se concluyó que las mujeres con una familiar de primer grado con cáncer de mama tenían un riesgo superior de sufrir cáncer de mama con los anticonceptivos orales; sin embargo, esta asociación sólo estaba presente con los anticonceptivos orales que solían usarse antes de 1976 (formulaciones en dosis altas), y los intervalos de confianza eran amplios a causa del limitado número de casos (13 usuarias en algún momento)³⁸³. En un estudio de mujeres con mutaciones en *BRCA1* y *BRCA2*, un riesgo elevado de cáncer de mama asociado a la anticoncepción oral se basaba sólo en algunos casos y no alcanzó significación estadística³⁸⁴. Un estudio más extenso de casos y controles reveló que las portadoras de la mutación *BRCA1* mostraban pequeños incrementos del riesgo de cáncer de mama entre las usuarias de anticoncepción oral durante al menos 5 años, en las usuarias antes de

los 30 años y en las que presentaron un cáncer de mama antes de los 40³⁸⁵. Por el contrario, en otro estudio de casos y controles se concluyó que la toma de anticonceptivos orales durante al menos 5 años duplicaba el riesgo de cáncer de mama antes de los 50 años en las portadoras de *BRCA2*, pero no en portadoras de *BRCA1*³⁸⁶. En un análisis retrospectivo de una cohorte internacional de portadoras de *BRCA* se indicaba que se observaba un mayor riesgo de cáncer de mama con portadoras de ambas mutaciones, *BRCA1* y *BRCA2*, sólo con 4 años o más de uso antes de un embarazo a término³⁸⁷. Un estudio que centró la atención en anticonceptivos orales de dosis baja no pudo detectar asociación con el riesgo de cáncer de mama en portadoras de la mutación *BRCA*³⁸⁸. En otro estudio de casos y controles no se observó aumento del riesgo de cáncer de mama diagnosticado antes de los 40 años en portadoras de *BRCA1* o *BRCA2*³⁷⁸. Y por último, un estudio de casos y controles no pudo detectar un aumento significativo del riesgo de cáncer de mama contralateral entre portadoras y no portadoras de *BRCA1* y *BRCA2*³⁸⁹. Los datos con los anticonceptivos orales en portadoras de la mutación *BRCA* (que también se comentan en el cap. 16) son todos de observación y no son sólidos. ***Hasta que se disponga de mayor información, parece razonable informar a las portadoras de mutaciones BRCA de que la toma de anticonceptivos orales es probable que reduzca el riesgo de cáncer de ovarios, pero el efecto sobre el riesgo de cáncer de mama es dudoso.***

Un equipo de epidemiólogos de diversas instituciones de Estados Unidos realizó un estudio de casos y controles sobre la asociación entre la toma de anticonceptivos orales y el cáncer de mama lobulillar y ductal que tenía lugar en mujeres jóvenes (de menos de 44 años)³⁹⁰. Entre los casos se incluían 100 casos de cáncer lobulillar y 1 164 de cáncer ductal, y el uso de anticonceptivos orales no tuvo efecto significativo alguno sobre el cáncer de mama según el subtipo histológico. El cáncer lobulillar (15 % de todos los tumores malignos de mama) ha ido en aumento en Estados Unidos en los últimos años, incitando a estos investigadores a preguntarse si esto refleja una exposición a hormonas exógenas. Según sus datos, la respuesta es que no, lo que es muy tranquilizador porque está claro que el cáncer lobulillar es más sensible a las hormonas que el cáncer de mama ductal.

Incluso si se observa un aumento reducido del cáncer premenopáusico asociado a la toma de anticonceptivos orales, el número de casos debería ser muy reducido porque la mayoría de los casos de cáncer de mama tienen lugar después de los 40 años. Los estudios de casos y controles bien hechos y con un número elevado de participantes sobre la eficacia de los anticonceptivos orales de baja dosis modernos han sido de manera constante negativos y tranquilizadores.

RESUMEN — Anticonceptivos orales y riesgo de cáncer de mama:

- El uso actual y reciente de anticonceptivos orales puede asociarse al aumento de un 20 % del riesgo de cáncer de mama premenopáusico precoz (por debajo de los 35 años), esencialmente limitado a una enfermedad localizada y con un aumento muy pequeño del número real de casos (tan pequeño que no tendría ningún efecto importante sobre los valores de la incidencia). Esto puede deberse a un sesgo de detección/vigilancia y al crecimiento acelerado de neoplasias malignas ya presentes, una situación similar a los efectos del embarazo y del tratamiento hormonal posmenopáusico sobre el riesgo de cáncer de mama (tal como se revisó en el cap. 18). El incremento de cáncer de mama desde 1973 a 1994 entre las mujeres estadounidenses de más edad (justo aquellas que no habían podido tomar la píldora por su inexistencia) tranquiliza respecto a la posibilidad de que la píldora incremente el riesgo de cáncer de mama³⁹¹. En las mujeres menores de 50 años sólo se observó un ligero aumento durante el mismo período. El extenso estudio estadounidense de casos y controles en mujeres de 35 a 64 años tuvo resultados totalmente negativos y muy tranquilizadores.
- No existe un efecto del uso anterior o de la duración del empleo de anticonceptivos orales (hasta 15 años de uso continuo) sobre el riesgo de cáncer de mama, y tampoco existen indicios de que los anticonceptivos orales en dosis más elevadas aumenten el riesgo de este cáncer.
- El uso anterior de anticonceptivos orales puede asociarse a una reducción del riesgo de cáncer de mama metastásico en un momento más avanzado de la vida y, posiblemente, a una disminución del riesgo de cáncer de mama posmenopáusico.
- El uso de anticonceptivos orales no aumenta adicionalmente el riesgo de cáncer de mama en las mujeres con antecedentes familiares positivos de cáncer de mama ni en las mujeres con una enfermedad mamaria benigna confirmada.
- El médico no debe perder ninguna oportunidad de indicar a la paciente todos los factores que pueden afectar al cáncer de mama. La lactancia y el control del consumo de alcohol son buenos ejemplos y forman parte de los cuidados preventivos. Es especialmente importante motivar a las pacientes a que den el pecho a sus hijos. El efecto protector de la lactancia (aunque es probablemente pequeño, v. cap. 16) se ejerce principalmente sobre el cáncer de mama premenopáusico, que es el que más preocupa a las mujeres jóvenes que usan anticonceptivos orales.

El Nurses' Health Study informó de un riesgo de un 40 % menor de cáncer colorrectal asociado a 8 años de uso previo de anticonceptivos orales³⁹². Un metaanálisis de los estudios publicados concluyó que hay una reducción del 18 % en el riesgo de sufrir cáncer colorrectal en mujeres que siempre han tomado anticonceptivos orales, con un efecto más intenso en las usuarias recientes³⁹³. Tanto los estudios de casos y controles como los de cohortes han informado de una reducción del riesgo de cáncer colorrectal asociado al uso de anticonceptivos orales alguna vez³⁹⁴⁻³⁹⁶. ***Debe ofrecerse anticoncepción esteroidea a las mujeres con antecedentes familiares claros de cáncer colorrectal.***

Otros tumores malignos

El estudio Walnut Creek indicó que el melanoma estaba vinculado a la anticoncepción oral; no obstante, el principal factor de riesgo del melanoma es la exposición a la luz del sol. Una evaluación más precisa que utilizó las cohortes prospectivas del Royal College of General Practitioners de la Oxford Family Planning Association y la exposición a la luz del sol no reveló una diferencia significativa en el riesgo de melanoma al comparar mujeres usuarias con no usuarias³⁹⁷⁻³⁹⁹. No hay indicios que vinculen el uso de anticonceptivos orales con los cánceres de riñón o de vesícula biliar o con los tumores hipofisarios⁴⁰⁰. El uso prolongado de anticonceptivos orales puede incrementar ligeramente el riesgo de mola hidatídica⁴⁰¹⁻⁴⁰³. En un estudio de casos y controles se concluyó que los anticonceptivos orales reducen el riesgo de cáncer de las glándulas salivales⁴⁰⁴.

Volver al principio

Efectos endocrinos

Glándulas suprarrenales

Los estrógenos aumentan la globulina de unión al cortisol (CBG). Se había pensado que el aumento del cortisol plasmático durante la anticoncepción oral se debía a un aumento de la fijación por esta globulina y no a un incremento del cortisol activo libre. Hoy día está claro que las concentraciones de cortisol libre y activo están asimismo elevadas, pero sólo ligeramente⁴⁰⁵. Los estrógenos disminuyen la capacidad del hígado de metabolizar el cortisol y, además, la progesterona y los compuestos relacionados pueden desplazar el cortisol de la transcortina, contribuyendo así a la elevación del cortisol libre. Se desconocen las consecuencias de estas elevadas concentraciones durante períodos prolongados, pero no se ha detectado ningún efecto obvio. Si se considera esto en perspectiva, el aumento no es tan grande como el que tiene lugar en el embarazo y, de hecho, se sitúa dentro del intervalo normal de las mujeres no embarazadas.

Las suprarrenales responden a la corticotropina (ACTH) normalmente en las mujeres que toman anticonceptivos orales; por lo tanto, no se observa inhibición de la propia glándula suprarrenal. Los estudios iniciales indicaron que la respuesta a la metirapona (un bloqueante de la 11 β -hidroxilasa) era anormal, lo que daba a entender que la hipófisis estaba inhibida. No obstante, los estrógenos aceleran la conjugación de la metirapona por el hígado y, por tanto, el fármaco tiene menos efecto, lo cual explica las respuestas por debajo de lo normal que se comunicaron inicialmente. La reacción hipófiso-suprarrenal al estrés es normal en las mujeres que toman anticonceptivos orales.

Glándula tiroidea

Los estrógenos aumentan la síntesis y las concentraciones circulantes de globulina fijadora de tiroxina. Antes de la introducción de métodos para cuantificar las concentraciones de tiroxina libre, la evaluación de la función tiroidea era problemática. La cuantificación de la tiroxina (TSH) y la concentración de tiroxina libre en una mujer que toma anticonceptivos orales ofrecen una evaluación precisa del estado tiroideo de una paciente. La anticoncepción oral afecta la concentración total de tiroxina en sangre, así como a la cantidad de globulina fijadora, pero la concentración de tiroxina libre no se modifica⁴⁰⁵.

Volver al principio

Anticoncepción oral y reproducción

El efecto de los anticonceptivos orales en el aparato reproductor es menor de lo que se pensaba al principio. Los estudios iniciales que habían indicado efectos adversos no han resistido la prueba del tiempo ni el examen minucioso de múltiples estudios meticulosos. Existen dos campos principales que exigen una revisión: 1) el uso inadvertido de anticonceptivos orales durante el ciclo de la fecundación y al principio del embarazo, y 2) la reproducción tras la interrupción de los anticonceptivos orales.

Uso inadvertido durante el ciclo de la concepción y al principio del embarazo

Una de las razones, si no la más importante, de que la ausencia de hemorragia de privación mientras se toman anticonceptivos orales sea un problema tan fundamental es la ansiedad que provoca, tanto en la paciente como en el médico. La paciente se pone nerviosa por la inseguridad con respecto al embarazo, y el médico también está inquieto por la preocupación generada por los estudios retrospectivos, que indicaban un aumento del riesgo de malformaciones congénitas entre los hijos de las mujeres que estaban embarazadas y tomaban anticonceptivos orales. La organogénesis no tiene lugar durante las primeras 2 semanas de la vida embrionaria (primeras 4 semanas a partir de la última menstruación); sin embargo, los efectos teratógenos son posibles entre la tercera y la octava semanas de embriogénesis (5 a 10 semanas a partir de la última menstruación).

Las comunicaciones iniciales, que vinculaban a los esteroides anticonceptivos con malformaciones congénitas, no han podido comprobarse. Muchos autores sospechan un claro componente de sesgo de recuerdo en los pocos estudios positivos, debido a una tendencia de las pacientes con hijos con malformaciones a recordar detalles de éstos con mayor precisión que de sus hijos normales. Otros problemas de confusión han sido el hecho de no considerar las razones para la administración de hormonas (p. ej., metrorragia en un embarazo ya de por sí anormal) y la incapacidad de delimitar el momento exacto del tratamiento (p. ej., éste a veces se limitaba a un período durante el cual el corazón no podía resultar afectado).

La primera vez que se alegó una asociación a anomalías cardíacas fue en la década de 1970^{406,407}. Este vínculo recibió un apoyo considerable por parte de un informe del U.S. Collaborative Perinatal Project; no obstante, un análisis posterior de esos datos puso de manifiesto varias incongruencias metodológicas⁴⁰⁸. En una revisión muy completa y crítica realizada en 1990, Simpson concluyó que no existía prueba alguna digna de crédito que implicase a los esteroides sexuales como teratógenos cardíacos⁴⁰⁹. De hecho, en su revisión, Simpson no encontró relación alguna entre la anticoncepción oral y los siguientes problemas: hipospadias, anomalías de reducción de los miembros, defectos del tubo neural y efectos mutágenos que podrían ser responsables de fetos con anomalías cromosómicas. Incluso la virilización no es una consideración práctica, ya que las dosis necesarias (p. ej., 20-40 mg de noretindrona al día) superan las actuales. Estas conclusiones reflejan el uso de los anticonceptivos orales, así como de los progestágenos solos.

En el pasado preocupaba el complejo VACTERL. Éste es un conjunto de anomalías vertebrales, anales, cardíacas, traqueoesofágicas, renales y de las extremidades. Mientras que los estudios de casos y controles indicaron una relación con la anticoncepción oral, los estudios prospectivos no han logrado demostrar conexión alguna entre los esteroides sexuales y el complejo VACTERL⁴¹⁰. En los metaanálisis de los estudios del riesgo de defectos congénitos con la ingestión de anticonceptivos orales durante el embarazo se concluyó que no existía un aumento del riesgo de malformaciones importantes, defectos cardíacos congénitos o defectos de reducción de las extremidades^{411,412}.

Se debe indicar a las mujeres que se quedaron embarazadas mientras tomaban anticonceptivos orales, o a las que los tomaron de forma inadvertida al principio del embarazo que el riesgo de una anomalía congénita importante no es superior al de la tasa general, es decir, del 2-3 %. Esta recomendación puede extenderse a las mujeres embarazadas expuestas a un progestágeno, como el acetato de medroxiprogesterona o el caproato de 17-hidroxiprogesterona^{413,414}.

Reproducción tras la interrupción de los anticonceptivos orales

Fecundidad

Los informes iniciales de los estudios prospectivos británicos indicaron que las antiguas usuarias de anticonceptivos orales tardaban en quedarse embarazadas. En el estudio Oxford Family Planning Association, el uso previo tenía en la fecundidad un efecto de retraso de hasta 42 meses en las mujeres nulíparas y de hasta 30 meses en las múltiparas⁴¹⁵. Supuestamente, el retraso se debió a una inhibición persistente del sistema reproductor hipotálamo-hipofisario.

Un análisis posterior de los datos de Oxford indicó que el retraso se concentraba en las mujeres de 30 a 34 años que no habían tenido hijos⁴¹⁶. A los 48 meses, el 82 % de estas mujeres había dado a luz, en comparación con el 89 % de las usuarias de otros métodos anticonceptivos, lo que no es una diferencia importante. No se observó efecto alguno en las mujeres menores de 30 años ni en las que habían tenido hijos con anterioridad. Las mujeres sin hijos de 25 a 29 años experimentaron cierto retraso en la reanudación de la fecundidad, pero a los 48 meses el 91 % de ellas ya había dado a luz, en comparación con el 92 % que utilizaban otros métodos.

Este retraso fue observado también en Estados Unidos. En el área de Boston, el intervalo desde el cese de la anticoncepción hasta la concepción fue de 13 meses o superior en el 24,8 % de las usuarias previas de anticoncepción oral, en comparación con el 10,6 % en las usuarias previas de todos los demás métodos (el 12,4 % en las usuarias de un DIU, el 8,5 % en las que utilizaban diafragmas y el 11,9 % en las usaban otros métodos)⁴¹⁷. Las que usaban anticonceptivos orales presentaron un porcentaje mensual de concepciones menor

durante los primeros 3 meses y un porcentaje algo menor desde los 4 a los 10 meses. Se necesitaron 24 meses para que el 90 % de las antiguas usuarias de anticonceptivos orales se quedaran embarazadas, 14 meses para las que utilizaban DIU y 10 meses para las que usaban diafragmas. Los resultados similares en Connecticut indican que este retraso duró al menos 1 año y que el efecto fue mayor con preparados en dosis altas⁴¹⁸. A pesar de la posibilidad de un retraso, no hay indicios de que la esterilidad aumente con el uso de la anticoncepción oral. De hecho, en las mujeres jóvenes, el uso anterior de anticonceptivos orales se asocia a un riesgo inferior de esterilidad primaria⁴¹⁹. Es más, los estudios que indican un retraso en la concepción están influidos por los productos antiguos con dosis elevadas. En un estudio prospectivo del Reino Unido que refleja el uso de los anticonceptivos orales modernos con dosis bajas no se observó un retraso en la concepción y, en cambio, el uso a largo plazo se asoció a una mayor fecundidad⁴²⁰. El European Active Surveillance Study on Oral Contraceptives fue un estudio de cohortes realizado con 59 510 usuarias de anticonceptivos orales de dosis baja. Los índices de embarazo a 1 año y antes tras la interrupción de los anticonceptivos orales no se vieron afectados negativamente, independientemente del tipo de progestágeno, la duración de uso o el número de partos⁴²¹. Al cabo de 2 años, el índice de embarazo era del 88,3 %, y el tiempo promedio hasta quedar embarazada, de 5,5 ciclos. Los informes anteriores que indican un retraso a la hora de conseguir un embarazo es posible que se hayan visto influenciados no sólo por productos de dosis más altas, sino también por la incapacidad de explicar una reducción de la fecundidad causada por la edad y la prescripción de anticonceptivos orales a mujeres con períodos menstruales anovulatorios e irregulares. ***Es poco probable que las mujeres que interrumpen la toma de anticonceptivos orales esteroideos de dosis baja presenten algún retraso significativo a la hora de conseguir un embarazo, comparado con la experiencia de la población general.***

Aborto espontáneo

No se observa un aumento de la incidencia de abortos espontáneos en los embarazos después de haber interrumpido la anticoncepción oral. En efecto, la tasa de abortos espontáneos y de mortinatalidad es ligeramente inferior en las antiguas usuarias de la píldora, alrededor del 1 % menos para los abortos espontáneos y del 0,3 % menos para la mortinatalidad⁴²². Se ha observado que el efecto protector del uso anterior de anticonceptivos orales frente a los abortos espontáneos es más evidente en las mujeres que se quedaron embarazadas después de los 30 años⁴²³.

Desenlace del embarazo

No existen pruebas de que los anticonceptivos orales provoquen alteraciones en las células germinativas individuales que podrían originar más tarde un producto de la concepción anormal⁴⁰⁹. No se observa un aumento del número de niños anormales nacidos de antiguas usuarias de anticonceptivos orales y tampoco cambios en la proporción de hombres y mujeres (que es un signo de mutaciones recesivas ligadas al sexo)^{422, 424}. Estas observaciones no se modifican cuando se analiza la duración del uso. Las observaciones iniciales de que las mujeres que habían utilizado antes anticonceptivos orales presentaban un aumento de fetos con anomalías cromosómicas no se han confirmado. Además, tal como se ha comentado anteriormente, no se produce un aumento del índice de abortos después de la interrupción, algo que debería esperarse si los anticonceptivos orales indujesen anomalías cromosómicas, ya que éstas son la causa principal de abortos espontáneos.

En un seguimiento durante 3 años de niños cuyas madres habían tomado anticonceptivos orales antes de la concepción no se detectaron diferencias en cuanto a peso, anemia, inteligencia o desarrollo⁴²⁵. Las antiguas usuarias de la píldora no muestran aumento alguno de morbilidad o mortalidad perinatales, prematuridad o bajo peso al nacer^{426, 427}. Se ha observado que la gemelaridad dicigótica es casi dos veces más frecuente (1,6 % frente al 1 %) en las mujeres que conciben pronto después de haber dejado de tomar anticonceptivos orales⁴²². Este efecto fue mayor con un uso más prolongado.

La única razón (que, por otra parte, es excelente) para recomendar que una mujer no intente quedarse embarazada durante 1 mes o 2 después de interrumpir la píldora es mejorar la exactitud de las fechas de la gestación al permitir una identificación precisa de la fecha de la última menstruación.

Volver al principio

Inicio de la anticoncepción oral en el período puerperal

La consulta a las 6 semanas del parto es un anacronismo. Se fundamenta en textos y enseñanzas antiguos que datan de cuando predominaban las infecciones y antes de la comercialización de los métodos anticonceptivos modernos. Esta consulta y la exploración ginecológica que se realizaban al cabo de 6 semanas se basaban en la idea de que la involución de los cambios del embarazo durante 6 semanas sería suficiente para llevar a cabo una exploración eficaz que determinase el retorno a la normalidad de la anatomía del aparato

genital femenino. Ha llegado el momento del cambio. Muchas mujeres reanudan la actividad sexual antes de la sexta semana del período puerperal y, puesto que es frecuente que la ovulación retorne antes de las 6 semanas, la tradición obstétrica de programar la consulta puerperal a las 6 semanas debería cambiar. Una consulta después de 3 semanas sería más efectiva para no tener sorpresas durante el puerperio, evitando la concepción en este período al iniciarse antes la anticoncepción efectiva. No existe motivo alguno por el que no pueda aplazarse la exploración física completa en las mujeres asintomáticas hasta la visita de seguimiento al cabo de 3 meses que forma parte de un tratamiento anticonceptivo apropiado.

Retorno de la ovulación durante el puerperio en mujeres no lactantes

En las mujeres no lactantes, la concentración de gonadotropinas se mantiene baja durante el inicio del puerperio y vuelve a la normalidad entre la tercera y la quinta semana, cuando la concentración de prolactina vuelve a ser la inicial. En un estudio muy minucioso de 22 mujeres, ninguna de ellas ovuló antes de que transcurrieran 25 días del parto, pero 11 ovularon antes de la sexta semana del puerperio^{428, 429}. Además, dos terceras partes de las mujeres ovularon antes de la primera menstruación. ***Por lo tanto, las mujeres no lactantes comienzan a ovular después de 3 semanas de puerperio, y el retorno de la menstruación no puede utilizarse como indicador.***

Efecto anticonceptivo de la lactancia

En las sociedades humanas primitivas, la duración del intervalo entre partos era muy importante para la supervivencia de los niños pequeños. A lo largo de la historia de la humanidad, ninguna sociedad preliteraria ha alcanzado un índice de fecundidad al máximo nivel posible. Entre las mujeres Kung, cazadoras-recolectoras y nómadas, era elevada la frecuencia de lactancia y daban a luz cada 4 años aproximadamente⁴³⁰. La amenorrea de la lactancia, que puede durar hasta 2 años, ha sido el método anticonceptivo natural más eficaz⁴³¹. De hecho, la lactancia es el mecanismo que mantiene un intervalo razonable entre los embarazos en todos los animales que se aparean de manera no estacional. En África y Asia, la lactancia disminuye el índice de fecundidad en una media aproximada del 30 %⁴³². Los intervalos entre partos inferiores a 2 años se asocian a una mayor incidencia de bajo peso al nacer, de parto prematuro y de mortalidad neonatal para el recién nacido, y de desnutrición, infección y aumento de la mortalidad durante el segundo año para el hijo anterior⁴³³.

La eficacia anticonceptiva de la lactancia, es decir, el intervalo transcurrido entre los partos, depende del grado de nutrición de la madre, la intensidad de la succión y la cantidad de alimento complementario que se añada a la dieta del lactante. Tanto las mujeres bien alimentadas como las desnutridas vuelven a ovular en el mismo momento del puerperio⁴³⁴.

Las mujeres amenorreicas que dan el pecho exclusivamente (lactancia completa) a intervalos regulares, incluso de noche, tienen durante los primeros 6 meses de puerperio protección anticonceptiva equivalente a la de los anticonceptivos orales (98 % de eficacia), pero con la menstruación o después de 6 meses, las posibilidades de ovulación aumentan^{429, 435}. Con la lactancia total o casi total, aproximadamente el 70 % de las mujeres se mantienen amenorreicas durante 6 meses, y sólo el 37 % durante 1 año; no obstante, con la lactancia materna exclusiva la eficacia anticonceptiva al año es elevada, de un 92 %⁴³⁵. Las mujeres que alimentan a sus hijos con lactancia natural completa presentan alguna hemorragia vaginal u oligometrorragia durante las primeras 8 semanas del puerperio, pero dichas pérdidas no se deben a ovulación⁴³⁶. Así pues, la lactancia tiene un efecto anticonceptivo, pero es variable y poco fiable en todas las mujeres.

La concentración de prolactina aumenta en respuesta al estímulo de succión repetido de la lactancia. Ante una intensidad y frecuencia suficientes, la concentración de prolactina se mantiene elevada. En estas condiciones, la concentración de folitropina (FSH) se sitúa en la parte inferior del intervalo normal (habiendo aumentado desde una concentración muy baja en el momento del parto hasta el intervalo folicular en las primeras 3 semanas del puerperio) y los valores de lutropina (LH) también se sitúan en la parte baja del intervalo normal. Esta baja concentración de gonadotropinas no permite que el ovario presente desarrollo folicular ni secrete estrógenos durante la hiperprolactinemia de la lactancia. Por lo tanto, es habitual que las mujeres lactantes se quejen de sequedad vaginal y dispareunia. *Se desaconseja la utilización de preparados de estrógenos vaginales porque la absorción del estrógeno puede inhibir la producción de leche. Conviene utilizar lubricantes vaginales hasta que se reanuden la función ovárica y la producción de estrógeno.*

Retorno de la ovulación en mujeres lactantes

El retorno de la ovulación en las mujeres lactantes se ha documentado en mujeres de todas las partes del mundo. En Chile, el 14 % de las mujeres ovularon durante la lactancia exclusiva, a pesar de que ésta constituyó una anticoncepción efectiva hasta los 3 meses del puerperio^{437, 438}. Se ha argumentado que el umbral para la inhibición de la ovulación es un mínimo de 5 tomas, con una duración total de la lactancia de como mínimo 65 min/día⁴³⁹. No obstante, en los estudios de Chile, la frecuencia de lactancia era la misma para las

mujeres lactantes que ovulaban y las que no.

En México, en un estudio realizado con 29 madres lactantes y con 10 no lactantes se observó que, en ausencia de metrorragia y de alimentación complementaria, el 100 % de las lactantes permanecieron anovulatorias durante 3 meses después del parto, y el 96 % hasta los 6 meses⁴⁴⁰. La mediana de tiempo desde el parto hasta la primera ovulación fue de 259 días para las lactantes, comparada con 119 días para las no lactantes. Sin embargo, al cabo de 3 meses del parto, el 18 % de las lactantes había ovulado.

En una población bien alimentada de Australia, menos del 20 % de las mujeres lactantes ovularon hacia el sexto mes después del parto, y menos del 25 % tuvieron la menstruación⁴⁴¹. Ni el momento de la primera alimentación complementaria ni la cantidad de la misma pronosticaron el retorno de la ovulación o la menstruación. Dicho de otra manera, incluso en las mujeres que dan a sus lactantes alimentación complementaria, se produce una inhibición efectiva de la ovulación durante los primeros 6 meses de lactancia.

Volver al principio

¿Qué hacen las parejas en realidad? Riesgo de embarazo

Con demasiada frecuencia, algunos autores insisten en que muchas parejas no reanudan las relaciones sexuales antes de la sexta semana del puerperio. Convendría destacar que, según estudios longitudinales, un número bastante elevado de éstas lo hace. En Inglaterra, alrededor de una tercera parte de las mujeres primíparas reanudó las relaciones a las 6 semanas, y la práctica totalidad a los 3 meses⁴⁴². Un estudio aleatorio de todas las mujeres que dieron a luz en la región Grampian de Escocia en los años 1990 y 1991 reveló que el 71 % había tenido relaciones a las 8 semanas del puerperio, la mayoría de ellas a las 5 semanas⁴⁴³. En otro estudio longitudinal de seguimiento, prácticamente el 60 % de las mujeres reiniciaron las relaciones *dentro* de las 6 semanas siguientes al parto⁴⁴⁴. En Carolina del Norte, el 57 % de las mujeres volvió a tener relaciones a la sexta semana del puerperio⁴⁴⁵. En Tailandia, el 35 % de las mujeres afirmó haber reanudado la actividad sexual antes de la sexta semana del puerperio, y no se observaron diferencias al comparar los partos vaginales o por cesárea, ni con episiotomías o sin ellas⁴⁴⁶. En un estudio realizado en Canadá se observó que la lactancia se asociaba a un reinicio más temprano, y no posterior, de las relaciones⁴⁴⁷. En un estudio llevado a cabo en el Reino Unido, 166 de 328 mujeres habían reanudado las relaciones sexuales, la mayoría de ellas antes de la sexta semana del puerperio, y sólo 55 de las 166 mujeres sexualmente activas solicitaron asesoramiento médico relacionado con la reanudación de la actividad sexual⁴⁴⁸. En Nigeria, el 32 % de las madres lactantes reiniciaron la actividad sexual a las 6 semanas del parto, pero sólo el 5 % comenzó a utilizar un método anticonceptivo⁴⁴⁹.

Roger Short ha documentado que en Australia, entre las mujeres que practican el coito sin precauciones durante la amenorrea de la lactancia y utilizan anticoncepción cuando se reanuda la menstruación, el 1,7 % se quedan embarazadas los primeros 6 meses de lactancia, el 7 % después de 12 meses y el 13 % al cabo de 24 meses⁴⁵⁰. En un estudio llevado a cabo con 422 mujeres de clase media realizado en Santiago de Chile, sólo se produjo un embarazo (en el mes 6) cuando se confiaba de forma consciente en la amenorrea de la lactancia como anticoncepción⁴⁵¹. Esto equivalía a una tabla de vida acumulativa de índice de embarazo al cabo de 6 meses del 0,45 %. Sin embargo, este logro requirió un programa exhaustivo de educación y apoyo. En este estudio, el 9 % de las mujeres que practicaban lactancia exclusiva volvió a tener la menstruación al cabo de 3 meses y el 19 % al cabo de 6 meses. Sin duda, este aumento en la supresión de la fecundidad reflejaba la intensidad del programa de lactancia y la motivación de las participantes. En Chile, la probabilidad de embarazo en mujeres lactantes que presentan amenorrea se estableció en el 0,9 % a los 6 meses y el 17 % a los 12 meses, y la de las mujeres que menstruaban en el 36 % a los 6 meses y el 55 % a los 12 meses⁴⁵². En Pakistán, las mujeres que eligieron de forma voluntaria la amenorrea de la lactancia como método anticonceptivo manifestaron un índice de embarazo de sólo el 1,1 % a los 12 meses si se habían mantenido amenorreicas⁴⁵³.

En 1989, un grupo internacional de investigadores en el campo de la esterilidad durante la lactancia alcanzó el siguiente consenso, denominado Consenso de Bellagio (llamado así por el lugar donde se celebró la conferencia, en Bellagio, Italia)⁴⁵⁴:

«El efecto por el que la lactancia maximiza el intervalo entre partos se consigue cuando la madre realiza una lactancia ‘exclusiva’, o prácticamente exclusiva, y se mantiene amenorreica. Cuando se cumplen estas dos condiciones, la lactancia constituye una forma de evitar el embarazo en un 98 % durante los primeros 6 meses».

Lactancia exclusiva significa que todo el estímulo de succión del lactante se dirige a la madre. No tiene lugar ninguna disminución de la succión mediante alimentación complementaria o la utilización de un chupete. El nivel de protección Bellagio durante los primeros 6 meses de lactancia exclusiva o prácticamente exclusiva ha sido confirmado en estudios clínicos^{435, 455}.

La OMS realizó un estudio de cohortes a gran escala que examinaba la relación entre la lactancia y la amenorrea, así como el índice de embarazo durante la amenorrea de la lactancia⁴⁵⁶⁻⁴⁵⁹. Las mujeres que seguían lactando y se mantenían amenorreicas presentaban índices de embarazo del 0,8 % a los 6 meses y el 4,4 % a los 12 meses, lo que confirma de nuevo el Consenso de Bellagio.

La duración de los loquios puerperales es variable y puede complicar la detección del inicio del sangrado menstrual. En el estudio de la OMS, los loquios puerperales se observaron desde un mínimo de 2 días hasta un máximo de 90 días, con una duración media de 27 días⁴⁵⁹. La mayoría de las mujeres con amenorrea de la lactancia no presentan sangrado menstrual real antes del día 56 del puerperio (8 semanas). La frecuencia de las tomas no tiene efecto alguno sobre la duración de los loquios puerperales.

Por lo tanto, sólo las mujeres amenorreicas que practican lactancia exclusiva en intervalos regulares, también durante la noche, durante los 6 primeros meses tienen una protección anticonceptiva equivalente a la obtenida con anticoncepción oral; con menstruación o 6 meses después del parto, el riesgo de ovulación se incrementa^{429, 435, 460}. La alimentación complementaria aumenta el riesgo de ovulación (y embarazo) incluso en las mujeres amenorreicas⁴⁵². La mujer que realiza lactancia exclusiva logra una protección total frente al embarazo durante sólo 10 semanas⁴³⁶.

Las mujeres que conocen bien el método de la mucosidad cervical pueden detectar signos de mucosidad de tipo fecundo antes de la primera menstruación durante el período puerperal. No obstante, se producen muchas interpretaciones que constituyen falsos positivos y falsos negativos⁴⁶¹. Este método no puede utilizarse con excesiva confianza hasta que se reanude la menstruación.

Volver al principio

Anticoncepción después del parto

Un embarazo reciente y un recién nacido son una motivación firme para que la madre sopesa las ventajas y los inconvenientes de la anticoncepción. En las mujeres no lactantes, la ovulación puede tener lugar durante la cuarta semana del puerperio. Recomendamos encarecidamente a los médicos y a las pacientes que inicien una nueva tradición: programar la primera visita del puerperio durante la ***tercera semana después del parto***. En este momento, deben someterse a evaluación incluso las mujeres lactantes, para determinar si la lactancia es exclusiva, o si es necesario un método anticonceptivo complementario.

La anticoncepción complementaria es necesaria durante la lactancia en la mayoría de las mujeres. Aunque esto no significa que no deba fomentarse la lactancia exclusiva y subrayarse la protección obtenida durante los primeros 6 meses de lactancia. Pero después de 3 meses, la primera ovulación puede preceder al primer sangrado menstrual. La mitad de las mujeres estudiadas que no realizan lactancia exclusiva ovulan antes de la sexta semana, el momento de la consulta puerperal clásica; la consulta durante la tercera semana del puerperio, tanto para las madres lactantes como para las que no lo son, es muy recomendable para realizar un asesoramiento anticonceptivo.

La regla de los 3:

En presencia de una lactancia materna TOTAL, debe utilizarse un método anticonceptivo empezando en el ***tercer mes del puerperio***.

Con una lactancia materna PARCIAL o SIN lactancia materna, debe utilizarse un método anticonceptivo durante la ***tercera semana del puerperio***.

Después de la interrupción espontánea o voluntaria de un embarazo de menos de 12 semanas, puede iniciarse de manera inmediata la anticoncepción con esteroides. Tras un embarazo de 12 semanas o más, conviene seguir la norma de la tercera semana del puerperio cuando el embarazo sea a término o esté casi a término, para evitar el riesgo de tromboembolia venosa en el puerperio (v. más adelante).

No resulta sorprendente que la inhibición de la secreción de prolactina con un agonista de la dopamina (p. ej., bromocriptina) se asocie a un retorno de la secreción de gonadotropinas en la segunda semana del puerperio y un reinicio más temprano de la ovulación y la menstruación⁴⁶². En las mujeres tratadas con agonistas de la dopamina en el parto o inmediatamente después, se requiere anticoncepción 1 semana antes, durante la segunda semana del puerperio⁴⁶³.

Se ha demostrado que los anticonceptivos orales, incluso en formulaciones de dosis baja, disminuyen la cantidad y la calidad de la lactancia en las mujeres durante el puerperio. A pesar de que existe cierta preocupación respecto del posible riesgo de transferencia de esteroides anticonceptivos al lactante (una cantidad significativa del componente progestágeno se secreta en la leche materna)^{464, 465},

hasta el momento no se han detectado efectos adversos. Puesto que el hierro es un factor importante en la actividad bacteriostática de la leche materna, conviene saber que las concentraciones de hierro y cobre en la leche materna no se ven afectadas por la utilización de anticonceptivos orales⁴⁶⁶.

En las mujeres que utilizan anticoncepción oral, es menor la incidencia de lactancia en el sexto mes del puerperio, independientemente de si comenzaron a tomar anticonceptivos orales durante el primero, segundo o tercer mes del puerperio⁴⁶⁷⁻⁴⁶⁹. En las mujeres con una alimentación adecuada no se detecta alteración alguna en el crecimiento y el desarrollo del lactante; cabe suponer que se produce una compensación, ya sea mediante alimentación complementaria o un incremento de la succión⁴⁷⁰⁻⁴⁷². En un estudio de 8 años de seguimiento llevado a cabo con hijos lactantes de madres que utilizaban anticonceptivos orales, no se detectó efecto alguno sobre las enfermedades, la inteligencia o el comportamiento psicológico⁴⁷³. En este estudio también se observó que las madres que seguían tratamiento con anticonceptivos orales lactaban durante un período de tiempo significativamente menor que los controles, una media de 3,7 meses, comparado con 4,6 meses en los controles.

A causa de la preocupación relacionada con el efecto de los anticonceptivos orales sobre la lactancia, una alternativa útil es combinar el efecto anticonceptivo de la lactancia con las minipíldoras que sólo contienen gestágenos; no se ha demostrado efecto adverso alguno en la lactancia en cuanto al volumen de leche y al crecimiento y desarrollo del lactante⁴⁷⁰⁻⁴⁷².

A diferencia de los anticonceptivos orales combinados, las minipíldoras compuestas únicamente por gestágenos producen incluso un aumento en la producción de leche, y las mujeres que las utilizan lactan durante más tiempo e introducen la alimentación complementaria de forma más tardía^{470, 474, 475}. Además, las minipíldoras pueden proteger contra la disminución de la masa ósea que se asocia a la lactancia, una posible ventaja en mujeres desnutridas⁴⁷⁶. Debido a una ligera influencia positiva sobre la lactancia, las minipíldoras pueden administrarse inmediatamente después del parto⁴⁷⁷. Por sí solos, los gestágenos no aumentan el riesgo de trombosis venosa^{478, 479}. En mujeres lactantes hispanoamericanas y con sobrepeso que habían sufrido diabetes gravídica, las minipíldoras compuestas únicamente por gestágenos se asociaron a un riesgo tres veces superior de sufrir diabetes mellitus no insulino dependiente²⁵¹. Se desconoce si éste es un riesgo para todas las mujeres que han manifestado diabetes gravídica; una actuación prudente sería recomendar otros métodos para este grupo específico de mujeres.

Riesgo de tromboembolia venosa puerperal

Aunque la tromboembolia venosa es un acontecimiento infrecuente, la posibilidad de consecuencias muy graves lo convierten en una consideración importante. Anteriormente, se suponía que el riesgo de tromboembolia venosa se concentraba en el período puerperal. En la actualidad, es evidente que la incidencia de este problema durante el puerperio ha disminuido, y es más común el diagnóstico prenatal. Sin lugar a dudas, un factor que ha contribuido a este cambio es la práctica, hoy en día habitual, de recuperar la movilidad poco después del parto. En Minnesota, la incidencia de la tromboembolia venosa prenatal se mantuvo constante durante 30 años, pero los casos del puerperio experimentaron una disminución superior a dos veces; sin embargo, el número de casos continuaba siendo cinco veces superior entre las mujeres en el período puerperal, comparadas con las mujeres gestantes⁴⁸⁰. En un estudio de supervisión a gran escala realizado en Estados Unidos, la mitad de los episodios se produjeron durante el embarazo y la otra mitad en el puerperio⁴⁸¹. No obstante, en España se observó una frecuencia ligeramente superior de casos durante el embarazo, en comparación con el período puerperal⁴⁸². En un informe estadounidense multicéntrico y a gran escala, se produjeron casi el doble de casos prenatales que durante el puerperio⁴⁸³.

En Suecia, durante el período de 10 años de la década de 1990, el índice de mortalidad por tromboembolia venosa era similar si se comparaban las mujeres embarazadas con las que tomaban anticonceptivos orales, aproximadamente 8 por cada millón de mujeres por año; la tasa de incidencia se aproximaba a 100 casos por 100 000 mujeres por año^{484, 485}. La mayoría de los casos de tromboembolia venosa se producen en personas con factores de riesgo bien identificados, entre ellos edad avanzada, obesidad, varices graves, cáncer, fracturas, intervenciones quirúrgicas y enfermedad inflamatoria intestinal⁴⁸⁶. A esta lista tienen que añadirse el embarazo y los anticonceptivos combinados con estrógeno y gestágenos.

El aumento de la tromboembolia venosa comienza poco después de la concepción, se mantiene durante el embarazo y la primera semana del puerperio y, a continuación, disminuye de forma progresiva, alcanzando los niveles iniciales entre las semanas 4 y 6 del puerperio⁴⁸⁰. La tromboembolia venosa es muy infrecuente a partir de las 6 semanas después del parto. Para minimizar el riesgo de tromboembolia venosa puerperal, la práctica anticonceptiva correcta ha resaltado durante décadas la necesidad de evitar la exposición a concentraciones farmacológicas de estrógeno inmediatamente después del parto. ***Por lo tanto, se recomienda que las madres no lactantes utilicen un método anticonceptivo que contenga únicamente gestágenos y que lo inicien en la tercera semana del puerperio; en la séptima semana es posible sustituirlo por un método combinado con estrógeno y gestágenos. Esta recomendación también es aplicable a los métodos vaginales y transdérmicos de anticoncepción con estrógeno y gestágenos.***

Volver al principio

Otras consideraciones

Prolactinomas

Como se sabe que los estrógenos estimulan la secreción de prolactina y provocan hipertrofia de las células lactótropas hipofisarias, es apropiado preocuparse por una posible relación entre la anticoncepción oral y los prolactinomas. Los estudios de casos y controles han concluido con uniformidad que dicha relación no existe^{487, 488}. Los datos del estudio del Royal College of General Practitioners y de la Oxford Family Planning Association no indicaron un aumento de la incidencia de adenomas hipofisarios^{400, 489}. El uso anterior de anticonceptivos orales no se relaciona con el tamaño de los prolactinomas, ni en la presentación ni en el momento del diagnóstico^{489, 490}. Puede prescribirse la anticoncepción oral a pacientes con microadenomas hipofisarios sin temor a un crecimiento posterior del tumor^{491, 492}. ***Nosotros hemos prescrito sistemáticamente anticonceptivos orales a pacientes con microadenomas hipofisarios y nunca hemos observado indicios de crecimiento tumoral.***

Amenorrea tras el uso de la píldora

La incidencia aproximada de «amenorrea tras el uso de la píldora» es del 0,7-0,8 %, lo que equivale a la incidencia de la amenorrea secundaria espontánea^{427, 493, 494}, y no existen pruebas de que la anticoncepción oral cause amenorrea secundaria. Si existe una relación entre causa y efecto entre la anticoncepción oral y una amenorrea posterior, cabría esperar un aumento de la incidencia de esterilidad después de que una población determinada interrumpiera el uso de la anticoncepción oral. En las mujeres que interrumpen la anticoncepción oral para quedarse embarazadas, el 50 % concibe a los 3 meses, y al cabo de 2 años sólo un máximo del 15 % de mujeres nulíparas y del 7 % de mujeres que han tenido algún hijo no logran quedarse embarazadas⁴²⁷. Se trata de tasas semejantes a las citadas sobre la prevalencia de la esterilidad espontánea. Los intentos de confirmar una relación de causa-efecto entre el uso de un anticonceptivo oral y la amenorrea secundaria han fracasado⁴⁹⁵. A pesar de que las pacientes con este problema reciben cuidados médicos con mayor celeridad a causa del uso previo de anticonceptivos orales y con vistas a un seguimiento, no se ha observado una relación de causa-efecto. Hay que evaluar a las mujeres que no recuperan la función menstrual en 12 meses de la misma forma que cualquier otra paciente con amenorrea secundaria.

Uso durante la pubertad

¿Debe aconsejarse la anticoncepción oral a una joven con menstruaciones irregulares y oligovulación o anovulación? El temor a una esterilidad posterior no debe ser un obstáculo para proporcionar una anticoncepción adecuada. Las mujeres que tienen menstruaciones irregulares son más propensas a presentar amenorrea secundaria, usen o no anticonceptivos orales. En una mujer joven, la posibilidad de una amenorrea secundaria posterior es un riesgo menor y un problema menos urgente que la falta de protección. La necesidad de anticoncepción tiene prioridad.

No hay indicios de que el uso de anticonceptivos orales en una chica que está en la pubertad y tiene relaciones sexuales afecte al crecimiento y al desarrollo del aparato reproductor⁴¹⁹. De nuevo, la preocupación principal es y debería ser la prevención de un embarazo no deseado. Para la mayoría de las adolescentes, la anticoncepción oral, recomendada en el envase de 28 días para un mejor cumplimiento terapéutico, es el método anticonceptivo de elección. Sin embargo, es posible conseguir una continuación más adecuada mediante los métodos anticonceptivos con estrógeno y gestágenos vaginales y transdérmicos (v. cap. 23).

Enfermedades oculares y auditivas

Durante las décadas de 1960 y 1970 se publicaron numerosas comunicaciones anecdóticas de trastornos oculares en las mujeres que tomaban anticonceptivos orales. Un análisis de los dos extensos estudios británicos de cohortes (Royal College of General Practitioners' Study y Oxford Family Planning Association Study) no reveló aumento alguno del riesgo de las siguientes enfermedades: conjuntivitis, queratitis, iritis, enfermedad lagrimal, estrabismo, cataratas, glaucoma y desprendimiento de retina⁴⁹⁶. Las lesiones vasculares de la retina fueron algo más frecuentes en las usuarias recientes de anticonceptivos orales, pero este hecho no alcanzó significación estadística. Puede que las lentillas se toleren peor y se necesite un uso más frecuente de soluciones humectantes.

En el Oxford Family Planning Association Study no se observaron indicios de efectos adversos de los anticonceptivos orales en los trastornos auditivos⁴⁹⁷.

Esclerosis múltiple

En estudios de terceras cohortes (el Royal College of General Practitioners' Study, el Oxford Family Planning Association Study y el Nurses' Health Study) no se observaron indicios de ningún efecto de la utilización de anticonceptivos orales sobre el riesgo o la evolución de la esclerosis múltiple⁴⁹⁸⁻⁵⁰⁰. Un estudio de casos y controles sugería que se constataba una reducción sustancial de la incidencia de esclerosis múltiple en quienes habían tomado anticonceptivos orales recientemente, que tal vez retrasaban el inicio de la enfermedad⁵⁰¹. Un estudio de cohortes con pocas participantes (7 mujeres que tomaban anticonceptivos orales) indicó que los síntomas aumentaban durante el intervalo sin tomar la píldora⁵⁰². Las pacientes con esclerosis múltiple deben considerar utilizar la pauta de administración diaria y continua.

Volver al principio

Infecciones y anticoncepción oral

Infecciones víricas de transmisión sexual

Las infecciones víricas de transmisión sexual son las producidas por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el virus del papiloma humano (VPH), el virus del herpes simple (VHS) y el de la hepatitis B (VHB). En la actualidad, no existen asociaciones conocidas entre la anticoncepción oral y las infecciones víricas de transmisión sexual. Por supuesto, una prevención significativa incluye los métodos de anticoncepción con diafragmas.

Hasta la fecha, la mayoría de los estudios no han detectado asociación alguna entre el uso de anticonceptivos orales y la seropositividad para el VIH, y algunos autores han señalado un efecto protector⁵⁰³⁻⁵⁰⁵. La anticoncepción con esteroides utilizada por las mujeres infectadas por el VIH no afecta a la evolución de la enfermedad^{506, 507}.

Los antirretrovíricos pueden disminuir la eficacia de la anticoncepción oral al alterar su metabolismo o al provocar diarreas y vómitos. A menudo, el tratamiento consiste en una combinación de 3 o 4 fármacos, y los estudios publicados suelen referirse a fármacos y dosis que ya no se utilizan en la actualidad. Por lo tanto, el nivel de influencia clínica sobre la anticoncepción con hormonas, si es que existe, no se ha estudiado en profundidad⁵⁰⁸. No obstante, los estudios sugieren que algunos de los antirretrovíricos se asocian a una disminución de la concentración de esteroides durante la utilización de anticonceptivos orales.

Se recomienda un planteamiento doble que asocie la eficacia anticonceptiva y la protección frente a las enfermedades de transmisión sexual ofrecida por los anticonceptivos esteroideos con el uso de un método de barrera que proteja de las infecciones víricas de transmisión sexual.

Infecciones bacterianas de transmisión sexual

Las infecciones de transmisión sexual (ITS) constituyen uno de los problemas de salud pública más frecuentes en Estados Unidos. La enfermedad inflamatoria pélvica (EIP) suele ser una consecuencia de las ITS. El mejor cálculo de la posterior esterilidad tubárica se desprende de un excelente informe sueco; aproximadamente el 12 % se observa tras un episodio de EIP, el 23 %, después de dos episodios, y el 54 %, después de 3 episodios⁵⁰⁹. Dado que la infección pélvica es la mayor amenaza individual para el futuro reproductor de una mujer joven, la actualmente reconocida protección que ofrecen los anticonceptivos orales frente a la EIP es muy importante⁵¹⁰⁻⁵¹². ***El riesgo de hospitalización por EIP se reduce en un 50-60 %, pero se necesita al menos un uso durante 12 meses, y la protección se limita a las usuarias actuales***^{510, 513}. Además, si una paciente sufre una infección pélvica, la gravedad de la salpingitis que puede observarse mediante laparoscopia es menor^{514, 515}. Se desconoce el mecanismo de dicha protección. Las posibilidades son el espesamiento del moco cervical, que evitaría el movimiento de patógenos y espermatozoides cargados de bacterias en el útero y las trompas, y una menor hemorragia menstrual, que reduciría el movimiento de los patógenos en las trompas, así como una reducción del «medio de cultivo». A esta protección se debe probablemente la mayor tasa de fecundidad que se observa en las antiguas usuarias de anticonceptivos orales^{419, 420}.

Se ha argumentado que esta protección se limita a la enfermedad gonocócica, y que las infecciones por clamidias pueden resultar favorecidas. La mayoría de los estudios publicados han señalado una asociación positiva de los anticonceptivos orales con cervicitis por clamidias de las vías genitales inferiores^{516, 517}. Dado que las infecciones por clamidias de las vías genitales inferiores están aumentando (actualmente, son las ITS más prevalentes en Estados Unidos) y que la tasa de hospitalizaciones por ITS también ha aumentado, vale la pena que tanto las pacientes como los médicos estén alertas ante los síntomas de cervicitis o salpingitis en las mujeres que toman anticonceptivos orales y tienen un riesgo elevado de ITS (parejas sexuales múltiples, antecedentes de ITS o flujo cervical). El mecanismo de la asociación entre la cervicitis por clamidias y los anticonceptivos orales puede ser la conocida extensión del epitelio cilíndrico desde

el interior del cuello uterino hacia el exterior (ectopia) que tiene lugar con el uso de anticonceptivos orales⁵¹⁸. Este ectropión puede posibilitar una recogida más efectiva de muestras del cuello para cultivo, con lo que se introduce un sesgo de detección en los estudios epidemiológicos.

A pesar de esta posible relación entre la anticoncepción oral y las infecciones por clamidias, debe hacerse hincapié en que no se ha demostrado que los anticonceptivos orales tengan un efecto que incremente la incidencia de esterilidad tubárica⁵¹⁹. De hecho, en varios estudios de casos y controles se observó que las usuarias de anticonceptivos orales con infecciones por clamidias estaban protegidas frente a la EIP sintomática^{520, 521}. En un estudio de casos y controles se señaló que las mujeres que toman anticonceptivos orales son más propensas a sufrir endometritis no diagnosticada, y esto explicaría la discrepancia entre las tasas observadas entre la infección genital superior e inferior⁵²². No obstante, esto no explica la ausencia de asociación entre el uso de anticonceptivos orales y la esterilidad tubárica. Por lo tanto, puede que la anticoncepción oral tenga una influencia distinta en las vías genitales altas y en las bajas. Estas observaciones sobre la fecundidad se han obtenido en su mayor parte, si no en la totalidad, en mujeres que tomaban anticonceptivos orales con 50 µg de estrógenos. No obstante, el continuo predominio de los progestágenos en las formulaciones con dosis bajas debe producir el mismo efecto protector. Los datos iniciales indicaban protección con los anticonceptivos orales de dosis bajas, pero un estudio posterior no logró demostrar una reducción de la enfermedad genital alta con los anticonceptivos orales ni con los métodos de barrera^{513, 523}.

Otras infecciones

En los estudios prospectivos británicos de anticonceptivos orales de dosis altas, las infecciones urinarias fueron un 20 % más frecuentes entre las usuarias de anticoncepción oral, y se observó una relación con la dosis de estrógenos. También se comunicó una incidencia mayor de cervicitis, que es un efecto relacionado con la dosis de progestágeno. La incidencia de cervicitis aumentó con la duración de uso de la píldora; no se modificó después de 6 meses, pero se triplicó en el sexto año de uso. Se observó un aumento significativo de diversas enfermedades víricas, como la varicela, lo que indica efectos esteroideos en el sistema inmunitario. Se desconoce la prevalencia de estos efectos con la anticoncepción oral en dosis bajas.

La anticoncepción oral parece proteger contra la vaginosis bacteriana y las infecciones por tricomonas⁵²⁴⁻⁵²⁷. No hay indicios que impliquen de manera convincente a la anticoncepción oral en las infecciones vaginales por *Candida*⁵²⁴; sin embargo, la experiencia clínica es a veces impresionante cuando la recidiva y la curación siguen de forma repetida al uso y a la interrupción de los anticonceptivos orales.

Volver al principio

Tratamiento de las pacientes

Contraindicaciones absolutas para el uso de anticonceptivos orales

1. Tromboflebitis, trastornos tromboembólicos (incluidos los antecedentes familiares cercanos, padres o hermanos, indicativos de una predisposición hereditaria a la trombosis venosa), enfermedad cerebrovascular, oclusión coronaria o antecedentes de estos procesos o de enfermedades que predispongan a esos problemas.
2. Insuficiencia hepática grave. Las hormonas esteroideas están contraindicadas en las pacientes con hepatitis hasta que las pruebas de función hepática se normalicen.
3. Antecedentes de arteriopatía coronaria o enfermedad cerebrovascular.
4. Jaquecas con aura.
5. Diabetes mellitus con enfermedad vascular.
6. Cáncer de mama diagnosticado o presunto.
7. Hemorragia vaginal anormal no diagnosticada.
8. Embarazo conocido o presunto.
9. Fumadoras de más de 35 años.

10. Hipercolesterolemia o hipertrigliceridemia graves.

11. Hipertensión arterial no controlada.

Contraindicaciones relativas que requieren juicio clínico y un consentimiento informado

1. Jaquecas sin aura.

2. Hipertensión arterial controlada.

3. Leiomioma uterino.

4. Diabetes gravídica.

5. Diabetes mellitus.

6. Cirugía programada.

7. Trastornos comiciales.

8. Ictericia obstructiva durante el embarazo.

9. Drepanocitosis o drepanocitosis C.

10. Enfermedades de la vesícula biliar.

11. Prolapso mitral.

12. Lupus eritematoso diseminado.

13. Hiperlipidemia.

14. Tabaquismo.

15. Hepatopatía.

Volver al principio

Decisiones clínicas

Vigilancia

Se puede prescribir anticoncepción hormonal a muchas mujeres sin necesidad de explorar las mamas y la pelvis⁵²⁸. Los problemas que requieren una evaluación más detallada pueden identificarse con una anamnesis meticulosa y la medición de la presión arterial. Con posterioridad, ante la mayor seguridad que ofrecen los preparados de dosis bajas en las mujeres jóvenes sanas sin factores de riesgo, se debe evaluar a las pacientes sólo cada 12 meses para descartar problemas mediante interrogatorio, medición de la presión arterial, análisis de orina, exploración de las mamas, palpación del hígado y exploración de la pelvis con citología vaginal. Las mujeres con factores de riesgo deben ser evaluadas cada 6 meses por personal con la formación adecuada para detectar problemas por medio de un interrogatorio y de la medición de la presión arterial. Las exploraciones de las mamas y la pelvis sólo son necesarias una vez al año. Vale la pena hacer hincapié en que se logra un mejor cumplimiento del tratamiento si se evalúa otra vez a las nuevas usuarias al cabo de 1-2 meses. Es en ese momento cuando es necesario afrontar y resolver los temores sutiles y las preocupaciones no expresadas.

La anticoncepción oral es más segura de lo que la mayoría de la gente cree, y los preparados de dosis bajas son extremadamente seguros. Los médicos deben hacer un gran esfuerzo por transmitir este mensaje a sus pacientes y colegas. Es preciso asegurarse de que las pacientes están adecuadamente asesoradas, ya sea por el médico o por el personal sanitario. El motivo principal por el que las pacientes interrumpen la anticoncepción oral es el temor a los efectos secundarios⁵²⁹. Hay que invertir tiempo en poner los riesgos en una perspectiva adecuada y hacer hincapié en los efectos beneficiosos y los riesgos.

La vigilancia analítica sólo debe utilizarse cuando esté indicada. Las determinaciones bioquímicas habituales no ofrecen una información suficiente para justificar su coste. La valoración del perfil de colesterol-lipoproteínas y del metabolismo de los hidratos de carbono debe

atenerse a las mismas directrices aplicadas a todas las pacientes, usuarias y no usuarias de anticoncepción. La guía siguiente es útil para establecer qué pacientes deben hacerse análisis de sangre de glucosa, lípidos y lipoproteínas:

Mujeres jóvenes, al menos una vez. Mujeres de 35 años de edad o más.

Mujeres con claros antecedentes familiares de cardiopatía, diabetes mellitus o hipertensión.

Mujeres con diabetes mellitus gravídica.

Mujeres con xantomatosis.

Mujeres obesas.

Mujeres diabéticas.

Elección de la píldora

El principio terapéutico no ha cambiado: deben usarse formulaciones que proporcionen una anticoncepción eficaz con el mayor margen posible de seguridad. El médico y las pacientes deben escoger un preparado de dosis bajas que contenga menos de 50 µg de estrógenos, combinado con dosis bajas de progestágenos, nuevos o antiguos. Los datos actuales apoyan la opinión de que los preparados más seguros son los que contienen menos de 50 µg de estrógenos. Los argumentos expuestos en este capítulo indican que todas las pacientes deben empezar la anticoncepción oral con productos que contengan dosis bajas y que las que están tomando preparados con dosis elevadas deben cambiar a los de dosis bajas. El cambio a una dosis menor puede hacerse de inmediato, sin reacciones adversas como aumento de la metrorragia o fracaso de la anticoncepción.

Conviene sopesar las ventajas y los inconvenientes de una pauta de administración prolongada o de una administración continua. Con estas estrategias se disminuyen las metrorragias intermenstruales y de privación (hormonales) y, a causa de la mayor inhibición de la FSH y el crecimiento folicular, es muy probable que los porcentajes de fracaso sean inferiores con la utilización habitual.

Los preparados multifásicos tienen una dosis reducida de progestágeno en comparación con algunos de los productos monofásicos existentes; no obstante, según la información actual, hay pocas diferencias entre los monofásicos en dosis bajas y los multifásicos.

Los efectos farmacológicos de diversas formulaciones en animales se han usado como base para recomendaciones terapéuticas al seleccionar el anticonceptivo oral óptimo. *Estas recomendaciones (adaptar la píldora a la paciente) no han sido respaldadas por estudios clínicos apropiadamente controlados. Con demasiada frecuencia esto motiva la prescripción de una píldora con una dosis excesiva, con su mayor riesgo de efectos secundarios graves.* Conviene repetir nuestros comentarios anteriores sobre la potencia. La potencia de los anticonceptivos orales (especialmente la potencia progestágena) ha dejado de ser una consideración al prescribir la píldora anticonceptiva. La potencia de los diferentes progestágenos se ha tenido en cuenta mediante ajustes de dosis adecuados. El asesoramiento clínico basado en la potencia es un ejercicio artificial que no ha resistido la prueba del tiempo. El efecto biológico de los diversos componentes progestágenos incluidos en los actuales anticonceptivos orales de dosis bajas es aproximadamente el mismo. El progreso alcanzado en la disminución de las dosis de esteroides en los anticonceptivos orales ha dado como resultado productos con pocas diferencias importantes.

Cómo se debe tomar la píldora

Ya desde el primer ciclo se obtiene una anticoncepción eficaz, siempre que la píldora se inicie no después del quinto día del ciclo y no se olvide tomarla. Por lo tanto, si se empieza la anticoncepción oral el primer día de la menstruación, la protección inmediata está asegurada. Los envases que se inician en domingo, es decir, el primer domingo tras la menstruación, pueden ser fáciles de recordar y, en general, evitan la hemorragia menstrual durante el fin de semana. Es probable, *aunque no del todo cierto*, que incluso si un folículo dominante surgiese en pacientes ocasionales después de comenzar un domingo, se evitarían tanto el pico de LH como la ovulación⁵³⁰. ***Es preferible el inicio el primer día y, actualmente, se desaconseja el inicio en domingo. Cuando se utiliza el inicio en domingo, conviene recomendar a las pacientes que utilicen precauciones complementarias durante la primera semana.***

La estrategia convencional de iniciar los anticonceptivos orales, con la menstruación o en domingo, demora la consecución de la anticoncepción en muchas mujeres. Muchos médicos defienden el método de inicio rápido, un inicio *inmediato o el mismo día* en que la paciente reciba la prescripción, sin tener en cuenta el día del ciclo de la paciente⁵³¹. Combinado con un método de reserva para la primera semana, de preferencia el preservativo, un inicio inmediato puede evitar embarazos no deseados durante el intervalo antes de iniciar la anticoncepción oral con los métodos convencionales. En algunos casos de antecedentes coitales apropiados sería prudente

realizar una prueba de embarazo antes de iniciar el tratamiento. En las mujeres que utilizan el método de inicio inmediato es mejor el porcentaje de continuación y no se observa un aumento de la metrorragia intermenstrual^{532, 533}.

Decisiones iniciales para la anticoncepción con esteroides:

1. Comenzar el primer día de la menstruación.

Ventaja: garantiza una protección inmediata.

2. Comenzar el primer domingo después del inicio de la menstruación.

Ventaja: evita la menstruación durante los fines de semana.

Inconveniente: se recomienda tomar precauciones complementarias durante la primera semana.

3. Inicio rápido (inicio inmediato o el mismo día).

Ventaja: mejor cumplimiento.

Inconveniente: es necesario tomar precauciones complementarias durante la primera semana; descartar la posibilidad de un embarazo antes del inicio.

No existe justificación para recomendar un intervalo sin píldora anticonceptiva «como descanso». Los efectos secundarios importantes no se eliminan con intervalos sin píldora. Esta práctica da lugar con demasiada frecuencia a embarazos no deseados.

¿Es importante tomar el anticonceptivo oral a la misma hora cada día? Aunque esto no se ha estudiado bien, hay razones para creer que una toma precisa del fármaco reduce al mínimo la hemorragia intermenstrual. Además, se mejora el cumplimiento terapéutico al crear un hábito horario.

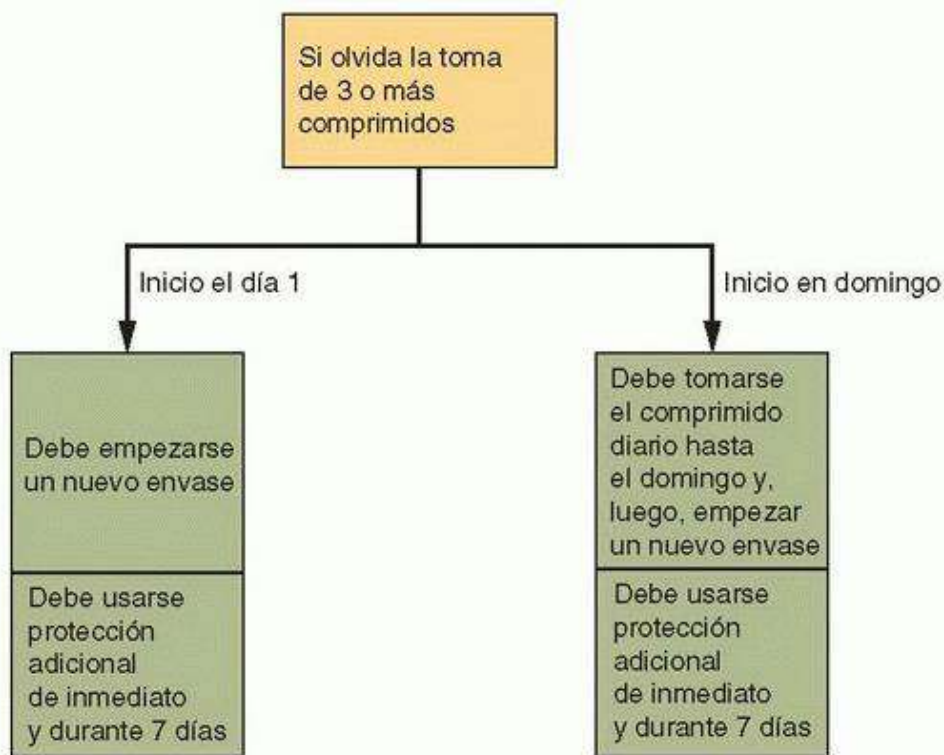
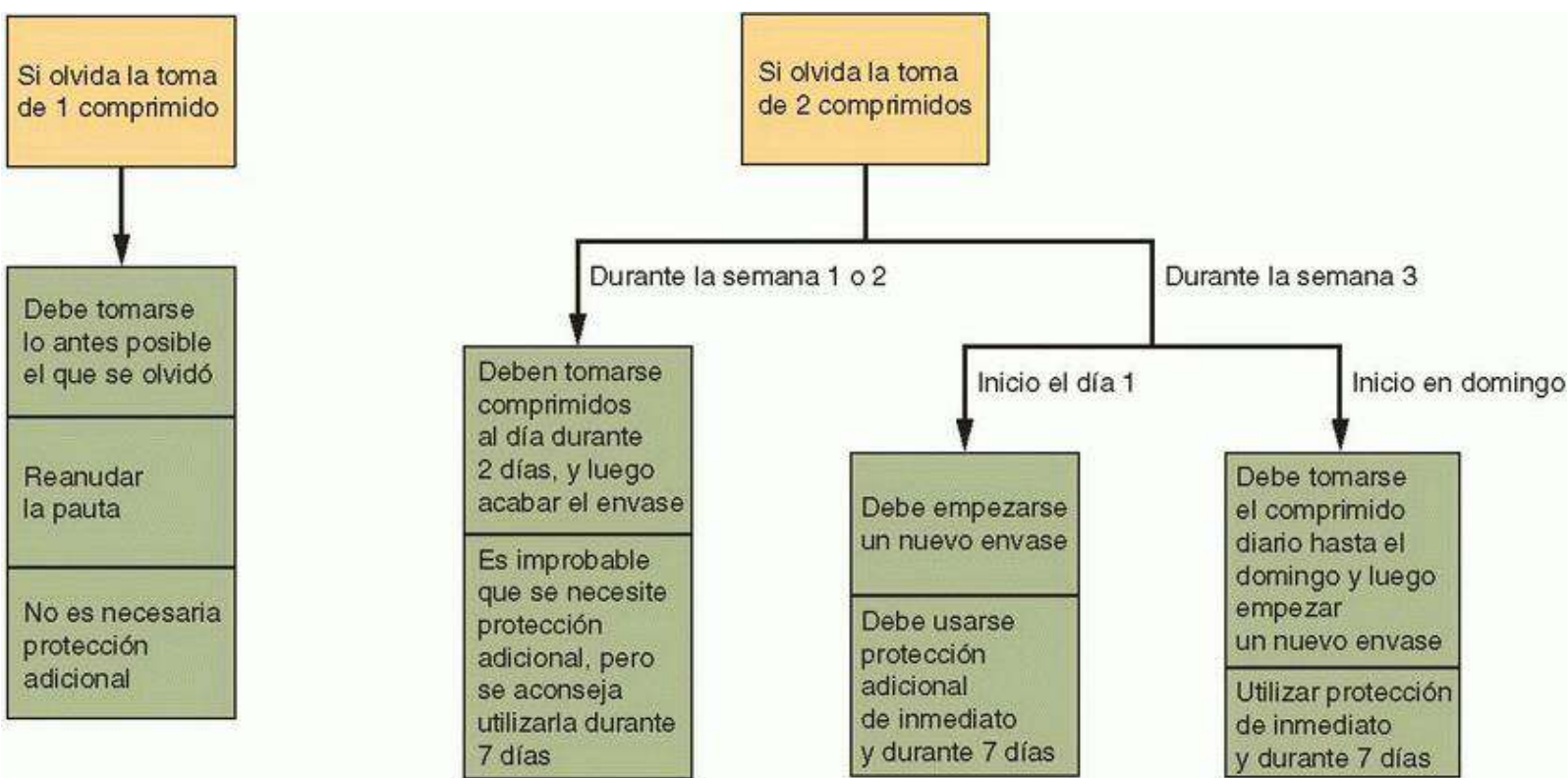
Cómo se evita la hemorragia menstrual

Los médicos han estado prescribiendo durante muchos años anticonceptivos orales diarios sin límite para tratar procesos como la endometriosis, trastornos hemorrágicos, convulsiones menstruales y migrañas menstruales, o incluso para evitar la regla en deportistas y mujeres muy ocupadas. Para muchas mujeres, la metrorragia de privación (hormonal) no es una experiencia deseable y, hoy en día, pueden elegir entre sangrado mensual, periódico o ausencia del mismo. Cualquier anticonceptivo oral combinado puede utilizarse en una pauta de administración continua diaria; incluso los preparados con la menor dosis de estrógenos proporcionan excelentes perfiles de hemorragia y efectos secundarios en una pauta continua^{82, 91}. Una ventaja adicional de la dosis continua es la simplificación de la pauta de administración de la píldora, con la posibilidad de un mejor cumplimiento y un menor índice de fallos.

En determinadas ocasiones, las pacientes podrían preferir posponer un período menstrual; por ejemplo, para una boda, unas vacaciones o un viaje. Esto puede lograrse con facilidad omitiendo el intervalo sin tomar hormonas. Se trata simplemente de utilizar un nuevo envase de píldoras el día después de terminar la serie de píldoras *activas* del envase anterior.

Qué se debe hacer cuando se olvida tomar algún comprimido

La toma irregular de la píldora es frecuente. Mediante un aparato electrónico que controlaba el cumplimiento se comprobó que la constancia en la toma de los comprimidos es incluso peor que la comunicada por las propias pacientes, ya que sólo el 33 % de las mujeres tomaron todos los comprimidos en el primer ciclo y, cuando se llegó al tercero, alrededor de un tercio de ellas se olvidaron de tomar 3 comprimidos o más, con muchos episodios de días seguidos sin tomarlos⁵³⁴. Estos datos indican que las mujeres se van despreocupando con el tiempo, lo que pone de manifiesto la importancia de recordar a las pacientes qué deben hacer cuando se olvidan de tomar los comprimidos.



Herramientas de imágenes

Si una mujer se olvida de tomar 1 comprimido, debe tomarlo tan pronto como se acuerde y luego tomar el siguiente en el momento que le corresponda. No es necesaria protección adicional.

*Si olvida tomar 2 píldoras las primeras 2 semanas, deberá tomar dos píldoras cada uno de los 2 días siguientes; es improbable que sea necesario un método complementario, pero el consenso oficial es recomendar tomar precauciones los 7 días siguientes, en especial cuando el olvido tenga lugar durante la primera semana. **Si la paciente utiliza un anticonceptivo oral con 20 µg o menos de estrógeno y olvidó tomar las píldoras la primera semana, debe considerarse la utilización de anticoncepción de urgencia.***

Si olvida tomar 2 comprimidos en la tercera semana o si olvida más de 2 comprimidos activos en algún momento, debe utilizar otra forma de anticoncepción inmediatamente y durante 7 días; si olvida el comprimido inicial del domingo, debe continuar tomando un

comprimido diario hasta el domingo, y el domingo empezará un nuevo envase; si se trata de un comprimido inicial no dominical, empezará un nuevo envase el mismo día.

Algunos estudios han cuestionado si el hecho de olvidar comprimidos tiene alguna repercusión en la anticoncepción. Un estudio demostró que a pesar de olvidar 4 comprimidos en varios días del ciclo no por ello se produjo ovulación⁵³⁰. Los estudios en que las mujeres alargaron deliberadamente su intervalo sin comprimidos hasta 11 días no han demostrado signos de ovulación^{84, 535}. Hasta la fecha no hay pruebas de que el cambio a dosis más bajas influya en el margen de error. A pesar de una mayor actividad folicular con los anticonceptivos orales de dosis bajas, la ovulación se sigue evitando con eficacia⁵⁸. No obstante, los estudios se realizaron con un número reducido de mujeres y, dada la gran variación individual, es posible que algunas estén en riesgo con un pequeño aumento durante el intervalo en el que no toman la píldora. A pesar de que los efectos gestágenos sobre el endometrio y la mucosidad cervical sirven para garantizar una eficacia anticonceptiva adecuada¹⁰⁰, las recomendaciones conservadoras respecto al olvido de píldoras son la opción más segura.

Los vómitos y la diarrea son los problemas más prevalentes que pueden identificarse como causantes de posibles fracasos en la anticoncepción oral^{101, 102}. ***Incluso si no se han olvidado comprimidos, hay que dar instrucciones a las pacientes para que utilicen un método de protección adicional durante al menos 7 días después de un episodio de gastroenteritis.***

Volver al principio

Problemas clínicos

Metrorragia intermenstrual

Un problema importante del cumplimiento del tratamiento es la hemorragia intermenstrual. Ésta es causa de temor y preocupación, es exasperante e incluso molesta. Por lo tanto, cuando inician la anticoncepción oral, las pacientes deben recibir una información completa sobre la hemorragia intermenstrual.

Hay dos problemas característicos de la hemorragia intermenstrual: hemorragia irregular en los primeros meses tras el inicio de la anticoncepción oral y hemorragia inesperada al cabo de muchos meses de uso. Hay que procurar tratar el problema hemorrágico de tal manera que la paciente siga usando una anticoncepción oral de dosis bajas. ***No hay indicios de que la aparición de hemorragia se asocie a una disminución de la eficacia, sea cual sea la formulación del anticonceptivo oral utilizada, incluso si es uno de los que contienen las dosis más bajas.*** En efecto, en un estudio meticuloso, la hemorragia intermenstrual no guardó relación con cambios en las concentraciones sanguíneas de los esteroides anticonceptivos⁶⁴.

Las hemorragias intermenstruales más frecuentes se producen durante los primeros meses de uso. La incidencia es máxima en los primeros 3 meses y varía desde el 10-30 %, en el primer mes, a menos del 10 %, en el tercero. Los índices de hemorragia intermenstrual son más elevados con los anticonceptivos orales de dosis bajas, pero no de forma exagerada^{59, 60}. La hemorragia intermenstrual es mayor en las mujeres que fuman y en las fumadoras que usan preparados con 20 µg de etinilestradiol⁶². Sin embargo, las diferencias entre las distintas formulaciones disponibles tienen una mínima importancia clínica. El modelo básico es el mismo, más abundantes el primer mes y con mayor prevalencia en las fumadoras, sobre todo en ciclos posteriores.

El mejor tratamiento de la metrorragia intermenstrual es preparar previamente a la paciente con información adecuada al inicio del tratamiento, así como alentarla y tranquilizarla cuando se produzca el sangrado. Esta hemorragia suele desaparecer en el tercer ciclo en la mayoría de mujeres. Conviene recomendar encarecidamente a las mujeres que consulten con el médico antes de interrumpir la anticoncepción. Si es necesario, incluso este patrón inicial de hemorragia intermenstrual puede tratarse como se describe a continuación. Es útil explicar a la paciente que esta hemorragia representa la descamación del tejido a medida que el endometrio se va adaptando desde su grosor habitual a la situación relativamente delgada que permiten las hormonas de los anticonceptivos orales.

La hemorragia intermenstrual que aparece después de muchos meses de tomar anticonceptivos orales es una consecuencia de la decidualización inducida por el progestágeno. Este endometrio y los vasos sanguíneos que contiene suelen ser frágiles y se descaman con facilidad y de un modo no sincrónico.

Existen dos conocidos factores (ambos evitables) asociados a una mayor incidencia de hemorragia intermenstrual. La constancia del uso y el tabaquismo aumentan el manchado y la metrorragia, pero la inconstancia del uso es más importante y tiene mayor efecto en ciclos posteriores, mientras que el tabaquismo ejerce un efecto general en todo momento⁵³⁶. El refuerzo del tratamiento sistemático con píldoras puede ayudar a minimizar las metrorragias intermenstruales. Las mujeres jóvenes y fumadoras tienen mayores probabilidades de

interrumpir la anticoncepción oral⁵³⁷, y esto puede deberse en parte al sangrado irregular.

La infección cervical puede ser otra causa de hemorragia intermenstrual; la prevalencia de las infecciones cervicales por clamidias es mayor entre las mujeres que toman anticonceptivos orales y presentan hemorragia intermenstrual⁵³⁸.

Si la hemorragia se produce justo antes del final del ciclo de comprimidos, puede tratarse interrumpiendo la píldora, esperando 7 días e iniciando un nuevo ciclo. Si la hemorragia intermenstrual es prolongada o molesta para la paciente, sea cual sea el momento del ciclo, se controlará con una breve tanda de estrógenos exógenos. Se administran a diario, durante 7 días, 1,25 mg de estrógenos conjugados o 2 mg de estradiol cuando hay hemorragia, con independencia del momento del ciclo. La paciente sigue tomando los comprimidos de la manera habitual. En general, un ciclo de estrógenos resuelve el problema y la recidiva de la hemorragia es infrecuente (pero si ocurre, otro ciclo de estrógenos durante 7 días es eficaz).

Conviene recordar que en las mujeres que utilizan una pauta de administración de 24 días se produce una reducción importante de los días con sangrado y manchado, así como de la cantidad de metrorragias de privación. Los estudios que comparaban pautas de administración de 24 y de 21 días han indicado que algunas de las metrorragias intermenstruales experimentadas por las mujeres que seguían pautas de 21 días se deben al crecimiento folicular, un incremento en la concentración endógena de estrógeno, seguido de la desaparición del folículo y sangrado por privación de estrógeno. Por tanto, existen dos mecanismos operativos en la metrorragia intermenstrual: fragilidad vascular del endometrio atrófico inducida por los gestágenos y metrorragia de privación (hormonal) en respuesta al aumento y la disminución de la concentración endógena de estrógeno asociada al crecimiento y la desaparición folicular. La mayor inhibición del crecimiento folicular de las pautas de administración de 24 días produce menos sangrado.

En los casos de metrorragia intermenstrual en mujeres que utilizan anticoncepción con esteroides sin interrupciones, es decir, pautas de administración diaria continua de anticonceptivos orales, el mejor tratamiento es interrumpir la medicación durante 3 o 4 días (no más de una vez cada 3 semanas), para permitir una descarga menstrual hormonal^{539, 540}.

No es eficaz tratar la hemorragia irregular con 2 o 3 comprimidos. El componente progestágeno de la píldora siempre es dominante; por lo que al duplicar el número de comprimidos se duplica el efecto progestágeno, y su efecto de decidualización y atrófico sobre el endometrio, así como su efecto desestabilizador en los vasos sanguíneos endometriales. La adición de estrógenos extra, manteniendo intacta la dosis de progestágeno, es lógica y eficaz, pues permite que la paciente siga tomando la formulación de dosis baja, con su ventaja de la mayor seguridad. En nuestra opinión, la hemorragia intermenstrual no es razón suficiente para exponer a la paciente a los mayores riesgos asociados a los anticonceptivos orales de dosis altas. Cualquier hemorragia que no se controle con este tratamiento requiere investigación en busca de una afección.

No hay indicios de que las formulaciones de anticonceptivos orales que son aproximadamente equivalentes en sus dosis de estrógenos y progestágeno produzcan tasas de hemorragia intermenstrual significativamente distintas. Los médicos a menudo se asombran de que el cambio a otro producto interrumpa de forma eficaz la hemorragia intermenstrual. Es más probable que el factor responsable sea el paso del tiempo, y que las hemorragias hubiesen cesado con independencia del cambio y del producto.

Amenorrea

En algunas mujeres, el contenido estrogénico de las píldoras de dosis bajas no es suficiente para estimular el crecimiento endometrial. El efecto progestágeno predomina en tal medida que se produce un endometrio atrófico poco profundo, carente del tejido necesario para que se produzca una hemorragia de privación. Debe hacerse hincapié en que no se produce una atrofia permanente del endometrio, y en que la reanudación de una función ovárica normal restablece el crecimiento y el desarrollo endometriales. De hecho, no se producen consecuencias dañinas y permanentes de amenorrea con los anticonceptivos orales.

El problema principal de la amenorrea con la anticoncepción oral es la ansiedad que se observa tanto en la paciente como en el médico, ya que la ausencia de hemorragia puede ser un signo de embarazo. La paciente se pone nerviosa por la incertidumbre con respecto al embarazo y el médico también está inquieto por las cuestiones medicolegales planteadas en los antiguos estudios, que indicaban un aumento del riesgo de malformaciones congénitas entre los hijos de las mujeres que tomaron anticonceptivos orales de forma inadvertida al principio del embarazo. Ya se revisó este problema anteriormente y se afirmó categóricamente que no existe asociación alguna entre la anticoncepción oral y un mayor riesgo de malformaciones congénitas, o un mayor riesgo de tener hijos anormales.

La incidencia de la amenorrea durante el primer año de anticoncepción oral en dosis bajas es inferior al 2 %. Esta incidencia aumenta con el tiempo y alcanza quizá el 5 % al cabo de varios años de uso. Es importante advertir a las pacientes al iniciar la anticoncepción oral de que pueden observar una disminución o, posiblemente, la ausencia de la hemorragia.

La amenorrea es un problema de difícil tratamiento. Una prueba del embarazo constituye una verificación fiable de la presencia de un embarazo, incluso en esta etapa inicial. Sin embargo, el uso sistemático y reiterado de tales pruebas es caro y molesto, y puede provocar

la interrupción de la anticoncepción oral. *Una prueba de embarazo simple es determinar la temperatura corporal basal al FINAL de la semana en que no se toman las píldoras, o en el último día sin tomar píldoras activas cuando se trate de una pauta de 24 días. Una temperatura basal inferior a 36,7 °C descarta un embarazo, por lo que la anticoncepción oral puede continuarse.*

Muchas mujeres se quedan tranquilas al entender por qué no tienen hemorragia y pueden continuar tomando la píldora a pesar de la amenorrea. Otras no pueden aceptar la ausencia de hemorragia, lo cual es una indicación de que deben intentarse otras formulaciones (una práctica no avalada por ensayos clínicos y, por tanto, las expectativas son inciertas). Sin embargo, de nuevo, este problema no justifica la exposición de las pacientes a los mayores riesgos de efectos secundarios importantes relacionados con los productos de dosis altas.

Algunos médicos han observado que la adición de estrógenos extra durante 1 mes (1,25 mg de estrógenos conjugados o 2 mg de estradiol al día durante los 21 días en que se toman los anticonceptivos orales) puede rejuvenecer el endometrio, con lo que la hemorragia de privación se restablece y persiste durante muchos meses.

Incremento ponderal

El aumento de peso se cita con frecuencia como un problema importante en el cumplimiento terapéutico. Sin embargo, los estudios de preparados de dosis bajas no han demostrado un incremento ponderal significativo con la anticoncepción oral ni una diferencia importante entre los diversos productos^{268-271, 274, 276}. Se trata obviamente de un problema de percepción, una conclusión avalada por la observación de incrementos ponderales idénticos en grupos de pacientes tratadas y de otras que tomaban placebo. El médico debe insistir en la falta de relación entre los anticonceptivos orales en dosis bajas y el aumento de peso, y señalar a la paciente el verdadero responsable: la dieta y el grado de ejercicio. La mayoría de las mujeres engordan moderadamente a medida que envejecen, tomen o no anticonceptivos orales.

Acné

Los anticonceptivos orales de dosis bajas mejoran el acné, con independencia del producto utilizado^{242, 266, 267, 275, 541-546}. Las dosis bajas de progestágeno que se usan en la actualidad (incluidas las formulaciones con levonorgestrel) son insuficientes para estimular una respuesta androgénica, y constituyen un tratamiento eficaz del acné y el hirsutismo. Además de la acción inhibitoria del componente progestágeno sobre la LH y la consiguiente reducción en la producción de andrógenos ováricos, los anticonceptivos con estrógeno y gestágenos aportan otro efecto favorable a causa del incremento en la concentración de globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG) inducido por el componente estrogénico. Este aumento de SHBG produce una mayor capacidad de unión de los andrógenos con un descenso de la concentración de testosterona libre. Los progestágenos de los anticonceptivos con estrógeno y progestágenos también inhiben la actividad de la 5 α -reductasa en la piel, lo que aumenta la contribución al efecto clínico de los anticonceptivos orales sobre el hirsutismo⁵⁴⁷.

Quistes ováricos

Comunicaciones anecdóticas sugirieron que los quistes ováricos funcionales son más frecuentes y desaparecen con menos facilidad con las formulaciones multifásicas. Esta observación no resistió un estudio minucioso^{548, 549}. Los quistes ováricos funcionales se observaron con menor frecuencia en las mujeres que recibían anticoncepción oral de dosis elevadas⁵⁵⁰. Esta protección se reduce con los actuales productos que contienen dosis bajas, hasta el punto de que hay poco efecto que pueda cuantificarse^{549, 551-554}. Así pues, el riesgo de tales quistes no se elimina, por lo que los médicos pueden observarlos en pacientes que toman cualquiera de las formulaciones de anticonceptivos orales.

Fármacos que afectan a la eficacia

Existen muchas comunicaciones anecdóticas de pacientes que se quedaron embarazadas al tomar antibióticos cuando recibían anticonceptivos orales. No obstante, son escasos los indicios de que antibióticos como la ampicilina, el metronidazol, la quinolona y la tetraciclina, que reducen la microflora bacteriana del tubo digestivo, afecten a la eficacia anticonceptiva. Los estudios indican que aunque los antibióticos pueden alterar la excreción de los esteroides anticonceptivos, las concentraciones sanguíneas no varían y no hay indicios de ovulación⁵⁵⁵⁻⁵⁵⁸. En una revisión de un gran número de pacientes remitidas por dermatólogos no se observó aumento de la tasa de embarazos en las mujeres que tomaban anticonceptivos orales y recibieron antibióticos (tetraciclinas, penicilinas, cefalosporinas)⁵⁵⁹. La etravirina, un fármaco anti-VIH, no produce cambios importantes en la farmacodinámica del etinilestradiol y la noretindrona⁵⁶⁰.

Hay buenos motivos para pensar que los fármacos que estimulan la capacidad metabólica del hígado pueden afectar a la eficacia de los anticonceptivos orales. El hipérico debe añadirse a esta lista⁵⁶¹. Por otra parte, una búsqueda en una gran base de datos no detectó indicios de que los anticonceptivos orales de dosis bajas tengan más probabilidades de fracasar o de tener más problemas de

interacciones cuando se toman otros fármacos⁵⁶².

Como medida de precaución, las pacientes que tomen fármacos capaces de afectar al metabolismo hepático deben escoger una anticoncepción alternativa. Una lista, que no aspira a ser completa, incluye los fármacos siguientes:

Carbamazepina

Felbamato

Lamotrigina

Nevirapina

Oxcarbazepina

Fenobarbital

Fenitoína

Primidona

Rifabutina

Rifampicina

Hipérico

Topiramato

Vigabatrina

Posiblemente, ácido valproico, etosuximida, griseofulvina y troglitazona.

Otras interacciones farmacológicas

Aunque no ampliamente documentadas, existen razones para creer que los anticonceptivos orales potencian la acción de: diazepam, clordiazepóxido, antidepresivos tricíclicos y teofilina⁵⁶³. Por lo tanto, en las mujeres que usan anticonceptivos orales pueden ser eficaces dosis más bajas de estos fármacos. A causa de la influencia en las tasas de aclaramiento, las usuarias de anticonceptivos orales pueden necesitar dosis más elevadas de paracetamol y ácido acetilsalicílico⁵⁶⁴.

Migrañas

Las migrañas verdaderas son más frecuentes en las mujeres, mientras que las cefaleas tensionales (el 90 % de todas las cefaleas) se producen con igual frecuencia en hombres y mujeres⁵⁶⁵. No se han realizado estudios bien diseñados para determinar el efecto de la anticoncepción oral en la gravedad de las migrañas. Las pacientes pueden señalar que sus migrañas han mejorado o empeorado.

Existen dos tipos de jaquecas: la jaqueca común, que es una jaqueca sin aura, y la jaqueca clásica, que es una jaqueca con aura (esencialmente jaquecas con aura visual u otros síntomas neurológicos, que se producen en el 30 % de las personas que padecen jaqueca). Estos síntomas comienzan *antes* de la jaqueca y desaparecen con el inicio de la misma. Los síntomas que se producen durante las jaquecas, en particular la fotofobia, no son signos de aura. Los síntomas que pronostican una jaqueca, como la sensibilidad a la luz o el sonido, los problemas de concentración y la fatiga que tienen lugar 1 o 2 días antes de una jaqueca tampoco se consideran signos de aura.

Indicios de jaqueca con aura:

- Escotomas (puntos ciegos) o visión borrosa.
- Líneas brillantes en zig zag.
- Episodios de ceguera.

- Embotamiento, parestesias.
- Dificultades del habla.
- Síntomas unilaterales, como debilidad.

A causa de la gravedad de esta posible complicación, el inicio de los síntomas visuales o las jaquecas graves requiere una respuesta. Si la paciente toma una dosis más elevada, es posible que sustituirla por una formulación de dosis baja alivie las jaquecas; sin embargo, no se han realizado estudios sobre esta práctica. También puede ser útil cambiar a una marca distinta, aunque sólo sea para evocar una respuesta al placebo. Las jaquecas vasculares auténticas (jaqueca con aura) son un indicador para evitar o interrumpir la anticoncepción oral. Conviene evitar los anticonceptivos orales en las mujeres que sufran jaquecas con aura compleja o prolongada, o cuando existan factores adicionales de riesgo de ictus (edad avanzada, tabaquismo, hipertensión arterial, diabetes mellitus, obesidad, antecedentes familiares de arteriopatía a una edad joven)⁵⁶⁶. Es posible considerar la administración de anticonceptivos orales en mujeres menores de 35 años que sufran jaquecas *sin* aura y que, por otra parte, estén sanas y no sean fumadoras.

Las migrañas, especialmente las que cursan con aura, son un factor de riesgo de ictus⁵⁶⁷. El riesgo es mayor en las mujeres con hipertensión, en las fumadoras, en las que tienen antecedentes familiares de migraña y en las que presentan largos antecedentes de migraña o más de 12 crisis de migraña con aura al año^{568, 569}. Estudios con píldoras de dosis altas indicaron que las migrañas estaban vinculadas con un riesgo de ictus. Estudios más recientes, que reflejan el uso de formulaciones de dosis bajas, han proporcionado resultados contradictorios. En uno de ellos, no se logró observar un mayor aumento de ictus en pacientes con migraña que tomaban anticonceptivos orales, mientras que en otro se concluyó que el uso de anticonceptivos orales por pacientes migrañosas se asociaba a un aumento de cuatro veces del riesgo ya de por sí mayor de ictus isquémico^{570, 571}. El estudio de casos y controles de la OMS indicó un aumento del riesgo en las fumadoras que tomaban anticonceptivos orales⁵⁶⁸. Dado que el 20-30 % de las mujeres sufre migrañas, sería de esperar que las poblaciones de los estudios más recientes sobre la trombosis hayan incluido cantidades importantes de pacientes migrañosas. Un efecto adverso de los anticonceptivos orales de dosis bajas en el riesgo de ictus en mujeres migrañosas debería haberse manifestado en los datos. La ausencia de aumento del riesgo de ictus en estos estudios es tranquilizadora. No obstante, se cree que las mujeres con migrañas que toman anticonceptivos orales tienen mayor riesgo de ictus; se ha calculado que el riesgo absoluto en una mujer de 20 años es de 10 por 100 000, y en una de 40 años, de 100 por 100 000⁵⁶⁶. Debido al reducido número de mujeres jóvenes que sufren ictus, la mayoría de los estudios no pudo diferenciar entre jaquecas con aura o sin ella. No obstante, en el American Stroke Prevention in Young Women Study, se asoció la utilización de anticonceptivos orales en fumadoras con un incremento del riesgo de ictus entre las que padecían jaquecas con aura⁵⁷².

En algunas mujeres existe una relación entre sus concentraciones fluctuantes de hormonas durante el ciclo menstrual y las migrañas, y el comienzo de las cefaleas coincide de manera característica con las menstruaciones (también se observan durante la semana sin comprimidos de la anticoncepción oral). Hemos obtenido un éxito personal (seguramente anecdótico) al aliviar las cefaleas eliminando el ciclo menstrual, ya sea con el uso continuado de anticonceptivos orales *diarios* o con la administración diaria de un progestágeno (p. ej., 10 mg de acetato de medroxiprogesterona) o el uso de acetato de medroxiprogesterona de acción retardada. Una pauta prolongada, en lugar de la administración continua, también puede mejorar las jaquecas menstruales. Algunas mujeres con migrañas obtienen respuestas muy gratificantes. Las mujeres que presentan un empeoramiento de las jaquecas al tomar anticonceptivos con estrógeno y progestágenos deben sopesar las ventajas y los inconvenientes de uno de los métodos anticonceptivos compuestos únicamente por progestágenos, o los intrauterinos.

En resumen, las mujeres que tienen jaqueca con aura no deben utilizar anticoncepción con estrógeno y gestágenos. Las mujeres que sufren jaquecas sin aura y son menores de 35 años (el riesgo de ictus aumenta con la edad), sanas y no fumadoras pueden utilizar anticoncepción combinada con esteroides. Aquellas que sufren jaquecas sin aura y son mayores de 35 años deben evitar la utilización farmacológica de estrógeno.

Volver al principio

Resumen: utilización de la anticoncepción oral y problemas médicos

Hipertensión arterial

La anticoncepción oral en dosis bajas puede emplearse en las mujeres menores de 35 años con hipertensión bien controlada farmacológicamente y que, además, están sanas y no fuman. Recomendamos las formulaciones con las dosis estrogénicas más bajas.

Hipertensión inducida por el embarazo

Las mujeres con hipertensión inducida por el embarazo pueden tomar anticonceptivos orales tan pronto como la presión arterial sea normal en el puerperio.

Leiomioma uterino

No es una contraindicación para los anticonceptivos de dosis bajas. Existen pruebas de que el riesgo de leiomiomas disminuyó en un 31 % en las mujeres que tomaron anticonceptivos orales de dosis altas durante 10 años⁵⁷³. Sin embargo, en los estudios de casos y controles con anticonceptivos orales de dosis bajas no se observó disminución ni aumento del riesgo, si bien el Nurses' Health Study registró un ligero incremento del riesgo cuando los anticonceptivos orales se usaron por primera vez al principio de la adolescencia⁵⁷⁴⁻⁵⁷⁶. Un estudio de casos y controles indicó un riesgo menor de fibromas uterinos conforme aumentaba la duración del uso de anticonceptivos orales⁵⁷⁷. La administración de anticonceptivos orales de dosis bajas a mujeres con leiomiomas no estimula el crecimiento de fibromas y reduce la hemorragia menstrual⁵⁷⁸.

Diabetes gravídica

Las formulaciones de dosis bajas no producen una respuesta diabética de tolerancia a la glucosa en las mujeres con diabetes gravídica previa y no hay pruebas de que los anticonceptivos orales combinados aumenten la incidencia de diabetes mellitus manifiesta^{250,251}. Creemos que las mujeres con diabetes gravídica previa pueden usar anticonceptivos orales con evaluaciones anuales de la glucemia en ayunas. Preocupan las mujeres en período de lactancia que toman la minipíldora sólo con progestágeno (v. más adelante en este capítulo).

Diabetes mellitus

Las mujeres diabéticas menores de 35 años que no fuman y están por lo demás sanas (sobre todo en ausencia de complicaciones vasculares diabéticas) pueden usar la anticoncepción oral. Un estudio de casos y controles no detectó indicios de que el uso de anticonceptivos orales por mujeres jóvenes con diabetes mellitus insulino dependiente aumentase la aparición de retinopatía o nefropatía²⁵³. En un estudio de 1 año en mujeres con diabetes mellitus insulino dependiente que tomaban anticonceptivos orales de dosis bajas, no pudo documentarse ningún deterioro de los marcadores bioquímicos lipoproteicos o hemostáticos del riesgo cardiovascular²⁵⁴. Y, por último, no se detectó efecto alguno de los anticonceptivos orales sobre la mortalidad cardiovascular en un grupo de mujeres con diabetes mellitus²⁵⁵. Las mujeres con diabetes y enfermedad vascular o factores importantes de riesgo cardiovascular deben evitar dosis farmacológicas de estrógenos exógenos.

Cirugía programada

La recomendación de que la anticoncepción oral se suspenda 4 semanas antes de una intervención de cirugía mayor programada para evitar un aumento del riesgo de trombosis postoperatoria se basa en los datos obtenidos con las píldoras de dosis altas. Si es posible, es más seguro seguir esta recomendación cuando se prevé un período de inmovilización. Ante una intervención de cirugía mayor con inmovilización, incluyendo la artroscopia, especialmente en pacientes con sobrepeso, debe considerarse un tratamiento preventivo en toda mujer que usa, en ese momento o recientemente, anticonceptivos orales. Es prudente mantener la anticoncepción hasta la realización de un procedimiento de esterilización, y esta breve operación ambulatoria entraña un riesgo mínimo o nulo.

Trastornos comiciales

Los anticonceptivos orales no agravan la epilepsia, y en algunas mujeres se ha observado una mejora del control de las crisis comiciales^{579,580}. Un posible problema tiene lugar de forma reiterada en relación con los fármacos antiepilépticos que afectan al metabolismo hepático, y es que pueden disminuir la eficacia de la anticoncepción oral. Algunos médicos aconsejan el uso de productos con una dosis superior (50 µg de estrógenos); sin embargo, no se dispone de estudios que demuestren que dicha dosis sea necesaria. Otro problema es que al cambiar a un producto con dosis más elevadas se incrementa la dosis de estrógenos y el riesgo de efectos secundarios. Pero lo que es más importante, a pesar de que algunos estudios indican que algunos fármacos antiepilépticos reducen la concentración de esteroides en las mujeres que toman anticonceptivos orales, en estos estudios no se detectaron ovulación ni embarazos⁵⁸¹⁻⁵⁸⁴. La eficacia de la mayoría de los fármacos antiepilépticos no se ve afectada por la anticoncepción con esteroides; sin embargo, existen indicios de que puede ser necesario realizar ajustes de dosis con la lamotrigina y el ácido valproico a causa del metabolismo inducido por el estrógeno⁵⁸⁴⁻⁵⁸⁷. Conviene tener en cuenta métodos que no afecten ni al metabolismo de los fármacos antiepilépticos ni al método afectado por los fármacos. Entre ellos, se encuentran la anticoncepción intrauterina con un DIU de cobre o un sistema intrauterino que libera levonorgestrel⁵⁸⁸, los métodos compuestos únicamente por gestágenos, los métodos de barrera y la

esterilización.

Ictericia obstructiva en el embarazo

No todas las pacientes con antecedentes presentarán ictericia con la anticoncepción oral, sobre todo con las formulaciones de dosis bajas.

Drepanocitosis

Las pacientes con el rasgo drepanocítico pueden tomar anticonceptivos orales. El riesgo de trombosis en las mujeres con drepanocitosis o drepanocitosis C es teórico (y un problema medicolegal). Creemos que una protección eficaz contra el embarazo en estas pacientes justifica el uso de anticonceptivos orales de dosis bajas. En el único informe de seguimiento a largo plazo (10 años) de mujeres con drepanocitosis que usaban anticonceptivos orales no se observaron efectos adversos evidentes (en una época en la que predominaban los productos con dosis elevadas)⁵⁸⁹. Un estudio de deformabilidad de los eritrocitos en mujeres con drepanocitosis no detectó efectos adversos de los esteroides anticonceptivos⁵⁹⁰. Hay que tener en cuenta que el acetato de medroxiprogesterona de acción prolongada utilizado para la anticoncepción se asocia a una inhibición de la deformación falciforme y una mejoría de la anemia en las pacientes con drepanocitosis⁵⁹¹.

Patología de la vesícula biliar

El uso de anticoncepción oral puede desencadenar una crisis sintomática en una mujer con litiasis biliar o que tiene antecedentes personales de enfermedad de la vesícula biliar, por lo que estos fármacos deben utilizarse con precaución o no usarse en absoluto.

Prolapso mitral

El uso de la anticoncepción oral se limita a las pacientes que no fuman y están asintomáticas (sin signos clínicos de regurgitación). Hay un pequeño subgrupo de pacientes con prolapso mitral que tienen mayor riesgo de tromboembolia. Las pacientes con fibrilación auricular, migrañas o anomalías de factores de la coagulación deben considerar el uso de métodos con sólo progestágenos o de un DIU (si hay insuficiencia mitral, se deben administrar antibióticos profilácticos al implantar el DIU).

Lupus eritematoso disseminado

El uso de anticonceptivos orales puede agravar el lupus eritematoso disseminado, y la enfermedad vascular asociada al lupus, si existe, constituye una contraindicación para los anticonceptivos orales que contienen estrógenos⁵⁹². Un estudio de casos y controles a gran escala que utilizó la General Practice Research Database, en el Reino Unido, indicó un aumento en el riesgo de esta enfermedad autoinmunitaria en las que tomaban anticonceptivos orales y en las que los habían tomado de forma reciente; no obstante, el único incremento significativo se produjo en quienes tomaban formulaciones de dosis alta de 50 µg⁵⁹³. Los métodos con sólo progestágenos son una buena alternativa para las mujeres con lupus erimatoso disseminado. No obstante, en las pacientes con enfermedad estable o inactiva, sin afectación renal y elevados anticuerpos antifosfolípidos puede considerarse el uso de anticonceptivos orales de dosis bajas⁵⁹⁴.

En un estudio clínico llevado a cabo en Ciudad de México, 162 mujeres con lupus eritematoso disseminado se asignaron de manera aleatoria a grupos de tratamiento con tres métodos anticonceptivos: anticonceptivos orales con estrógeno y gestágenos, únicamente gestágenos orales o DIU de cobre⁵⁹⁵. La actividad patológica se mantuvo igualmente moderada y estable durante 1 año en los tres grupos. No se observaron diferencias en la utilización de fármacos antiinflamatorios. Se produjeron cuatro casos de trombosis en las extremidades inferiores, dos en el grupo que recibía anticonceptivos orales y dos en el de las píldoras compuestas únicamente por progestágenos. Los cuatro presentaban valores cuantitativos bajos de anticuerpos antifosfolípido. Los anticonceptivos con estrógeno no agudizaron el lupus eritematoso disseminado.

El ensayo OC-SELENA (Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus National Assessment), que contaba con el apoyo de los NIH estadounidenses, era un estudio aleatorizado doblemente ciego con 183 mujeres que sufrían lupus eritematoso disseminado estable tratadas con anticonceptivos orales que contenían 35 µg de etinilestradiol o con placebo, y con un seguimiento de 1 año⁵⁹⁶. Las exacerbaciones del lupus, el criterio de valoración principal, se produjeron por igual en ambos grupos. Las trombosis venosas no fueron más frecuentes en el grupo que tomaba anticonceptivos orales. Los resultados indicaron que los anticonceptivos orales de dosis bajas con estrógeno y gestágenos pueden utilizarse en pacientes con lupus eritematoso disseminado moderado, inactivo o estable que tienen escaso riesgo de sufrir trombosis. Las pacientes con valores cuantitativos elevados de anticuerpos anticardioplipina, anticoagulante lúpico o trombosis previa fueron excluidas del estudio SELENA. Cuando deba administrarse tratamiento con hormonas a estas pacientes, conviene sopesar las ventajas y los inconvenientes de utilizar algún tipo de anticoagulación crónica (como las dosis reducidas de ácido acetilsalicílico).

Estos estudios son importantes, al menos, por dos buenas razones. En primer lugar, ha existido una opinión clínica generalizada de que los estrógenos administrados de forma exógena incrementarían la actividad patológica del lupus. En segundo lugar, los anticonceptivos orales tienen efectos importantes que serían favorables para las pacientes con lupus. Algunos de estos efectos favorables son: 1) la anticoncepción es un componente fundamental del tratamiento de las pacientes con lupus porque el desenlace clínico del embarazo se ve afectado de forma adversa por la enfermedad inestable y activa; 2) las pacientes con lupus sufren una disminución considerable de la masa ósea y un aumento de las fracturas como efecto secundario no deseado de su tratamiento médico, y 3) los anticonceptivos con estrógeno y gestágenos podrían moderar la intensidad del lupus.

Hiperlipidemia

Dado que los anticonceptivos orales de dosis bajas tienen un efecto insignificante en el perfil lipoproteico, la hiperlipidemia no es una contraindicación absoluta, con la excepción de las concentraciones muy elevadas de triglicéridos (que pueden empeorar con los estrógenos). En las mujeres con concentraciones de triglicéridos superiores a 250 mg/dl, la administración de estrógenos debe hacerse con gran precaución. Si ya existe enfermedad vascular, la anticoncepción oral debe evitarse. Si hay otros factores de riesgo, especialmente el tabaquismo, no se recomienda la anticoncepción oral. Las pacientes dislipidémicas que inician la anticoncepción oral deben pasar controles mensuales de sus perfiles lipoproteicos durante algunas visitas, con el fin de asegurarse de que no hay un efecto adverso. Si la anomalía lipídica no puede controlarse, debe usarse un método alternativo de anticoncepción⁵⁹⁷. Los anticonceptivos orales que contienen desogestrel, noregestinato o gestodeno pueden incrementar las concentraciones de HDL, pero no se sabe si este cambio tiene significación clínica. Si el único problema es la hipertrigliceridemia, se tendrá en cuenta que la respuesta de los triglicéridos a los estrógenos es rápida. Se repetirá la determinación de la concentración en 2-4 semanas. **Un valor superior a 750 mg/dl es una contraindicación absoluta para el tratamiento estrogénico a causa del riesgo de pancreatitis.**

Tabaquismo

La anticoncepción oral está absolutamente contraindicada en las fumadoras mayores de 35 años. En las mujeres de 35 años o menos el tabaquismo intenso (15 cigarrillos o más al día) es una contraindicación relativa. El riesgo relativo de acontecimientos cardiovasculares aumenta en las mujeres de todas las edades que fuman y toman anticonceptivos orales; no obstante, dado que la incidencia real de acontecimientos cardiovasculares es muy baja en la juventud, el riesgo real es muy bajo en las jóvenes, aunque aumenta con la edad. Una ex fumadora que lo haya dejado durante más de 1 año debe considerarse como no fumadora. El riesgo está vinculado únicamente al tabaquismo activo. ¿Pueden hacerse concesiones? Si se dan las circunstancias apropiadas, puede que los anticonceptivos orales de dosis bajas sean adecuados para una mujer que fuma poco o que utiliza parches de nicotina. Una formulación con 20 µg de estrógenos es una opción mejor para las mujeres que fuman, con independencia de la edad (porque esta dosis de estrógenos no afecta a los factores de la coagulación ni a la activación plaquetaria)^{121, 122}.

Hepatopatía

La anticoncepción oral puede utilizarse cuando las pruebas de función hepática se normalicen. Deben realizarse pruebas de función hepática de seguimiento al cabo de 2-3 meses de uso.

Trastornos hemorrágicos

Las mujeres que sufren trastornos hemorrágicos y las que toman anticoagulantes pueden utilizar anticoncepción oral, a pesar de que la inocuidad de los métodos con estrógenos y progestágenos no se ha documentado en mujeres anticoaguladas a causa de sus antecedentes previos de trombosis venosa. La reducción de las pérdidas sanguíneas menstruales es otro efecto beneficioso de importancia. Los métodos compuestos únicamente por progestágenos no incrementan el riesgo de trombosis venosa. El acetato de medroxiprogesterona de liberación prolongada suprimiría la ovulación y el riesgo de hemorragia ovárica, mientras que el DIU que libera levonorgestrel es particularmente efectivo para disminuir el sangrado menstrual.

Obesidad

Una mujer obesa que esté por lo demás sana puede usar anticonceptivos orales de dosis bajas. No obstante, existen consideraciones especiales relacionadas con la obesidad:

- La obesidad y la edad son factores de riesgo independientes para la trombosis venosa, y algunos estudios de casos y controles indican que este riesgo se suma al que se asocia a los anticonceptivos orales^{142, 150, 598, 599}. Conviene considerar seriamente la utilización de métodos compuestos únicamente por progestágenos en las mujeres obesas, especialmente el sistema intrauterino con levonorgestrel. Sin embargo, el riesgo adicional con los anticonceptivos orales es inferior al riesgo asociado al embarazo y el período puerperal⁶⁰⁰. **Conviene utilizar anticonceptivos orales con las dosis más reducidas de estrógeno en las mujeres con**

sobrepeso y de edad avanzada, pero los métodos compuestos únicamente por progestágenos son incluso una mejor elección. Las mismas consideraciones son aplicables a los demás métodos de anticoncepción con estrógeno y progestágenos, así como a los métodos vaginales y transdérmicos.

- Existen ligeros indicios de que el fracaso anticonceptivo hormonal aumenta en las mujeres con sobrepeso (por encima de 70 kg)⁶⁰¹⁻⁶⁰⁶. Por otro lado, en un estudio de cohortes a gran escala realizado en Europa no se detectó efecto alguno del peso corporal sobre el fracaso de la anticoncepción oral⁶⁰⁷. Varios estudios clínicos antiguos excluyeron a las mujeres que pesan mucho y, por esta razón, el efecto del peso corporal sobre la anticoncepción no está bien estudiado. La elección de un producto con 50 µg de estrógenos para las mujeres con sobrepeso puede evitar un posible índice de fracasos, pero añade los riesgos asociados a las dosis más elevadas de estrógenos a los ya vinculados con la obesidad. No hay que olvidar que las conclusiones positivas en cuanto a los índices de fracaso y al peso se basaron en diferencias de sólo 2 a 4 embarazos por 100 mujeres por año. La eficacia en las mujeres con sobrepeso continuaba siendo mayor que con los métodos de barrera. Pero lo que es más importante, en estudios clínicos recientes, en especial en los que se realizaron con pautas prolongadas, no se detectaron incrementos en los porcentajes de fracaso asociados a pesos corporales superiores^{73, 87, 607, 608}.
- Los datos epidemiológicos no son en absoluto convincentes, pero en un estudio farmacocinético se proporciona un buen motivo para suponer que el exceso de peso corporal está asociado a una reducción de la eficacia de los anticonceptivos con esteroides. Las mujeres obesas a las que se administraban anticonceptivos orales con el período clásico de 7 días sin tomar píldoras tardaron hasta dos veces más (10 días) en alcanzar una concentración en equilibrio dinámico del progestágeno prescrito, y esto se asociaba a una mayor frecuencia de ovulación⁶⁰⁹. ¡Quienes presentan valores atípicos pueden llegar a tardar incluso más! **En estas pacientes se recomienda encarecidamente utilizar pautas prolongadas o administración continua.**
- Cada vez más, la obesidad se trata con un método de cirugía bariátrica. Durante el postoperatorio, en la actualidad se recomienda evitar el embarazo durante 12 o 18 meses. Algunos estudios indican que la concentración de esteroides después de la ingestión de anticonceptivos orales es inferior en estas pacientes durante al menos varios años^{610, 611}. Por esta razón, en ellas es preferible utilizar vías de administración alternativas, como la inserción vaginal de anticonceptivos orales (comentada más adelante), las inyecciones, los implantes y la anticoncepción intrauterina.

Patología mamaria benigna

La patología mamaria benigna no es una contraindicación para los anticonceptivos orales; con 2 años de uso, la enfermedad puede mejorar.

Cardiopatía congénita o cardiopatía valvular

La anticoncepción oral sólo está contraindicada si la reserva cardíaca es mínima o existe un trastorno que predispone a la trombosis.

Depresión

Los anticonceptivos orales en dosis bajas tienen un efecto mínimo o nulo en el estado de ánimo.

Poliquistosis ovárica y resistencia a la insulina

Dado que los antiguos anticonceptivos orales en dosis altas aumentaban la resistencia a la insulina, se ha señalado que este tratamiento debe evitarse en las mujeres anovuladoras con sobrepeso. Sin embargo, los anticonceptivos orales en dosis bajas ejercen efectos mínimos sobre el metabolismo de los hidratos de carbono, y puede esperarse que la mayoría de las mujeres hiperinsulinémicas e hiperandrogénicas respondan favorablemente al tratamiento con anticonceptivos orales⁶¹². Los cambios observados en la insulina y la glucosa con los anticonceptivos orales de dosis bajas (menos de 50 µg de etinilestradiol) son tan insignificantes que hoy se cree que carecen de importancia clínica²⁴⁴. Los estudios de seguimiento a largo plazo no han detectado aumento alguno de la incidencia de diabetes mellitus o de alteración de la tolerancia a la glucosa (incluso en usuarias antiguas y actuales de píldoras con dosis elevadas)^{246, 248}. Más aún, no existen pruebas de un aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular entre las antiguas usuarias de anticonceptivos orales^{126, 127}. Además, se han administrado anticonceptivos orales de dosis bajas a mujeres con diabetes gravídica reciente sin efectos adversos, y en mujeres con diabetes mellitus insulino dependiente los anticonceptivos orales de dosis bajas no han producido deterioro de los marcadores lipídicos y bioquímicos de enfermedad cardiovascular, ni incrementado el desarrollo de retinopatía o nefropatía^{250, 251, 253, 254}. La administración de un anticonceptivo oral de dosis bajas a mujeres con obesidad extrema y resistencia muy intensa a la insulina produjo sólo un deterioro mínimo de la tolerancia a la glucosa⁶¹³. Curiosamente, en un estudio de seguimiento (unos 10 años) de mujeres con poliquistosis ovárica e hiperinsulinismo, al comparar a las usuarias con las no usuarias de anticonceptivos orales, los parámetros

metabólicos no sólo no empeoraron entre las usuarias, sino que mejoraron, lo que incluía el peso corporal, la tolerancia a la glucosa, y las concentraciones de insulina y colesterol-HDL; esto contrastó de manera llamativa con el empeoramiento observado entre las no usuarias⁶¹⁴. Esta experiencia apoya la seguridad del tratamiento anticonceptivo oral en las mujeres anovuladoras, hiperinsulinémicas e hiperandrogénicas.

Trastornos de la conducta alimentaria

En las pacientes con trastornos de la conducta alimentaria, la densidad ósea está relacionada con el peso corporal. La respuesta ósea al tratamiento con hormonas se verá alterada mientras se mantenga un peso anómalo y persista una ingesta calórica reducida⁶¹⁵. La incapacidad de responder al tratamiento estrogénico con un aumento de la densidad ósea puede deberse a los efectos adversos del hipercortisolismo en el hueso asociados a los trastornos por estrés. Además, dado que el incremento de la densidad ósea en la pubertad es tan significativo, las adolescentes que no logran experimentarlo pueden continuar sufriendo un déficit de la masa ósea a pesar del tratamiento hormonal. La reducción de la función menstrual por cualquier razón en las etapas iniciales de la vida (incluso después de la adolescencia) pueden dejar un déficit residual de la densidad ósea imposible de recuperar con la reanudación de las menstruaciones o con tratamiento hormonal^{616, 617}. La anticoncepción con esteroides puede utilizarse en pacientes con trastornos alimentarios, y el hecho de no conseguir aumentar la densidad ósea es un indicio de que el trastorno alimentario no ha sido resuelto.

Adenomas hipofisarios secretores de prolactina

La anticoncepción oral de dosis bajas puede usarse en presencia de microadenomas.

Mononucleosis infecciosa

La anticoncepción oral puede emplearse siempre que las pruebas de función hepática sean normales.

Enfermedad inflamatoria intestinal

No existe ninguna asociación entre la anticoncepción oral *de dosis baja* y la colitis ulcerosa²⁷⁸, aunque se ha informado de un incremento del riesgo con los productos más antiguos⁶¹⁸⁻⁶²⁰ con dosis altas de estrógeno. Los anticonceptivos orales son absorbidos principalmente en el intestino delgado; las mujeres a quienes se practica una ileostomía después de una intervención quirúrgica en la parte inferior del intestino presentan una absorción de esteroides normal cuando utilizan anticonceptivos orales^{621, 622}.

Se ha documentado un incremento del riesgo de enteritis regional (enfermedad de Crohn) en quienes toman anticonceptivos orales, pero sólo en aquellas mujeres que fumaban⁶²³. Otros informes indicaron que el tabaquismo y la utilización de anticonceptivos orales estaban asociados de forma independiente a un aumento del riesgo tanto de incidencia como de recaída^{618-620, 624, 625}. Sin embargo, estas asociaciones no eran sólidas y, en su mayor parte, reflejaban la utilización de formulaciones de dosis altas más antiguas. Al menos un estudio de casos y controles no pudo detectar ninguna conexión entre la utilización de anticonceptivos orales y la incidencia de la enfermedad de Crohn⁶²⁶. En una cohorte de mujeres con enteritis regional no se detectó ningún efecto adverso de los anticonceptivos orales sobre la evolución clínica, especialmente durante las exacerbaciones⁶²⁷.

La influencia de la anticoncepción con dosis bajas de esteroides sobre el riesgo de enfermedad inflamatoria intestinal es insignificante. Además, no existe ningún motivo sólido para abstenerse de utilizar estos métodos con mujeres que sufran estas enfermedades.

Trasplante de órganos

Los trasplantes de órganos se acompañan de tratamientos inmunodepresores para evitar el rechazo. Aunque habitualmente se recomiendan los métodos anticonceptivos de barrera, no existe ningún motivo por el que las mujeres en el período postoperatorio con una función hepática adecuada y presión arterial normal no deban utilizar anticoncepción con esteroides^{628, 629}. La utilización de anticoncepción con esteroides en las pacientes trasplantadas no sólo constituye una anticoncepción efectiva y deseada, sino que también evita las menstruaciones irregulares y abundantes que suelen experimentar con frecuencia.

Volver al principio

Una vía de administración alternativa

En ocasiones hay situaciones en que se requiere una alternativa a la administración oral de los anticonceptivos. Por ejemplo, las pacientes

que reciben quimioterapia pueden presentar náuseas y vómitos importantes o mucositis, lo cual impide la administración oral de fármacos. Debe evitarse el embarazo en los 18 meses posteriores a la cirugía bariátrica, ya que este período de tiempo está asociado a malabsorción intestinal. Los anticonceptivos orales de dosis bajas pueden administrarse por vía vaginal. Al principio, se afirmó que se debían introducir dos píldoras al día profundamente en la vagina para obtener concentraciones sanguíneas de esteroides anticonceptivos semejantes a las de la administración oral de una sola⁶³⁰. Sin embargo, en un gran estudio clínico, se demostró una eficacia anticonceptiva típica con una sola píldora administrada por vía vaginal al día⁶³¹. En un estudio comparativo, la administración vaginal se asoció a una reducción importante de los efectos secundarios⁶³².

Volver al principio

Deportistas y anticoncepción oral

Dado que las deportistas a menudo presentan amenorrea e hipostrogenismo, los anticonceptivos orales no sólo proporcionan seguridad frente al riesgo de un embarazo no deseado, sino también un apoyo estrogénico frente a la osteopenia. Esta es una situación en la que conviene medir la densidad ósea. Una baja densidad ósea puede inducir a una deportista a tomar hormonoterapia, y una cuantificación posterior de la densidad ósea que muestre falta de respuesta a los estrógenos puede indicar la presencia de un trastorno oculto de la conducta alimentaria.

A las deportistas que compiten les preocupa a menudo que los anticonceptivos orales puedan afectar a su rendimiento deportivo. Una justificación de esta inquietud tiene que ver con el aumento fisiológico de la ventilación durante el embarazo, mediado por la progesterona. Así pues, el aumento de la respuesta ventilatoria por la progesterona puede consumir energía que, de otra forma, estaría disponible para el rendimiento deportivo. Los informes han proporcionado datos contradictorios según las pruebas analíticas. Sin embargo, estudios experimentales que simulaban esfuerzos deportivos no revelaron efectos adversos en el consumo de oxígeno o la frecuencia respiratoria⁶³³. De hecho, en un estudio sobre ejercicio extenuante en un contexto de laboratorio se documentó una mejora de la potencia aeróbica, con incrementos en el tiempo hasta la extenuación y el trabajo total realizado, en quienes tomaban anticonceptivos orales⁶³⁴. Otro estudio documentó una disminución del dolor, percibido y con la palpación, tras el ejercicio en las mujeres que tomaban anticonceptivos orales⁶³⁵. El uso de estos productos no tiene efecto en la prevalencia o la intensidad del dolor lumbar, un problema frecuente entre las deportistas⁶³⁶.

Los anticonceptivos orales tienen mucho que ofrecer a las deportistas, con muy pocos inconvenientes. En el caso de las deportistas que no quieren tener menstruaciones, se les pueden administrar los anticonceptivos orales, sin pausas, lo que elimina la hemorragia por privación. Las dosis continuas son asimismo un buen método para las mujeres militares. Los métodos vaginales y transdérmicos (cap. 23) pueden utilizarse de forma similar.

Volver al principio

Efectos beneficiosos no anticonceptivos de la anticoncepción oral

Los efectos beneficiosos no anticonceptivos de los anticonceptivos orales de dosis bajas pueden agruparse en dos categorías principales: efectos beneficiosos adicionales cuando la anticoncepción oral se usa específicamente por motivos anticonceptivos y efectos beneficiosos resultantes del uso de anticonceptivos orales para tratar problemas y trastornos.

Los efectos beneficiosos no anticonceptivos adicionales son los siguientes:

Anticoncepción eficaz:

- Menos necesidad de abortos provocados.
- Menos necesidad de esterilizaciones quirúrgicas.

Menos cáncer de endometrio.

Menos cáncer de ovario.

Menos cáncer colorrectal.

Menos embarazos ectópicos.

Ciclos menstruales más regulares:

- Menos pérdidas sanguíneas.
- Menos dismenorrea.
- Menos anemia.

Menos salpingitis.

Menos patología mamaria benigna.

Aumento de la densidad ósea.

Probablemente, menos endometriosis.

Posiblemente, menos artritis reumatoide.

Posiblemente, protección contra la aterosclerosis.

Posiblemente, menos fibromas.

Posiblemente, menos quistes de ovario.

Muchos de estos efectos beneficiosos ya se han comentado. La protección frente a la enfermedad inflamatoria pélvica es especialmente notable y una importante contribución, no sólo a la conservación de la fecundidad, sino también a la reducción de los costes sanitarios. También es importante la prevención de embarazos ectópicos. La incidencia de embarazos ectópicos ha aumentado (en parte por el incremento de las ITS), y representan un coste importante para la sociedad, así como una amenaza para la fecundidad y la vida de las pacientes. Evidentemente, la prevención de neoplasias benignas y malignas es una característica destacada de la anticoncepción oral. Una reducción del 40 % del cáncer de ovario y del 50 % de cáncer endometrial representa una protección considerable. En la cohorte de la Oxford Family Planning Association, la utilización de anticonceptivos orales de dosis baja se asoció a una incidencia decreciente de la patología mamaria benigna con el aumento de la duración de la utilización³³⁸.

Estudios con formulaciones con dosis mayores documentaron en las usuarias a largo plazo una reducción del 31 % de los leiomiomas uterinos y, en las usuarias actuales, una reducción del 78 % de los quistes del cuerpo lúteo y del 49 % de los quistes funcionales del ovario⁵⁵⁰. Dos estudios de casos y controles con anticonceptivos de dosis bajas no revelaron efecto alguno sobre el riesgo de fibromas uterinos, ni aumento ni disminución^{574, 575}, y otro indicó un menor riesgo conforme aumentaba la duración del uso, con un 50 % de reducción después de 7 años o más de uso (el efecto se limitó a las usuarias actuales)⁵⁷⁷. Los estudios epidemiológicos han indicado que la disminución progresiva de la incidencia de quistes de ovario es proporcional a las dosis de esteroides en los anticonceptivos orales^{551, 552}. Las actuales formulaciones monofásicas y multifásicas de dosis bajas no protegen frente a los quistes funcionales del ovario⁵⁵¹⁻⁵⁵⁴. Esta protección más débil evidente que ofrecen las actuales formulaciones con dosis bajas aumenta mucho las probabilidades que los médicos descubran tales quistes en sus pacientes que toman anticonceptivos orales.

Los anticonceptivos de dosis bajas son tan eficaces como los preparados con dosis elevadas para reducir las pérdidas menstruales y la prevalencia e intensidad de la dismenorrea⁶³⁷⁻⁶³⁹. El uso de la anticoncepción oral se asocia a una menor incidencia de endometriosis, si bien el efecto protector se limita probablemente al uso actual o reciente⁶⁴⁰⁻⁶⁴². Estos efectos beneficiosos en dos frecuentes problemas ginecológicos tienen una repercusión positiva importante en el cumplimiento terapéutico.

Durante mucho tiempo, se han utilizado fármacos progestágenos para tratar el dolor provocado por la endometriosis. De hecho, en 1957, la FDA aprobó la utilización de noretindrona y noretinodrel con esta finalidad, 3 años antes de aprobar el primer anticonceptivo oral. En el año 1960, 500 000 mujeres utilizaban estos fármacos, aunque es poco probable que todas sufrieran endometriosis, e incluso dismenorrea. Por tanto, son numerosos los antecedentes clínicos que apoyan la utilización de anticonceptivos orales para el tratamiento de la endometriosis.

En un estudio multicéntrico aleatorizado, controlado con placebo y doblemente ciego, realizado en Japón, se evaluó la utilización de un anticonceptivo oral en dosis baja para el tratamiento de la dismenorrea asociada a la endometriosis⁶⁴³. El anticonceptivo oral,

administrado durante 3 de cada 4 semanas durante 4 ciclos, consistía en 35 µg de etinilestradiol y 1 mg de noretindrona. Curiosamente, el dolor de la dismenorrea disminuyó en el grupo con placebo, pero la disminución en el grupo que tomaba anticonceptivos orales fue aproximadamente dos veces superior. En el grupo de tratamiento, se observó una disminución de la induración pélvica que no alcanzó un valor estadístico significativo. Únicamente el grupo tratado mostró una reducción en el tamaño de los endometriomas ováricos que superaban los 3 cm de diámetro inicial. Este estudio realizado en Japón aporta datos de estudios clínicos con un anticonceptivo oral de baja dosis que confirman años de experiencia. Conviene destacar que un estudio aleatorizado controlado con placebo en el que se utilizaba un anticonceptivo oral con 20 µg de estrógeno ha documentado el tratamiento efectivo de la dismenorrea primaria en adolescentes⁶⁴⁴.

Durante años, muchos médicos han supuesto que la utilización diaria de un anticonceptivo oral sin interrupciones es más efectiva para el tratamiento de la endometriosis. Los médicos también creían que los productos monofásicos son superiores a los multifásicos. Lamentablemente, estas dos suposiciones tienen su origen en experiencias históricas y documentadas en la bibliografía relacionada como estudios no controlados. En un estudio de cohortes (que no era un estudio aleatorizado) llevado a cabo en Italia, las mujeres que presentaban dismenorrea recurrente asociada a endometriosis mientras seguían el tratamiento con una pauta cíclica de anticonceptivos orales mejoraron cuando ésta se sustituyó por una pauta de administración continua con un anticonceptivo oral de 20 µg⁶⁴⁵. Sin embargo, en un estudio aleatorizado con 239 mujeres se observaron reducciones igualmente efectivas en la recurrencia de los endometriomas, comparando pautas cíclicas y continuas de anticonceptivos orales durante 2 años⁶⁴⁶.

La anticoncepción con estrógeno y gestágenos en dosis baja es una elección adecuada para tratar el dolor asociado a la endometriosis. Es una opción menos cara que los análogos de la GnRH, sus efectos secundarios no son un problema importante y puede mantenerse el tratamiento durante períodos prolongados. Ésta también es una opción adecuada para mantener la inhibición de la endometriosis después de un tratamiento quirúrgico o con análogos de la GnRH; conviene recordar que los tratamientos sólo suprimen la endometriosis, y no la curan ni la eliminan. Otra de las ventajas del tratamiento con anticonceptivos orales es que la endometriosis puede asociarse a un ligero incremento del cáncer de ovarios (así como del adenocarcinoma en el tejido de la endometriosis), y la notable reducción de los riesgos de cáncer de ovarios y endometrial que se ha demostrado sólidamente en mujeres sin endometriosis también se observa en aquellas que la padecen⁶⁴⁷.

En un estudio austríaco se concluyó que la osteoporosis aparece más tarde y es menos frecuente en las mujeres que han tomado anticonceptivos orales a largo plazo⁶⁴⁸. La mayoría de los estudios indican que el uso previo de anticonceptivos orales se asocia a valores mayores de densidad ósea y que el grado de protección se relaciona con la duración de la exposición⁶⁴⁹⁻⁶⁵⁵. No obstante, otros estudios que reflejan el uso moderno de productos con dosis bajas indican un escaso efecto del uso de anticonceptivos orales sobre el hueso⁶⁵⁶⁻⁶⁵⁸. Estas cuantificaciones de la densidad ósea no son tan importantes como las consecuencias clínicas, las fracturas. Los datos disponibles no ofrecen un cuadro bien definido. Estudios retrospectivos indicaron una reducción de las fracturas en las mujeres posmenopáusicas que habían tomado previamente anticonceptivos orales⁶⁵⁹⁻⁶⁶². En el Royal College of General Practitioners Study, el riesgo global de fracturas en pacientes que habían tomado alguna vez anticonceptivos orales estaba realmente algo aumentado⁶⁶³. Se obtuvieron resultados similares en el Oxford Family Planning Association Study⁶⁶⁴. Es probable que el aumento del riesgo refleje efectos del modo de vida entre las usuarias de anticonceptivos orales, pero no se observaron indicios de un efecto protector frente a las fracturas. Por el contrario, en un estudio de casos y controles de Suecia se observó una reducción del riesgo de fracturas posmenopáusicas de cadera cuando mujeres sin sobrepeso tomaban los anticonceptivos orales (en general, productos con dosis elevadas) después de los 40 años; el efecto beneficioso aumentó con la duración del uso⁶⁶⁵. Las antiguas usuarias de anticonceptivos orales están alcanzando ahora la vejez, la edad de mayor prevalencia de fracturas. Los futuros estudios de mujeres posmenopáusicas deberían establecer finalmente la relación precisa entre el uso de anticonceptivos orales y las fracturas osteoporóticas.

La bibliografía sobre la artritis reumatoide ha sido controvertida; estudios en Europa han revelado indicios de protección y estudios norteamericanos no han demostrado tales efectos. Se diseñó un excelente estudio danés de casos y controles para dar respuesta a las críticas contra las carencias de la bibliografía anterior⁶⁶⁶. El uso en algún momento de anticoncepción oral redujo el riesgo relativo de artritis reumatoide en un 60 %, y la mayor protección se observó en las mujeres con antecedentes familiares positivos. En un metaanálisis se concluyó que los datos indicaban de forma constante un efecto protector, pero más que prevenir el desarrollo de artritis reumatoide, la anticoncepción oral puede modificar la evolución de la enfermedad, al inhibir la progresión desde la enfermedad leve a la grave, mientras que en un metaanálisis posterior se concluyó que no había indicios de un efecto protector^{667, 668}. Algunos estudios más recientes indican una reducción de la gravedad con la utilización prolongada⁶⁶⁹.

Los anticonceptivos orales se utilizan con frecuencia para tratar los siguientes problemas y trastornos:

Efectos beneficiosos incuestionables:

- Hemorragia uterina disfuncional.
- Dismenorrea.
- Dolor pélvico intermenstrual.
- Prevención de la endometriosis.
- Acné e hirsutismo.
- Tratamiento hormonal de la amenorrea hipotalámica.
- Prevención de la porfiria menstrual.
- Control de hemorragias (discrasias, anovulación).

Efectos beneficiosos posibles:

- Quistes funcionales del ovario.
- Síndrome premenstrual.

Los anticonceptivos orales han sido un pilar en el tratamiento de la hemorragia uterina disfuncional anovulatoria; el único estudio aleatorizado y controlado con placebo documentó el efecto beneficioso reconocido desde hace tiempo por los médicos⁶³⁹. Para las pacientes que necesitan anticoncepción oral, los anticonceptivos orales son una buena elección que proporciona tratamiento hormonal a las pacientes amenorreicas, y trata asimismo la dismenorrea. Los anticonceptivos orales son también una buena elección para la prevención frente a las recidivas de endometriosis en una mujer que ya ha recibido un tratamiento más enérgico con cirugía o con análogos de la gonadorelina (GnRH).

Los anticonceptivos orales de dosis bajas son eficaces para tratar el acné y el hirsutismo. La inhibición de las concentraciones de testosterona libre es similar a la obtenida con dosis más elevadas^{541, 670}. Este efecto clínico beneficioso es equivalente al de los preparados en dosis bajas que contienen levonorgestrel, anteriormente reconocido como causante de acné en dosis elevadas^{541, 671}. Las formulaciones con desogestrel, gestodeno y norgestimato se asocian a mayores incrementos de la globulina de fijación de las hormonas sexuales y a disminuciones significativas de las concentraciones de testosterona libre. Los estudios comparativos con anticonceptivos orales que contienen estos progestágenos no han detectado diferencias en los efectos sobre varias mediciones androgénicas entre los distintos productos o en comparación con productos más antiguos^{39, 543, 672}. Teóricamente, estos productos serían más eficaces en el tratamiento del acné y del hirsutismo; sin embargo, los estudios clínicos no lo han confirmado. Es probable que todas las formulaciones de dosis bajas, mediante los efectos combinados de un aumento de la globulina fijadora de las hormonas sexuales y una disminución de la producción de testosterona, produzcan una respuesta clínica global similar, especialmente a lo largo del tiempo (1 año o más).

Los anticonceptivos orales se han utilizado durante mucho tiempo para acelerar la resolución de los quistes ováricos, pero la eficacia de este tratamiento no se ha confirmado. Se han realizado estudios clínicos aleatorizados con mujeres que presentaron quistes de ovario tras la inducción de la ovulación⁶⁷³⁻⁶⁷⁵. No han podido demostrarse las ventajas del tratamiento anticonceptivo. Los quistes desaparecieron por completo y con igual rapidez en los grupos tratado y no tratado. Por supuesto, se trataba de quistes funcionales secundarios a la inducción de la ovulación, y puede que esta experiencia no se aplique a los quistes de aparición espontánea. Dos estudios aleatorizados a corto plazo (5 y 6 semanas) no documentaron un mayor efecto del tratamiento anticonceptivo oral sobre la resolución de quistes espontáneos del ovario, en comparación con la observación expectante^{676, 677}. La experiencia clínica (no probada con estudios) nos lleva a creer que la anticoncepción oral no protege a las mujeres contra la formación recurrente de quistes de ovario.

Volver al principio

Continuación: ¿fracaso o éxito?

A pesar de que la anticoncepción oral es muy eficaz, cada año hay cientos de miles de embarazos no deseados en Estados Unidos a causa del fracaso de este método de anticoncepción. En general, los principales factores determinantes del fracaso de las píldoras son la edad, la intención de tener un hijo, el número de partos y el estado civil. Curiosamente, cuando se daba cuenta de estos factores, la duración de la utilización, la raza, la etnia y la situación de pobreza dejaban de afectar al riesgo de fracaso de las píldoras¹⁰⁵. Globalmente, el índice de fracasos con el uso real asciende al 8 %. Esta diferencia entre la eficacia teórica y el uso real refleja el

incumplimiento terapéutico. El incumplimiento incluye una amplia variedad de comportamientos: falta de obtención de la prescripción inicial, falta de continuidad en la medicación y toma incorrecta del anticonceptivo oral. El cumplimiento (continuación) es un terreno en el que el comportamiento personal, la biología y la farmacología van de la mano. La continuación del anticonceptivo oral refleja la interacción de esas influencias. Por desgracia, las mujeres que interrumpen la anticoncepción oral a menudo usan métodos menos eficaces o, lo que es peor, no los sustituyen por otro método.

Hay tres factores principales que afectan al cumplimiento:

1. La experiencia de los efectos secundarios, como la hemorragia intermenstrual y la amenorrea, y la percepción de problemas «leves», como las cefaleas, las náuseas, la mastalgia y el aumento de peso. La aparición de muchos efectos secundarios incrementa de manera espectacular y progresiva las probabilidades de incumplimiento^{63, 678}. Como estas molestias responden incluso al placebo⁶⁷⁹, es razonable esperar una respuesta favorable a un asesoramiento sensible y atento, así como a la sustitución por un producto diferente.
2. Temores y preocupaciones con respecto al cáncer, la enfermedad cardiovascular y el efecto de la anticoncepción oral sobre la futura fecundidad.
3. Cuestiones no médicas, como las instrucciones incorrectas sobre la administración de las píldoras, el envasado complicado de las píldoras, las dificultades originadas por el prospecto de envase y, lo que es más importante, el acceso a los anticonceptivos y su coste.

La información de este capítulo es la base para un buen cumplimiento, pero el médico debe ir más allá de la presentación de información y crear una fórmula eficaz de comunicarla. Con vistas a mejorar el cumplimiento de la anticoncepción oral, se recomienda la siguiente estrategia para la relación entre el médico y la paciente:

1. Explicar cómo actúan los anticonceptivos orales.
2. Revisar brevemente los riesgos y los efectos beneficiosos de la anticoncepción oral, pero procurando poner los riesgos en perspectiva, y hacer hincapié en la seguridad y en los efectos beneficiosos no anticonceptivos de los anticonceptivos orales de dosis bajas.
3. Enseñarle a la paciente el envase de las píldoras que va a tomar y hacerle una demostración.
4. Explicarle cómo hay que tomarlas:
 - Cuándo hay que empezar.
 - La importancia de crear un hábito diario para no olvidarlas.
 - Qué hay que hacer si se olvida de tomar alguna (establecer un método de seguridad).
 - Sopesar las ventajas y los inconvenientes de utilizar una pauta prolongada (con una mayor eficacia potencial).
 - Distribuir el mayor número posible de envases; los datos indican que cuanto mayor sea el número de envases distribuidos, mayor será el índice de continuación⁹⁹.
5. Revisar los efectos secundarios que pueden afectar al cumplimiento: amenorrea, hemorragia intermenstrual, cefaleas, aumento de peso, náuseas, etc., y qué se debe hacer si aparece uno o más de ellos. La clave es proporcionar asesoramiento con antelación.
6. Explicarle los signos que presagian posibles problemas: dolor abdominal o torácico, dificultad respiratoria, cefaleas intensas, problemas visuales, dolor o hinchazón en las piernas.
7. Indicar a la paciente que no se olvide de avisar si otro médico le prescribe otros fármacos.
8. Pedir a la paciente que repita la información más importante para asegurarse de que comprende lo que se le ha dicho. Preguntarle si tiene alguna duda.
9. Concertar una cita para 1-2 meses después, con el fin de comprobar que lo ha entendido todo y ocuparse de los temores y preocupaciones; una visita a los 3 meses es demasiado tarde, porque muchas de las preguntas y efectos adversos se plantean antes⁶³. El uso inconstante de los anticonceptivos orales es más frecuente en las mujeres que los toman por primera vez⁶⁸⁰.
10. Garantizar una buena comunicación entre la paciente y el médico o el personal del consultorio. Indicar a la paciente que llame ante cualquier problema o preocupación antes de interrumpir la toma de anticonceptivos orales.

11. Informar a la paciente sobre la disponibilidad y la utilización correcta de la anticoncepción de urgencia.

Volver al principio

La minipíldora que contiene sólo progestágeno

La minipíldora contiene una pequeña dosis de progestágeno y debe tomarse a diario de manera continua^{681, 682}. No se ha demostrado ninguna diferencia importante en el comportamiento clínico de las minipíldoras disponibles.

Minipíldoras disponibles en todo el mundo:

1. Micronor[®], Nor-QD[®], Noriday[®], Norod[®] ----- 0,350 mg de noretindrona.
2. Microval[®], Noregeston[®], Microlut[®] ----- 0,030 mg de levonorgestrel.
3. Ovrette[®], Neogest[®] ----- 0,075 mg de norgestrel (equivalente a 0,0375 mg de levonorgestrel).
4. Exluton[®] ----- 0,500 mg de linestrenol.
5. Femulen[®] ----- 0,500 mg de etinodiolacetato.
6. Cerazette[®] ----- 0,075 mg de desogestrel.

Mecanismo de acción

Después de tomar una minipíldora que contiene sólo progestágeno, la pequeña cantidad de progestágeno en la circulación (alrededor del 25 % del que se obtiene con los anticonceptivos orales combinados) sólo tendrá un efecto significativo en los tejidos muy sensibles a los esteroides sexuales femeninos, los estrógenos y la progesterona. El efecto anticonceptivo depende más de los efectos en el endometrio y el moco cervical, ya que no hay una inhibición sistemática de las gonadotropinas. El endometrio involuciona y se vuelve hostil a la implantación, y el moco cervical se torna espeso e impermeable. Cerca del 40 % de las pacientes ovularán normalmente^{683, 684}. La fisiología de las trompas también puede verse afectada, pero esto es una conjetura. La minipíldora que contiene sólo 0,075 mg de desogestrel parece ser algo más eficaz, probablemente porque ejerce una mayor inhibición de la ovulación⁶⁸⁵.

A causa de su dosis baja, la minipíldora debe tomarse todos los días a la misma hora. El cambio del moco cervical requiere 2-4 h para surtir efecto y, muy importante, la impermeabilidad disminuye 22 h después de la administración y a las 24 h la penetración de los espermatozoides está esencialmente intacta. Se recomienda la administración a mediodía.

El embarazo ectópico no se previene con la misma eficacia que el intrauterino. Aunque la incidencia global de embarazo ectópico no está aumentada (sigue siendo muy inferior a la incidencia en las mujeres que no usan métodos anticonceptivos), cuando se produce un embarazo, el médico debe sospechar que es más probable que sea ectópico. Un embarazo ectópico anterior no debe considerarse una contraindicación para la minipíldora.

No hay efectos metabólicos significativos (las concentraciones lipídicas, el metabolismo de los hidratos de carbono y los factores de la coagulación no se alteran)^{180, 241, 686, 687} y se produce un retorno inmediato de la fecundidad con la interrupción. No se ha observado ningún incremento en el riesgo de trombosis venosa en quienes toman minipíldoras compuestas únicamente por progestágenos que contienen levonorgestrel, noretindrona o desogestrel^{150, 167}. Sólo se ha comunicado una observación inquietante; la anticoncepción oral sólo con progestágeno aumentó aproximadamente tres veces el riesgo de diabetes mellitus en mujeres lactantes con diabetes gravídica reciente, una observación difícil de explicar²⁵¹. Dado que este aumento del riesgo no se observa con el uso de anticonceptivos orales combinados, se cree que las bajas concentraciones de estrógeno asociadas a la lactancia materna permiten un efecto progestágeno no contrarrestado sobre la resistencia a la insulina.

Eficacia

Se han documentado índices de fracaso de 1,1 a 9,6 por 100 mujeres durante el primer año de uso⁶⁸⁸. El índice de fracasos es mayor en las mujeres jóvenes (3,1 por 100 mujeres-años) en comparación con las mujeres de más de 40 años (0,3 por 100 mujeres-años)⁶⁸⁹. En las mujeres motivadas, el índice de fracasos es similar al índice (menos de 1 por 100 mujeres-años) con anticoncepción oral

combinada^{690, 691}.

Cómo se debe tomar la minipíldora

Conviene empezar a tomar las minipíldoras el primer día de la menstruación y, a pesar de que la recomendación estándar sea utilizar precauciones complementarias durante los primeros 7 días, esta precaución adicional no debería ser necesaria. Las precauciones complementarias son necesarias durante 7 días tanto para el inicio rápido como para el inicio en domingo. Las minipíldoras pueden iniciarse inmediatamente después del puerperio o después de un aborto espontáneo o inducido.

Hay que asociar la píldora a un acontecimiento diario para asegurar su administración regular a la misma hora todos los días. Si se olvidan comprimidos o una enfermedad gastrointestinal afecta a su absorción, la minipíldora debe reiniciarse lo antes posible, con un método de seguridad desde el primer momento y hasta que las píldoras se hayan reanudado durante al menos 2 días. Si se olvidan 2 comprimidos o más seguidos y no aparece hemorragia menstrual en 4-6 semanas, debe hacerse una prueba de embarazo. Si se produce un retraso de más de 3 h en la toma de un comprimido, debe usarse un método de seguridad durante 48 h. ***La píldora Cerazette es más flexible, porque permite un período de hasta 12 h.***

Problemas

En vista del efecto imprevisible en la ovulación, no es de extrañar que la hemorragia menstrual irregular sea el principal problema clínico. El efecto progestágeno diario sobre el endometrio también contribuye a este problema. Las pacientes pueden esperar ciclos ovulatorios normales (40-50 %), ciclos cortos irregulares (40 %) o la ausencia absoluta de ciclos, desde una menstruación irregular a manchado y amenorrea (10 %). Ésta es la principal razón de que las mujeres interrumpen el método de anticoncepción de la minipíldora⁶⁹¹. La doxiciclina, 100 mg diarios durante 5 días, es efectiva para disminuir las pérdidas asociadas al tratamiento únicamente con gestágenos, aparentemente porque suprime las metaloproteinasas de la matriz en las células endometriales^{692, 693}.

Las mujeres que usan una anticoncepción que contiene sólo progestágeno presentan más quistes foliculares funcionales de ovario^{550, 694}. Casi todos, si no la totalidad, desaparecen. Este no es un problema clínico importante. Las mujeres que han experimentado frecuentes quistes ováricos se sentirían muy felices si pudiesen utilizar métodos que suprimen eficazmente la ovulación (anticonceptivos orales combinados y acetato de medroxiprogesterona de acción prolongada).

La minipíldora de levonorgestrel puede causar acné. El mecanismo es similar al observado con Norplant. La actividad androgénica de levonorgestrel disminuye las concentraciones circulantes de globulina fijadora de las hormonas sexuales (SHBG)⁶⁹⁵. Por tanto, las concentraciones de esteroides libres (levonorgestrel y testosterona) aumentarán a pesar de la dosis baja. Esto contrasta con la acción de la anticoncepción oral combinada, en la que el efecto del progestágeno es contrarrestado por el aumento de la SHBG inducido por los estrógenos.

La incidencia de los otros efectos secundarios leves es muy baja, probablemente la misma que podría observarse con un placebo.

Decisiones clínicas

Hay dos situaciones en las que se obtiene una excelente eficacia, probablemente casi total: las mujeres lactantes y las que tienen más de 40 años. En las primeras, la contribución de la minipíldora se asocia a la supresión de la ovulación inducida por la prolactina, lo cual añade una protección muy eficaz⁶⁹⁶. En las mujeres lactantes de origen latino con sobrepeso y diabetes gravídica previa, la minipíldora sólo con progestágeno se asoció a un riesgo tres veces mayor de diabetes mellitus no insulino dependiente²⁵¹. No se sabe si esto puede ser un riesgo en todas las mujeres que han tenido diabetes gravídica; una actitud prudente consistiría en aconsejar otros métodos a este grupo especial de mujeres. En las mujeres mayores de 40 años, la reducción de la fecundidad se añade a los efectos de la minipíldora.

Existe otra razón por la que la minipíldora es una buena elección para las mujeres lactantes. No hay indicios de ningún efecto adverso en la lactancia materna a juzgar por el volumen de leche y el crecimiento y el desarrollo del lactante⁴⁷⁰⁻⁴⁷². De hecho, se trata de un moderado efecto positivo; las mujeres que usan la minipíldora amamantan más tiempo y añaden una alimentación complementaria en un momento posterior⁴⁷⁴. Dado el ligero efecto positivo en la lactancia, la minipíldora puede iniciarse de inmediato tras el parto. Un estudio que investigó el efecto de un inicio precoz no reveló efectos adversos en la lactancia natural⁴⁷⁷.

Las minipíldoras son una elección adecuada en situaciones en las que el estrógeno esté contraindicado, como en las mujeres fumadoras mayores de 35 años o en las pacientes con enfermedades médicas graves (diabetes con enfermedad vascular, lupus eritematoso diseminado grave⁶⁹⁷, enfermedad cardiovascular). Hay que señalar que la liberación de los efectos de los estrógenos, aunque probable, es sólo algo que se supone. Debido al número relativamente pequeño de mujeres que han elegido este método de anticoncepción, no se

dispone de muchos datos, por ejemplo, sobre las asociaciones con la enfermedad vascular, la presión arterial y el cáncer. Por otro lado, es lógico concluir que cualquiera de los efectos progestágenos asociados a los anticonceptivos orales combinados pueden relacionarse con la minipíldora según una curva de dosis-respuesta; todos los efectos deben estar reducidos. Tanto el estudio de casos y controles de la OMS como el estudio de casos y controles Transnational no revelaron indicios de aumento del riesgo de ictus, infarto de miocardio o tromboembolia venosa con los anticonceptivos orales que sólo contienen progestágeno^{478, 479}. No es posible cuantificar efecto alguno en el sistema de la coagulación^{686, 698}. Es probable que la minipíldora pueda usarse en mujeres con episodios previos de trombosis, y se revisó el prospecto en Estados Unidos para eliminar la enfermedad vascular como contraindicación.

La minipíldora es una buena alternativa para la mujer ocasional que refiere disminución de la libido con los anticonceptivos orales, probablemente por una disminución de las concentraciones de andrógenos. La minipíldora debe asimismo considerarse para las pocas pacientes que refieren efectos secundarios leves (molestias digestivas, mastalgia, cefaleas) de tal grado que convierten en inaceptables los anticonceptivos orales combinados.

A causa de las dosis relativamente bajas de progestágeno que se administran, las pacientes que toman fármacos que aumentan el metabolismo hepático deben evitar este método de anticoncepción. Entre estos fármacos cabe citar los siguientes:

Carbamazepina

Felbamato

Lamotrigina

Nevirapina

Oxcarbazepina

Fenobarbital

Fenitoína

Primidona

Rifabutina

Rifampicina

Hipérico

Topiramato

Vigabatrina

Posiblemente, ácido valproico, etosuximida, griseofulvina y troglitazona.

¿Se aplican a la minipíldora los efectos beneficiosos no anticonceptivos asociados a los anticonceptivos orales combinados? Los estudios no ayudan en esta cuestión, de nuevo por el número relativamente reducido de usuarias. Sin embargo, el efecto del progestágeno sobre el moco cervical, el endometrio y la ovulación lleva a pensar que habrá efectos beneficiosos (riesgos menores de infección pélvica, cáncer de endometrio y cáncer de ovario). Aunque limitado por el pequeño número de pacientes, un estudio de casos y controles indicó que la protección contra el cáncer de endometrio era incluso mayor con las píldoras sólo con progestágeno que con los anticonceptivos orales combinados⁶⁹⁹.

Una buena eficacia con la minipíldora requiere regularidad, es decir, la toma de la píldora a la misma hora todos los días. Hay menos margen para remediar un olvido, por lo que la minipíldora no es, probablemente, una buena elección para una adulta desorganizada o para la adolescente media.

Volver al principio

Anticoncepción poscoital de urgencia

Habitualmente, la utilización de un método después de las relaciones sexuales para evitar el embarazo recibe el nombre de anticoncepción poscoital, o tratamiento del «día después». «Anticoncepción de urgencia» es una expresión más exacta y apropiada, porque indica la intención de proteger sólo una vez. Es una opción importante para las pacientes, y debe tenerse en cuenta cuando se rompe un preservativo, se produce una agresión sexual, se descoloca un diafragma o tapón cervical, o se produce la utilización incorrecta de cualquier método. En estudios realizados en unidades de abortos, entre el 50 % y el 60 % de las pacientes podrían haber utilizado anticoncepción de urgencia y lo hubieran hecho si estuviera a su disposición^{700, 701}. En Estados Unidos, se calcula que la anticoncepción de urgencia podría evitar 1,7 millones de embarazos no deseados al año y que el número de abortos inducidos disminuiría en un 40 %⁷⁰². Sin embargo, la disponibilidad creciente de la anticoncepción de urgencia no ha producido ningún efecto sobre los índices de embarazo o de aborto en los estudios clínicos, aparentemente porque la utilización real es insuficiente para tener influencia sobre la población general⁷⁰³⁻⁷⁰⁵. La disponibilidad debe acompañarse de educación y motivación. Conviene que los médicos sean conscientes de que los adolescentes más jóvenes pueden utilizar la anticoncepción de urgencia de forma segura⁷⁰⁶.

Muchas mujeres no conocen la anticoncepción de urgencia, y su disponibilidad ha sido escasa y difícil^{701, 707}. Incluso cuando las mujeres están informadas de este método, es necesario un conocimiento exacto y detallado⁷⁰⁸. Una actitud favorable respecto a este método requiere tanto el conocimiento como la disponibilidad. Esta disponibilidad debe recibir la influencia positiva de la aprobación reciente de la Food and Drug Administration de Estados Unidos del levonorgestrel como método de anticoncepción de urgencia disponible sin receta para las mujeres mayores de 16 años.

Las mujeres que han utilizado anticoncepción de urgencia están muy satisfechas con el método y, lo que es más importante, no manifiestan la intención de sustituir este método por la anticoncepción habitual⁷⁰⁹. La utilización de anticoncepción de urgencia en las adolescentes no se ha asociado a un incremento de las infecciones de transmisión sexual⁷¹⁰.

Pacientes y médicos pueden obtener información sobre los últimos productos disponibles en el sitio web (<http://ec.princeton.edu>) de la Office of Population Research de la Universidad de Princeton.

En la década de 1960, Morris y Van Wagenen introdujeron en Yale el uso de dosis elevadas de estrógeno para proporcionar anticoncepción de urgencia. El trabajo inicial realizado en monas se tradujo en el uso de dosis elevadas de dietilestilbestrol (25-50 mg/día) y etinilestradiol en la mujer⁷¹¹. Pronto se apreció que estas dosis extremadamente elevadas de estrógenos se asociaban a una elevada tasa de efectos secundarios gastrointestinales. Albert Yuzpe desarrolló un método que utilizaba un anticonceptivo oral combinado, lo que motivó una importante reducción de la dosis⁷¹². Las siguientes pautas de tratamiento, o sus equivalentes genéricos, tienen una eficacia documentada:

Ovral[®]: 2 comprimidos seguidos de 2 comprimidos 12 h después.

Alesse[®]: 5 comprimidos seguidos de 5 comprimidos 12 h después.

Lo Ovral[®], Nordette[®], Levlen[®], Triphasil[®], Trilevlen[®]: 4 comprimidos seguidos de 4 comprimidos 12 h después.

EL MÉTODO DE ELECCIÓN PARA LA ANTICONCEPCIÓN DE URGENCIA ES LEVONORGESTREL SOLO.

El levonorgestrel en una dosis de 0,75 mg administrada dos veces cada 12 h es más eficaz y se tolera mejor que el método de anticoncepción oral combinada^{713, 714}. En muchos países se dispone de envases especiales de 0,75 mg de levonorgestrel para la anticoncepción de urgencia. Su mayor eficacia y sus menores efectos secundarios convierten al levonorgestrel en dosis bajas en el tratamiento de elección.

En Estados Unidos, la Food and Drug Administration ha aprobado el fármaco Plan B que contiene únicamente levonorgestrel (dos comprimidos de 0,75 mg) para su venta sin receta a mujeres de 17 años o más, y con receta para las más jóvenes, un comprimido en las 120 h siguientes al coito y el segundo al cabo de 12 h. ***Los dos comprimidos pueden combinarse en una dosis única de 1,5 mg de levonorgestrel sin reducción de la eficacia ni incremento de los efectos secundarios^{715, 716}. El producto de dosis única, Plan B en un paso, ha sido aprobado y se comercializa en Estados Unidos, igualmente sin necesidad de receta para las mujeres de 17 años o más.*** En la actualidad, el producto con dos dosis se comercializa en Estados Unidos en una versión genérica con el nombre de *Next Choice*.

Los médicos deben considerar proporcionar información con antelación y una receta o un envase de anticonceptivo de urgencia a las pacientes (un envase puede ser un simple sobre que contenga instrucciones y el número apropiado de anticonceptivos orales) para tomar cuando sea necesario. Contribuiría de forma importante a nuestros esfuerzos para evitar embarazos no deseados

que todas las pacientes sin contraindicaciones para recibir anticonceptivos dispongan de anticoncepción de urgencia cuando la necesiten. En nuestra opinión, para reducir la necesidad de un aborto, esto sería mucho más eficaz que esperar la llamada de la paciente. En estudios de autoadministración, mujeres adultas de Escocia y mujeres jóvenes de California aumentaron el uso de la anticoncepción de urgencia sin efectos adversos como el incremento de las relaciones sexuales no protegidas⁷¹⁷⁻⁷¹⁹. Las mujeres son capaces de usar con eficacia este acceso a la medicación sin prescripción y no presentan dependencia de la anticoncepción de urgencia como método habitual⁷²⁰.

Mecanismo y eficacia

Existen indicios sólidos de que el tratamiento con anticoncepción de urgencia actúa principalmente evitando o aplazando la ovulación, y evitando la fecundación⁷²¹⁻⁷²⁵. Algunos estudios han indicado que la anticoncepción de urgencia no evita la implantación⁷²⁶⁻⁷²⁸. En experimentos con monos y ratas no se detectaron efectos de una dosis alta de levonorgestrel administrada después del coito cuando había tenido lugar la fecundación^{729, 730}. **Los indicios apuntan que un efecto posterior a la fecundación no contribuye a la eficacia de la anticoncepción de urgencia**^{724, 729-732}. **Los médicos, los farmacéuticos y los pacientes pueden estar seguros de que el tratamiento con anticoncepción de urgencia no es un abortivo.**

La eficacia se ha confirmado en extensos estudios clínicos y se ha resumido en revisiones completas de la bibliografía^{714, 733-735}. El tratamiento con dosis elevadas de estrógenos o con levonorgestrel tiene un índice de fracasos del 1 % aproximadamente, mientras que con los anticonceptivos orales combinados es del 2-3 %. Cuando se administran dosis elevadas de etinilestradiol dentro de las 72 h, el índice de fracasos es menor (0,1 %), pero los efectos secundarios impiden que sea una buena elección. En la práctica clínica general, el método con anticonceptivos orales puede reducir el riesgo de embarazo en un 75 %; este grado de reducción de la probabilidad de concepción (dada las relativamente escasas posibilidades, en torno al 8 %, de embarazo asociado a cada coito)⁷³⁶, origina un índice de fracasos del 2 %, según los estudios clínicos⁷³⁷⁻⁷³⁹.

Los resultados con levonorgestrel son mejores, en torno al 85 % de reducción del riesgo de embarazo; en el estudio mundial de la OMS, el riesgo de embarazo fue un 60 % menor con el método sólo con levonorgestrel en comparación con el método anticonceptivo oral, con menos de la mitad de náuseas y vómitos⁷¹⁴.

Método de tratamiento

El tratamiento debe iniciarse lo antes posible tras la exposición, y la recomendación habitual es que no pasen más de 120 h. Una evaluación minuciosa de la experiencia publicada con la anticoncepción de urgencia indicó que el método es igual de efectivo cuando se usa el primero, el segundo o el tercer día después del coito (lo que permite un margen flexible) y que su eficacia sobrepasa las 72 h^{740, 741}. Sin embargo, los datos del estudio clínico aleatorizado de la OMS resaltan la importancia de respetar el plazo, pues hubo una reducción de la eficacia después de las 72 h y una máxima protección si se tomaba la medicación en las 24 h posteriores al coito⁷⁴². El hecho de posponer la dosis 12 h aumenta las probabilidades de embarazo en casi el 50 %. Por este motivo, el tratamiento debe iniciarse lo antes posible después del coito, lo que es un argumento importante a favor de la provisión anticipada.

En el caso de que la paciente ya esté embarazada, debe subrayarse que no existen indicios de que la exposición a las cantidades de estrógenos y progestágenos en los anticonceptivos orales sea teratogena o abortiva^{409, 411, 412}. Así, la anticoncepción de urgencia es ineficaz en presencia de un embarazo ya establecido. Un retraso de la menstruación después del tratamiento justifica una prueba de embarazo y que se considere la posibilidad de un embarazo ectópico.

Cuando se usan anticonceptivos orales como anticoncepción de urgencia es aconsejable añadir un antiemético al tratamiento, por vía oral o rectal; se recomienda un fármaco de venta sin receta de acción prolongada, 25 mg o 50 mg de meclizina, para tomar 1 h antes de la anticoncepción de urgencia. Los efectos secundarios reflejan las dosis altas que se utilizan: náuseas y vómitos, en el 50 % y el 20 % con anticonceptivos orales con estrógeno y gestágenos, pero sólo en el 18 % y el 4 % con levonorgestrel⁷¹⁴⁻⁷¹⁶. Otras reacciones pueden ser mastalgia, jaqueca, mareos, y metrorragia o manchado en el mes posterior al tratamiento. Si una paciente vomita en la hora siguiente a la toma de las píldoras, se le deben proporcionar otras lo antes posible. Con el método del levonorgestrel como único fármaco, la incidencia de náuseas y vómitos es tan baja que no es necesario añadir un antiemético.

Un análisis de la U.K. General Practice Research Database no reveló indicios de mayor riesgo de tromboembolia venosa con el uso a corto plazo de anticonceptivos orales como anticoncepción de urgencia (de hecho, no se observaron casos hasta 60 días después de su uso en más de 100 000 episodios)⁷⁴³. Aunque se ha documentado que el tratamiento a corto plazo con anticonceptivos orales combinados carece de efecto sobre los factores de la coagulación, en nuestra opinión las contraindicaciones habituales de la anticoncepción oral se aplican a este uso⁷⁴⁴. **Debido a la elevada dosis de estrógenos, la anticoncepción de urgencia con**

anticonceptivos orales combinados no debe administrarse a las mujeres con antecedentes personales o familiares cercanos (padres o hermanos) de enfermedad trombotica idiopática. En las mujeres con contraindicación para recibir estrógenos exógenos, el método sólo con progestágeno (levonorgestrel) es el indicado para la anticoncepción de urgencia. De todas formas, el método sólo con levonorgestrel es el tratamiento de elección por su mayor eficacia y sus menores efectos secundarios.

Se concertará una visita de seguimiento a las 3 semanas para evaluar el resultado y asesorar a la paciente sobre una anticoncepción sistemática. **Incluso mejor, debe iniciarse un método anticonceptivo inmediatamente después de la utilización de la anticoncepción de urgencia para evitar un embarazo no deseado.**

¿Pueden utilizarse otros productos anticonceptivos orales en combinación? Se observó que una combinación de noretindrona y etinilestradiol era igual de eficaz que la de levonorgestrel y etinilestradiol, y es probable que cualquier anticonceptivo oral combinado tenga éxito⁷⁴⁵. Sin embargo, se trata de un punto discutible, ya que el método con levonorgestrel como único fármaco es ahora el tratamiento de elección. La liberación sostenida de estrógeno o de gestágenos de los métodos de administración intrauterinos (los sistemas intrauterinos que liberan levonorgestrel), subdérmicos o vaginales no puede utilizarse como anticoncepción de urgencia porque las concentraciones sistémicas de hormonas son demasiado reducidas y se alcanzan con excesiva lentitud.

Utilización de moduladores de los receptores de progesterona como anticoncepción de urgencia

Mifepristona

La mifepristona en una dosis oral única de 600 mg produce muchas menos náuseas y vómitos, y tiene un índice de eficacia cercano al 100 %^{746, 747}.

En China, la mifepristona se utiliza con frecuencia para la anticoncepción de urgencia. En estudios aleatorizados, 10 mg de mifepristona fueron tan eficaces como 25 mg, 50 mg o 600 mg, y evitaron entre el 80 % y el 85 % de los embarazos previstos (la misma eficacia y efectos secundarios que con el método de levonorgestrel), con una ligera disminución de la eficacia cuando el tratamiento se retrasaba 5 días después del coito^{715, 748-750}. Como el siguiente ciclo menstrual se retrasa tras el tratamiento con mifepristona, la anticoncepción debe iniciarse de inmediato después del tratamiento. Es irónico que la mifepristona, un fármaco implicado en la controversia del aborto, pueda contribuir de manera eficaz a evitar los embarazos no deseados y los abortos provocados.

Acetato de ulipristal

El acetato de ulipristal tiene unos efectos biológicos similares a la mifepristona, y su uso está autorizado como anticoncepción de urgencia en Europa y se espera su comercialización en Estados Unidos en una dosis oral única de 30 mg. **Algunos estudios aleatorizados han demostrado que el acetato de ulipristal tiene una efectividad ligeramente superior a la dosis única de 1,5 mg de levonorgestrel cuando se utiliza dentro de las 72 h posteriores al coito, e incluso entre las 72 h y las 120 h**^{751, 752}. Los efectos secundarios no son importantes y se parecen a los del levonorgestrel. Los moduladores de los receptores de la progesterona, como el acetato de ulipristal y la mifepristona, inhiben el crecimiento folicular en los ovarios y también retrasan la maduración endometrial, lo que se manifiesta en un retraso en la menstruación después del tratamiento. La ovulación puede posponerse temporalmente. **Por lo tanto, la iniciación inmediata de un método anticonceptivo después del tratamiento es incluso más importante con la utilización de estos fármacos.**

Otros métodos

Los tres problemas principales de los métodos de anticoncepción de urgencia disponibles son el elevado porcentaje de efectos secundarios, la necesidad de iniciar el tratamiento dentro de las 120 h posteriores al coito y el reducido, pero importante, porcentaje de fracaso.

Otro método de anticoncepción de urgencia es la inserción de un DIU de cobre en algún momento durante la fase preovulatoria del ciclo menstrual y hasta 5 días después de la ovulación. El índice de fracasos (en un pequeño número de estudios) es muy bajo, del 0,1 %^{733, 734}. Este método impide definitivamente la implantación, pero no es apropiado para las mujeres que no son candidatas a la anticoncepción intrauterina, por ejemplo, las que tienen múltiples parejas sexuales o las víctimas de violación. El uso de un DIU de cobre para la anticoncepción de urgencia es caro, pero no lo es si se mantiene como método de anticoncepción continuado.

El uso de danazol para la anticoncepción de urgencia no es eficaz⁷⁴⁶.

Volver al principio

La época que va desde los 35 años hasta la menopausia puede denominarse «años de transición». Los cuidados preventivos de las mujeres revisten una importancia especial durante los años de transición. Las cuestiones relacionadas con los cuidados preventivos son de tipo familiar. Comprenden la anticoncepción, el abandono del tabaco, la prevención de la cardiopatía y la osteoporosis, el mantenimiento del bienestar mental (lo que incluye la sexualidad) y el cribado del cáncer. El tratamiento durante los años de transición debe orientarse principalmente a la prevención sanitaria y, en la actualidad, la utilización de anticoncepción con esteroides de dosis baja (incluidos los métodos de administración oral, vaginal y transdérmica) puede contemplarse como un componente de prevención sanitaria. ***Durante los años de transición tiene una especial importancia explicar a estas pacientes los efectos beneficiosos para la salud, al margen de la anticoncepción, que ejercen los anticonceptivos orales de dosis bajas. Este grupo de mujeres agradece y comprende las decisiones que se toman teniendo en cuenta la proporción de riesgos/efectos beneficiosos.***

Durante este período, existen diversas necesidades médicas que deben abordarse: la necesidad de anticoncepción, el tratamiento de la anovulación persistente y, por último, el tratamiento hormonal menopáusico y posmenopáusico.

Hacia los 40 años de edad, la frecuencia de la ovulación disminuye. Comienza así un período de declive de la función ovárica, denominado climaterio, que dura varios años y conduce a la mujer a los años posmenopáusicos tras atravesar una disminución de la fecundidad y la menopausia. Antes de la menopausia, los folículos restantes funcionan peor. Conforme los ciclos se vuelven irregulares, las menstruaciones aparecen al final de una fase lútea inadecuada o tras alcanzar una concentración máxima de estradiol, sin la ovulación subsiguiente y sin formación de cuerpo lúteo. Con el tiempo, muchas mujeres pasan por una época anovulatoria. En ocasiones, tiene lugar la formación de un cuerpo lúteo funcional, lo cual hace que la mujer madura no esté totalmente a salvo de la amenaza de un embarazo inesperado y no planeado.

A causa de un elevado índice de embarazo no deseado y de la utilización menos que adecuada de la anticoncepción, durante las dos últimas décadas se ha observado entre las mujeres estadounidenses mayores de 40 años una proporción elevada de abortos por recién nacidos vivos muy similar a la observada en las adolescentes⁷⁵³. Por fortuna, tanto los médicos como las pacientes saben que la anticoncepción oral con dosis bajas es segura para las mujeres de más edad, sanas y que no fuman. La anticoncepción oral cubre una necesidad, y desde aquí afirmamos que esta población de mujeres obtiene de la anticoncepción oral una serie de efectos beneficiosos que inclina el cociente riesgos/efectos beneficiosos hacia el lado positivo. Los efectos beneficiosos de los anticonceptivos orales revisados en este capítulo son especialmente pertinentes para las mujeres de más edad. En un estudio de casos y controles no se encontraron indicios de un mayor riesgo de cáncer de mama en las mujeres que tomaban anticonceptivos orales *después de los 40 años de edad*⁷⁵⁴.

A pesar de la publicidad y las advertencias generalizadas de que el tabaco es una contraindicación para el uso de anticonceptivos orales a partir de los 35 años, las mujeres de más edad que toman anticonceptivos orales fuman más que las jóvenes y en mayor número²⁰⁸. Esto significa claramente que las fumadoras maduras no son muy sinceras con sus médicos cuando les solicitan anticonceptivos orales. ***Una ex fumadora debe haber dejado de fumar durante al menos 12 meses seguidos para que se la considere no fumadora. Se deben considerar fumadoras a las mujeres con nicotina plasmática procedente de parches o chicles.*** Debe advertirse a las fumadoras de más de 35 años que los anticonceptivos de estrógenos-progestágenos combinados no constituyen una buena elección, con independencia del número de cigarrillos que fumen. En vista de la elevada y subestimada tasa de tabaquismo entre las mujeres de más edad que toman anticonceptivos orales, los médicos deben usar la prescripción de productos con 20 µg de estrógeno a las mujeres mayores de 35 años.

Los estudios multicéntricos de mujeres de más de 30 años han demostrado que un producto que contenga 20 µg de etinilestradiol y 150 µg de desogestrel posee la misma eficacia y da lugar a los mismos efectos secundarios que los comprimidos con 30 µg y 35 µg de estrógeno⁷⁵⁵⁻⁷⁵⁷. En un estudio aleatorizado de mujeres mayores de 30 años, esta formulación se asoció con la práctica desaparición de cualquier efecto sobre los factores de la coagulación⁷⁵⁸. Además, las formulaciones con 20 µg de etinilestradiol carecen de efecto significativo en las cuantificaciones de factores de la coagulación, incluso entre las fumadoras^{121, 122, 758, 759}.

A pesar de ser verdad que la supuesta seguridad de la dosis estrogénica menor está aún por documentar con estudios epidemiológicos, parece clínicamente prudente maximizar el margen de seguridad en este grupo de mujeres de más edad. Aunque es posible que se incrementen las hemorragias intermenstruales, creemos que las mujeres de más edad que comprenden el aumento implícito de la seguridad que acompaña a las dosis más bajas están dispuestas a soportar estas hemorragias y mantener un tratamiento continuado. Si se evitan los factores de riesgo y se usan los comprimidos con las dosis menores, los riesgos para la salud son insignificantes para las mujeres sanas que no fuman y son normotensas. En estas mujeres no es necesario proceder a un cribado con pruebas analíticas específicas, aparte de las habituales de un programa de cuidados preventivos.

Es preciso mencionar asimismo la minipíldora que contiene sólo progestágeno. Dada la disminución de la fecundidad, la minipíldora

obtiene una eficacia casi total en las mujeres de más de 40 años. Por ello, la minipíldora de sólo progestágeno es una buena elección para las mujeres de más edad, especialmente para aquellas en quienes están contraindicados los estrógenos. Las mujeres maduras toleran de mejor grado las hemorragias irregulares cuando entienden su mecanismo y, por ello, aceptan mejor la minipíldora sólo con progestágeno. Conviene estimular a las mujeres fumadoras de mayor edad o las mujeres con hipertensión arterial, o jaquecas con aura, u obesidad o enfermedad vascular para que utilicen métodos compuestos únicamente por gestágenos o un dispositivo intrauterino.

Anovulación y hemorragia

A lo largo del período de transición femenino se observa una incidencia significativa de metrorragias uterinas disfuncionales debidas a la ausencia de ovulación. A pesar de que los facultativos suelen estar alerta ante este problema a causa de las hemorragias irregulares, tanto ellos como sus pacientes a menudo no identifican la anovulación cuando la hemorragia aparenta ser normal por el momento de aparición, la cantidad o la duración. Conforme una mujer se acerca a la menopausia, es preciso hacer un mayor esfuerzo por documentar la ovulación. Es bastante fácil obtener una determinación de la progesterona sérica aproximadamente 1 semana antes de la menstruación y su coste está justificado. El diagnóstico inmediato de anovulación (una concentración sérica de progesterona inferior a 3 ng/ml) permite un tratamiento adecuado que tendrá un significativo efecto sobre el riesgo de cáncer de endometrio.

En una mujer sin ovulación con un endometrio proliferativo o hiperplásico (sin atipia) es obligado el tratamiento periódico con un progestágeno oral, por ejemplo, 5-10 mg de acetato de medroxiprogesterona al día durante las primeras 2 semanas de cada mes. Si ya existe hiperplasia, se necesita un legrado por aspiración de seguimiento al cabo de 3-4 meses. La biopsia de seguimiento debe realizarse 1-2 meses después del tratamiento con progestágenos, con el fin de permitir que desaparezca cualquier enmascaramiento de la atipia provocado por el progestágeno. Si el tratamiento con progestágenos es ineficaz y no se observa regresión histológica, está indicado un tratamiento más enérgico. El tratamiento mensual con el progestágeno mensual debe continuarse hasta que cese la hemorragia de privación o se inicien los síntomas de la menopausia. Se trata de signos fiables (de hecho, es un bioanálisis) que indican el principio de la privación estrogénica y la necesidad de añadir estrógenos por medio de un programa hormonal posmenopáusico.

En dos estudios de casos y controles (uno de ellos utilizó los datos del WHO Collaborative Study y el otro los de la base de datos de la U.K. General Practice Research) se evaluó el riesgo de trombosis venosa idiopática en mujeres que usaban progestágenos solos con fines terapéuticos, y se llegó a la conclusión de que los progestágenos terapéuticos solos pueden asociarse a un aumento del riesgo de tromboembolia venosa^{760, 761}. Estas conclusiones epidemiológicas se basaron en un número de casos excesivamente limitado y en intervalos de confianza muy amplios. Las pacientes que reciben sólo progestágenos por razones terapéuticas son probablemente mayores y es más probable que tengan antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular. Además, probablemente exista un problema de preferencia en la prescripción, ya que los médicos tienden a fomentar el uso de progestágenos únicamente en las mujeres que consideran que están sometidas a un mayor riesgo de tromboembolia venosa. Por ello, es probable que los grupos de casos constituyesen grupos de mayor riesgo que los grupos de controles en tales comunicaciones. Por dichas razones, no creemos que los progestágenos se asocien a un mayor riesgo de tromboembolia venosa.

Si se desea anticoncepción, el médico y la paciente deberán considerar seriamente el uso de anticonceptivos orales. No se puede garantizar a las mujeres sin ovulación que no vaya a producirse una ovulación espontánea y un embarazo. El uso de un anticonceptivo oral de dosis baja ofrecerá al mismo tiempo anticoncepción y prevención frente a las hemorragias anovulatorias irregulares y abundantes, y frente al riesgo de hiperplasia y neoplasia del endometrio. En algunas pacientes, el tratamiento anticonceptivo oral logra una mejor regulación de las menstruaciones que la administración mensual de progestágeno.

Los médicos a menudo prescriben un régimen hormonal posmenopáusico tradicional para tratar a las mujeres con ciclos irregulares que suelen ser típicos de los años perimenopáusicos. Esta adición de estrógeno exógeno sin una dosis anticonceptiva de progestágeno cuando una mujer no presenta amenorrea o experimenta síntomas de menopausia es inapropiada e incluso arriesgada (pues expone al endometrio a concentraciones excesivamente elevadas de estrógeno). Pero lo más importante es que un régimen hormonal posmenopáusico no inhibe la ovulación ni proporciona anticoncepción⁷⁶². La respuesta apropiada consiste en regular los ciclos anovulatorios con un tratamiento mensual de progestágenos junto con un método anticonceptivo apropiado, o bien utilizar un anticonceptivo esteroideo de dosis bajas. El anticonceptivo oral que contiene 20 µg de estrógeno ofrece una anticoncepción eficaz, mejora la regularidad del ciclo menstrual, disminuye las pérdidas sanguíneas y alivia los síntomas de la menopausia⁷⁶³.

Cuándo cambiar la anticoncepción oral por un tratamiento hormonal posmenopáusico

Un dilema clínico frecuente es cuándo cambiar la anticoncepción esteroidea por un tratamiento hormonal posmenopáusico. Es importante proceder al cambio, porque incluso con los anticonceptivos orales con la dosis estrogénica menor, la dosis de estrógeno es cuatro veces mayor que la dosis posmenopáusica habitual y, con la edad, los riesgos relacionados con la dosis de estrógeno se vuelven significativos. Un método para establecer el inicio de los años posmenopáusicos consiste en determinar la concentración de FSH, a partir de los 50 años a intervalos anuales, procurando obtener la muestra sanguínea el día 6 o el 7 de la semana de descanso en una pauta de tratamiento

habitual (cuando las concentraciones de esteroides han disminuido lo bastante como para permitir el aumento de la FSH). El viernes por la tarde es un buen día para las pacientes que empiezan nuevo envase el domingo. Cuando la FSH está por encima de 20 UI/l, es el momento de cambiar a un programa hormonal posmenopáusico. A causa de la variabilidad de las concentraciones de la FSH en las mujeres en torno a la menopausia, este método no es siempre preciso^{764,765}. Además, en algunas mujeres la FSH no aumenta hasta 2 semanas después de la última píldora. Esperar 2 semanas no es muy práctico, y pone a la paciente en una situación de riesgo de quedar embarazada sin desearlo. No obstante, el método de una semana sin píldoras es práctico y sirve para la mayoría de las mujeres. Está claro que este enfoque no sirve para mujeres con pautas de administración prolongadas. Un enfoque empírico permite a las pacientes llegar a los 50-60 años con anticonceptivos esteroideos de dosis baja y después cambiar a una pauta hormonal posmenopáusica.

Volver al principio

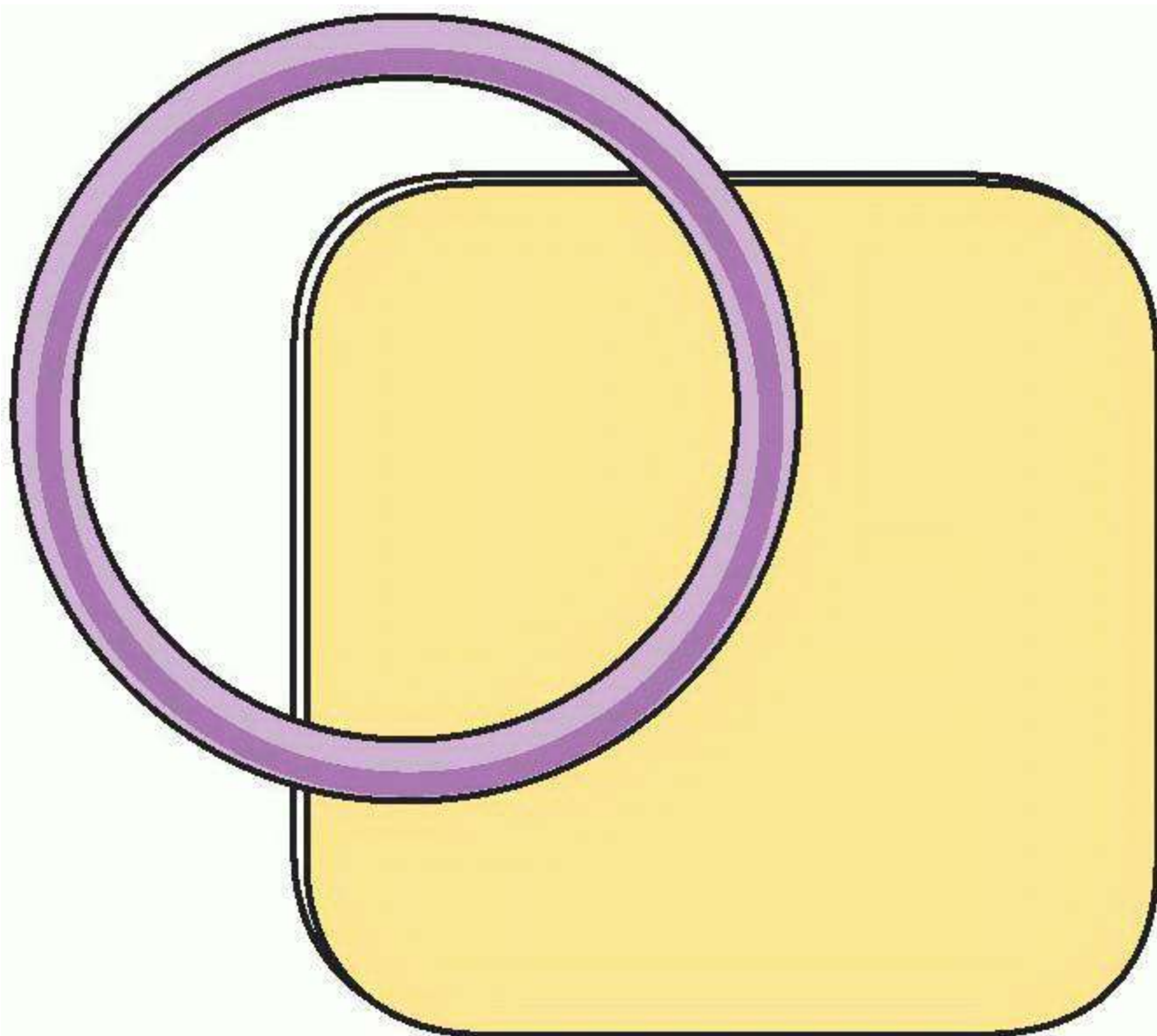
Conclusiones

En la década de 1970, cuando empezó a disponerse de datos epidemiológicos, hicimos hincapié en nuestra enseñanza y en nuestras conversaciones con las pacientes en los riesgos y peligros asociados a los anticonceptivos orales. En la década de 1990, cuando ya contábamos con mejores métodos de detección selectiva y con datos epidemiológicos que documentaban los efectos de los productos con dosis bajas, destacamos apropiadamente los efectos beneficiosos y la seguridad de los anticonceptivos orales modernos. En el nuevo milenio podemos promover con confianza la idea de que el uso de anticonceptivos orales garantiza una mejora general de la salud individual y, desde el punto de vista de la salud pública, la recopilación de los efectos asociados a los anticonceptivos orales conduce a una disminución de los costes sanitarios.

El asesoramiento anticonceptivo es uno de los componentes de la asistencia preventiva satisfactoria, y el enfoque del médico supone un factor clave. Vivimos en un tiempo en el que la paciente debe elegir tras haber recibido información. Las pacientes tienen derecho a conocer los hechos, y necesitan ayuda para comprender la información más reciente y saber a qué atenerse en las cuestiones todavía inciertas. Pero no cabe duda de que los consejos y la actitud de los médicos influyen en la elección que toman las pacientes. A pesar de que la función del médico es transmitir los conocimientos que la paciente necesita para tomar decisiones correctas, no debe perderse de vista la poderosa influencia ejercida por el médico en la elección definitiva. Al hacer hincapié en la seguridad y en los efectos beneficiosos de los anticonceptivos orales y en su contribución a la salud individual y pública, el médico puede presentar la anticoncepción oral con una actitud muy positiva, y este enfoque contribuye sobremanera a la capacidad de la paciente para tomar decisiones sanitarias apropiadas.

Todas las referencias están disponibles en: <http://www.lwwes.com/fritzandsperoff>

Volver al principio



Herramientas de imágenes

Cuanto mayor es el número de opciones disponibles para la anticoncepción, más eficaz es la planificación familiar dentro de una sociedad. Los anticonceptivos mixtos (estrógeno/progestágeno) vaginales y transdérmicos tienen un atractivo considerable para algunas mujeres que no están satisfechas con otros métodos. El uso de los anticonceptivos vaginales en Estados Unidos ha aumentado a un ritmo constante desde su introducción y ahora es uno de los métodos que gozan de mayor popularidad. Una ventaja importante de los anticonceptivos esteroideos vaginales y transdérmicos es que se consigue un cumplimiento mejor al eliminar la pauta terapéutica diaria. Aunque todavía no se ha comprobado en estudios epidemiológicos, se prevé que los anticonceptivos esteroideos vaginales y transdérmicos estén asociados a las mismas características, ventajas y problemas que se observan con los anticonceptivos orales.

Anticonceptivos mixtos vaginales

La vagina constituye un lugar ideal para la absorción de esteroides sexuales anticonceptivos. El epitelio pavimentoso estratificado, a diferencia de la piel, no está queratinizado, lo que permite que los esteroides sexuales penetren más fácilmente en la lámina propia subyacente, compuesta de colágeno y elastina, que está abundantemente vascularizada. Una capa muscular debajo del epitelio contiene fibras musculares lisas que discurren tanto en dirección circular como longitudinal. La última capa de tejido conjuntivo areolar contiene un segundo plexo vascular. No hay células adiposas, glándulas (las secreciones son trasudadas, no secreciones glandulares) ni folículos pilosos que interfieran en la absorción de los fármacos¹.

Al igual que sucede con los métodos anticonceptivos subcutáneos, intramusculares, transdérmicos e intrauterinos, la vía vaginal evita la

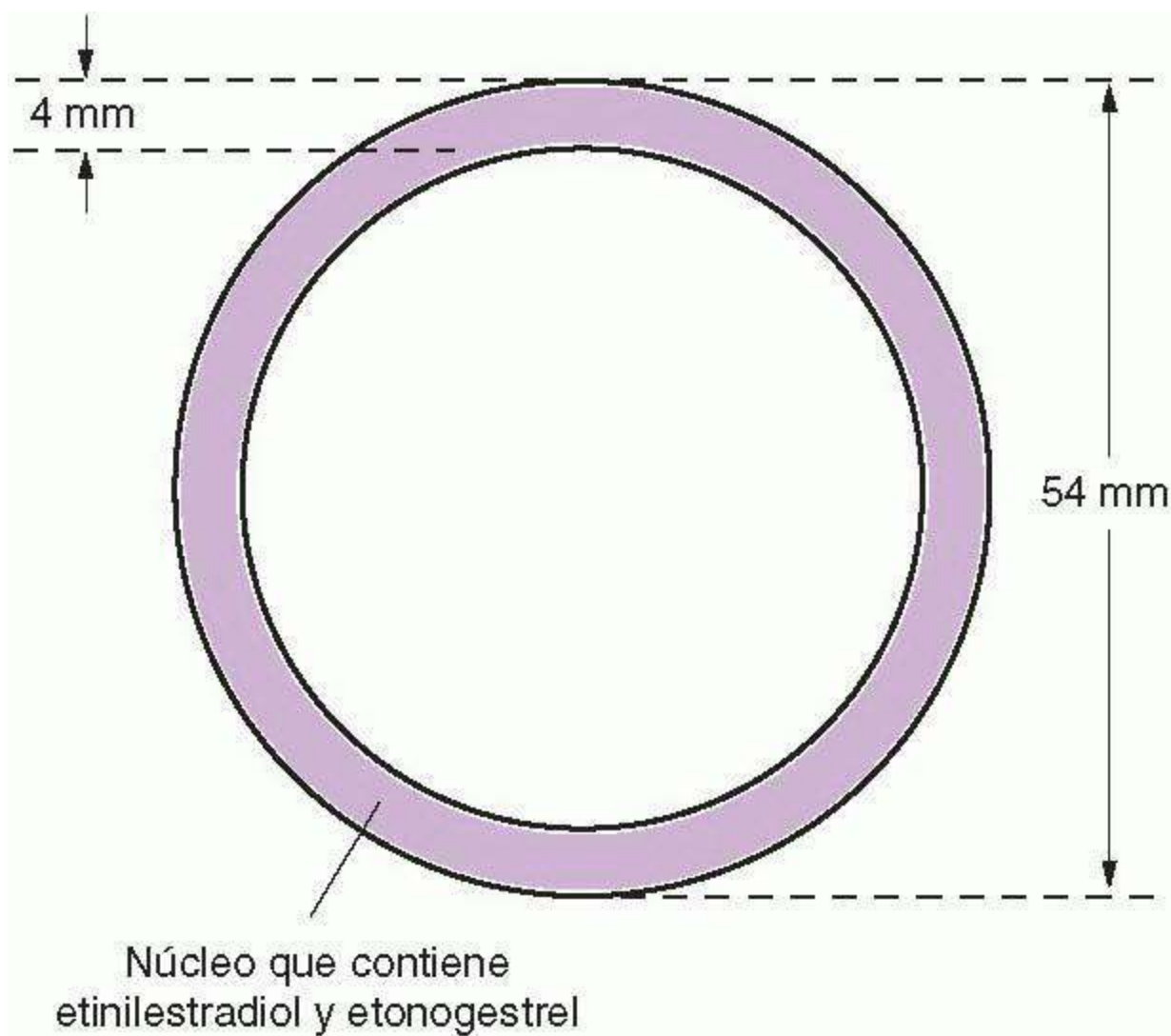
absorción gastrointestinal y el efecto de primer paso hepático. La absorción en el tubo digestivo puede ser imprevisible y verse afectada por los vómitos, la interferencia entre fármacos o la disminución de la capacidad de absorción intestinal. La luz del tubo gastrointestinal y el hígado son lugares de eliminación de muchos compuestos, y la evitación del efecto de primer paso es especialmente favorable para los compuestos que experimentan un alto grado de metabolismo hepático; los estrógenos naturales administrados por vía oral, por ejemplo, se metabolizan en un 95 % en el hígado. La administración oral se traduce en notables fluctuaciones de las concentraciones séricas de esteroides sexuales anticonceptivos, que pueden producir efectos secundarios como hemorragia irregular y náuseas. Estas alteraciones diarias son menores con la administración vaginal que con la administración oral o transdérmica, y mínimas con los implantes anticonceptivos y los dispositivos intrauterinos^{1, 2}.

Los anillos vaginales anticonceptivos se han estudiado durante 35 años. Se han desarrollado 6 anillos vaginales sólo con progestágenos y 7 mixtos distintos, para proporcionar anticoncepción durante un período de 1 semana a 1 año, con progestágenos más débiles como la progesterona y la medroxiprogesterona en anillos de acción corta (1 semana) y más potentes como el levonorgestrel y la nesterona en anillos de acción prolongada (hasta 1 año). En Estados Unidos sólo se comercializa el anticonceptivo esteroideo mixto vaginal «NuvaRing». Es un anillo transparente, blando y flexible de copolímero de etileno y acetato de vinilo que contiene cristales de etonogestrel (el metabolito biológicamente activo del desogestrel, que antes se denominaba 3-cetodesogestrel) y etinilestradiol. Este anillo está recubierto por una membrana de 2 µ de grosor de etileno y acetato de vinilo. El anillo se comercializa sólo en un tamaño de 4 mm de grosor y 54 mm de diámetro (más pequeño que un diafragma), que se adapta a todas las mujeres.

Un anillo vaginal que todavía no se ha comercializado libera 15 µg de etinilestradiol y 150 µg de nesterona al día, y la intención es que tenga una eficacia de un año con extracciones periódicas para provocar hemorragia de privación hormonal^{3, 4}. Se están desarrollando anillos que contienen progesterona o nesterona para mujeres lactantes.

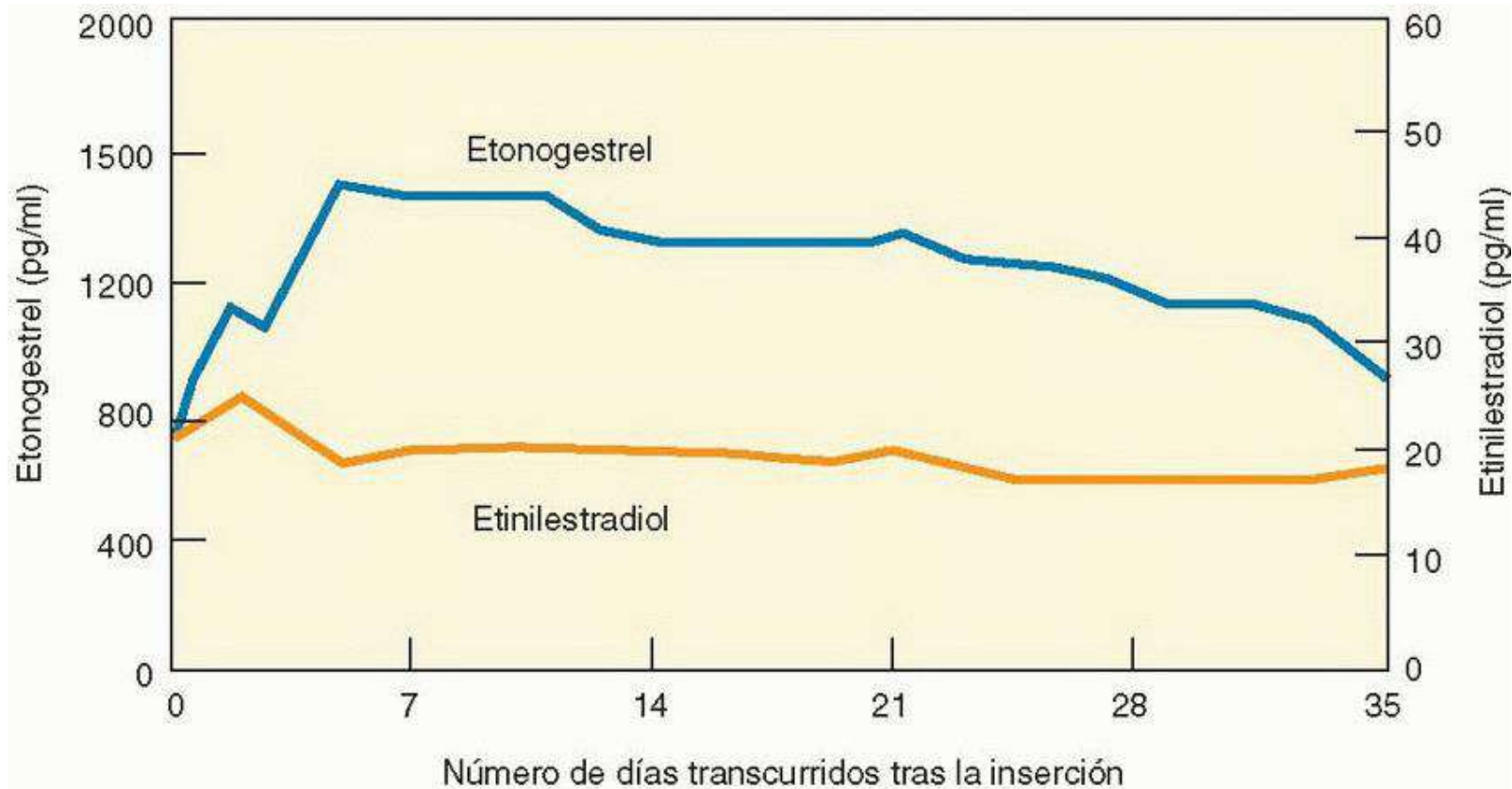
Anillo vaginal

El anillo vaginal NuvaRing libera 15 µg de etinilestradiol y 120 µg de etonogestrel al día⁵. Puesto que los progestágenos y los estrógenos están mezclados en el núcleo de etileno y acetato de vinilo, en el caso improbable de que el anillo se dañara, no se produciría una filtración ni un aumento de la liberación de las hormonas. Las concentraciones circulantes de estrógenos y progestágenos alcanzan los niveles deseados al cabo de 24 h. Las concentraciones circulantes de estrógenos alcanzan el nivel máximo al cabo de 2-3 días; el etonogestrel llegan al nivel máximo al cabo de 7 días y se mantiene estable durante 35 días². ***La paciente se introduce el anillo y lo lleva durante 3 semanas. El uso del anillo vaginal puede iniciarse del mismo modo que los anticonceptivos orales: el primer día de la menstruación, en domingo o inmediatamente el mismo día. El uso habitual exige cambiar el anillo cada 4 semanas para permitir la hemorragia de privación, pero un método aceptable y más fácil consiste en cambiar el anillo el primer día de cada mes. Evidentemente, el uso ininterrumpido es una opción apropiada⁶. Puesto que el anillo contiene suficientes hormonas esteroideas para inhibir la ovulación durante como mínimo 5 semanas⁷, cuando se utiliza de manera ininterrumpida, el anillo puede cambiarse cada 5 semanas. La hemorragia de privación con el uso ininterrumpido se controla eficazmente con un intervalo de 4 días sin hormonas⁸.***



Herramientas de imágenes

El anillo produce unas concentraciones circulantes de progestágenos y estrógenos que tan sólo representan el 40 % y el 30 %, respectivamente, de las concentraciones *máximas* asociadas a un anticonceptivo oral que contiene 150 µg de desogestrel y 30 µg de etinilestradiol². Estas concentraciones inhiben eficazmente la ovulación y dan lugar a unas tasas de embarazo de menos del 1 % en los estudios clínicos^{5, 7, 9, 10}. *Si el anillo vaginal se extrae y no se introduce otro antes de 3 h, el fabricante recomienda el uso de un anticonceptivo de apoyo hasta que el nuevo anillo se haya llevado durante 7 días.*



Herramientas de imágenes

Respuestas clínicas

Teniendo en cuenta la biodisponibilidad en función de la fijación a las proteínas, la exposición sistémica al etonogestrel es parecida cuando el anillo vaginal se compara con un anticonceptivo oral que contiene 150 µg de desogestrel; no obstante, la exposición sistémica al etinilestradiol es aproximadamente la mitad de la de un anticonceptivo oral que contiene 30 µg de etinilestradiol². La administración vaginal está asociada a la menor exposición a los estrógenos determinada por el «área bajo la curva», en comparación con los métodos orales y transdérmicos¹¹. Esto puede que explique la escasa incidencia de efectos secundarios relacionados con los estrógenos, como la dismenorrea, las náuseas y la mastalgia^{5,9,12}. En una comparación aleatorizada del anillo vaginal y el parche transdérmico, un mayor número de mujeres prefirió el anillo vaginal debido a una menor tasa de efectos secundarios¹³.

Los índices de hemorragia de privación y oligometrorragia son menores (alrededor del 6 %) en comparación con un anticonceptivo oral que contiene 30 µg de etinilestradiol, y mucho más bajas en comparación con anticonceptivos orales con 15 µg o 20 µg^{9,14,15}. La hemorragia y la oligometrorragia son más frecuentes con las pautas prolongadas o ininterrumpidas⁶. Las bajas concentraciones séricas de esteroides sexuales no provocan alteraciones importantes en las concentraciones de lipoproteínas de baja densidad (LDL) o lipoproteínas de alta densidad (HDL), pero elevan los triglicéridos considerablemente y las concentraciones de globulina fijadora de hormonas sexuales notablemente¹⁶.

No se producen alteraciones clínicamente importantes en los parámetros de coagulación. El anillo vaginal y los anticonceptivos orales tienen unos efectos metabólicos parecidos¹⁷. El anillo vaginal no tiene ningún efecto sobre la sensibilidad insulínica, y no se observaron alteraciones adversas clínicamente importantes en el metabolismo de los hidratos de carbono y los lípidos en las mujeres con diabetes de tipo 1 que usan anillos vaginales^{18,19}.

No es necesario colocar el anillo vaginal en una posición específica; tan sólo es necesario que esté en contacto con la mucosa vaginal y no es preciso que rodee el cuello del útero. El anillo vaginal tiene que colocarse en una vagina sana; las infecciones y las anomalías anatómicas son razones para que los médicos y las pacientes se planteen el uso de otros métodos.

Los motivos más frecuentes para la suspensión del método (aproximadamente, el 2-4 % en los estudios clínicos) han sido las molestias vaginales, el conocimiento no deseado de la presencia del anillo, problemas durante el acto sexual o la expulsión del anillo (durante 1 año de uso, aproximadamente el 2-3 % de las mujeres sufre una expulsión espontánea).

Las mujeres confirman que el anillo es fácil de introducir y extraer y, aunque alrededor del 15 % de las mujeres y el 30 % de sus parejas afirman que notan el anillo durante el acto sexual, éste no es un motivo frecuente para dejar de utilizar el método^{9,20}. **No se recomienda extraer el anillo para el acto sexual, pero si se extrae y vuelve a introducirse antes de 3 h, la eficacia se mantiene.** Los estudios de farmacovigilancia pusieron de manifiesto un índice elevado de satisfacción con un buen control del ciclo^{21,22}.

La citología cervicouterina y la microflora vaginal no se ven afectadas por la presencia del anillo^{9,23,24}. Pese a la ausencia de alteraciones en la microflora vaginal inflamatoria, un estudio bien realizado documentó que las mujeres que usan el anillo presentan una humedad vaginal ligeramente mayor (no suficiente como para provocar la suspensión del método), quizá debido a un aumento de lactobacilos²⁵.

Los antifúngicos aplicados por vía vaginal (miconazol) y los tampones no tienen efecto alguno sobre la absorción de los esteroides sexuales anticonceptivos liberados por el anillo vaginal^{26,27}. La amoxicilina y la doxiciclina no afectan a las concentraciones de estrógenos o progestágenos, ni tampoco a la farmacocinética de los esteroides sexuales directamente asociada al anillo vaginal²⁸.

El espermicida nonoxinol 9 no tiene efecto alguno sobre la liberación y la absorción de las hormonas de NuvaRing, según la determinación de las concentraciones séricas de etinilestradiol y etonogestrel²⁶. La asociación del anillo con un método de barrera que contenga nonoxinol 9 no debiera afectar a la eficacia anticonceptiva del anillo. Sin embargo, los espermicidas no ofrecen protección frente a las infecciones de transmisión sexual, y no hay ningún buen motivo clínico para asociar el anillo a un espermicida.

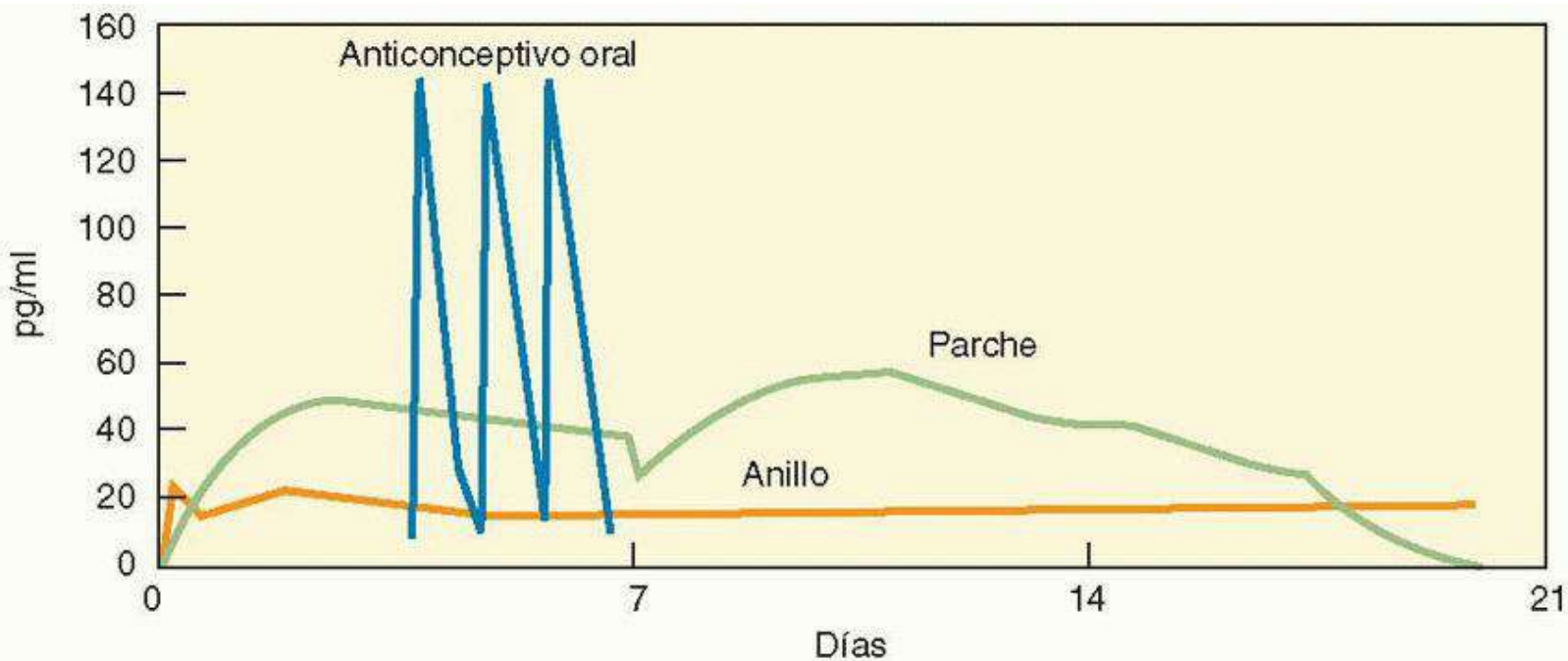
RESUMEN — Ventajas del anillo vaginal:

1. Eliminación de la pauta diaria o coital, lo que se traduce en un mejor cumplimiento.
2. Evitación de los problemas de absorción gastrointestinal.
3. Evitación de los efectos de primer paso hepático.
4. Tolerancia de los retrasos; eficacia anticonceptiva durante 5 semanas.
5. Menor exposición a estrógenos sistémicos; menor incidencia de efectos secundarios estrogénicos.
6. Hemorragia de privación y oligometrorragia menos frecuentes.

Volver al principio

Anticonceptivos mixtos transdérmicos

El parche anticonceptivo transdérmico tiene una superficie de 20 cm² (4,5 cm × 4,5 cm) y tres capas dispuestas a modo de matriz. La capa externa de poliéster de refuerzo sirve de protección para la capa intermedia que contiene el adhesivo y las hormonas; la capa interna es un revestimiento de poliéster que se retira de la capa adhesiva justo antes de aplicar el parche. El tamaño es el necesario para liberar una dosis eficaz de las hormonas esteroideas. El parche contiene 750 µg de etinilestradiol y 6 mg de norelgestromina, y libera 20 µg de etinilestradiol y 150 µg de norelgestromina al día; se aplica en regiones discretas en la parte inferior del abdomen, la superficie externa del brazo, las nalgas o la parte superior del torso (salvo en las mamas). La norelgestromina es el metabolito activo principal del norgestimato administrado por vía oral, y antiguamente se denominaba 17-desacetilnorgestimato. La norelgestromina sigue experimentando metabolismo hepático con la aplicación transdérmica; sin embargo, el metabolito resultante, el levonorgestrel, se une en gran medida a la globulina fijadora de hormonas sexuales, lo que limita su actividad biológica. Alrededor del 97 % de la norelgestromina se une a la albúmina y el 3 % queda sin unir²⁹.



Concentración sanguínea de etinilestradiol
Herramientas de imágenes

Parche transdérmico

El parche se aplica una vez a la semana durante 3 semanas, el mismo día de la semana, pero no en el mismo sitio; después, se deja una semana de descanso. **Al igual que sucede con los anticonceptivos orales, la paciente y el médico pueden optar por utilizar el parche anticonceptivo de manera ininterrumpida, eliminando la metrorragia intermenstrual.** No es necesario colocarse el parche siempre a la misma hora, ya que su uso es bastante flexible a este respecto. Se recomienda iniciar el uso del parche transdérmico del mismo modo que los anticonceptivos orales: el primer día de la menstruación, en domingo o inmediatamente el mismo día (utilizar anticonceptivos de apoyo durante 7 días salvo que el día de inicio sea el primer día de la menstruación). El lugar de aplicación se elegirá con cuidado para evitar el contacto con ropas ajustadas; es necesario ejercer presión durante al menos 10 s y asegurarse de que los bordes están adheridos. La piel debe estar limpia y seca, sin irritaciones ni cremas o lociones. Los parches se conservan en su bolsa protectora a temperatura ambiente. **A muchas mujeres les molesta el anillo de pelusa que se forma alrededor de los bordes de los parches transdérmicos. Según nuestra experiencia, este problema puede eliminarse espolvoreando con polvos de talco los bordes del parche después de su aplicación. Si se forma un anillo, puede eliminarse fácilmente con aceite mineral.**

Alrededor del 5 % de los parches se desprende, la mitad de las veces en el ciclo 1, cuando la paciente no tiene experiencia^{30,31}. En estudios de al menos un año de duración, fue necesario sustituir entre el 2 % y el 5 % de los parches^{32,33}. Para usar un parche hace falta sentido común; si se desea obtener una adherencia segura, deberá utilizarse un método de aplicación conservador. Si el parche se afloja o ha estado despegado total o parcialmente durante menos de 24 h, podrá volver a aplicarse el mismo parche o sustituirlo por uno nuevo (se seguirá cambiando el mismo día). Con este fin, las farmacias y las clínicas facilitan parches sueltos de repuesto si el médico extiende una receta aparte junto con la receta ordinaria. Si el parche ha estado despegado más de 24 h, se aplicará uno nuevo comenzando un nuevo ciclo y un nuevo día de cambio (se recomienda usar anticonceptivos de respaldo durante 7 días). Si se retrasa el nuevo ciclo, deberá volver a empezarse con el respaldo habitual durante 7 días. **Un retraso en el ciclo de parches que no supere los 2 días no conlleva ningún riesgo y no cambia el ciclo, pero un retraso de más de 2 días exige el comienzo de un nuevo ciclo y un nuevo día de cambio, además del uso de anticonceptivos de respaldo.** No obstante, en un estudio que comparó un descanso de 3 días en mujeres que usaban anticonceptivos orales o parches, la ovulación fue significativamente menor con el parche que con los anticonceptivos orales³⁴.

Lleva despegado < 24 h

Intentar volver a pegarlo

¿Eficaz?

Seguir con el método como siempre

¿Ineficaz?

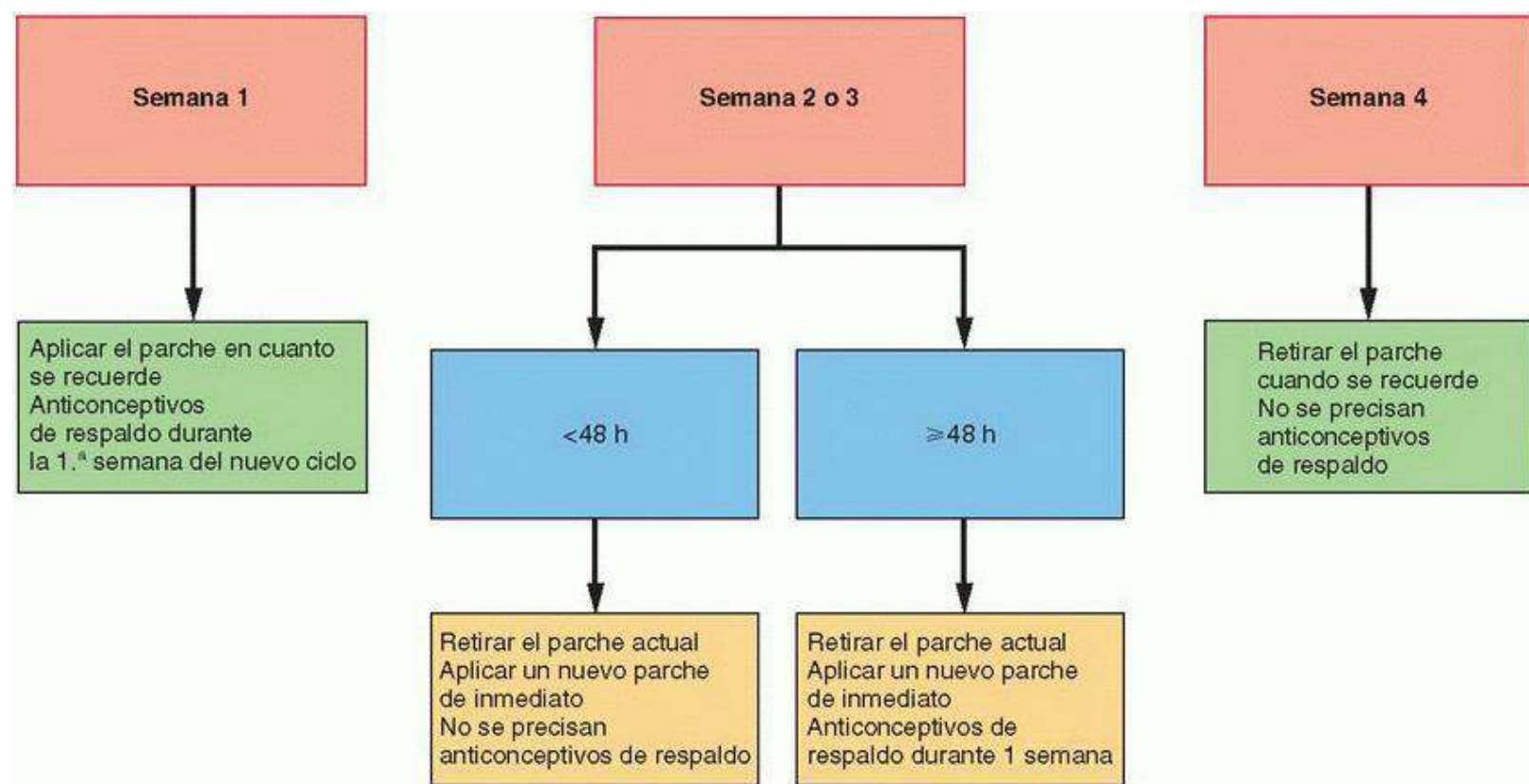
Aplicar un nuevo parche
El día de cambio sigue siendo el mismo

> 24 h o no se sabe

Detener el ciclo actual
Empezar un nuevo ciclo aplicando un parche nuevo

Anticonceptivos de respaldo durante 1 semana

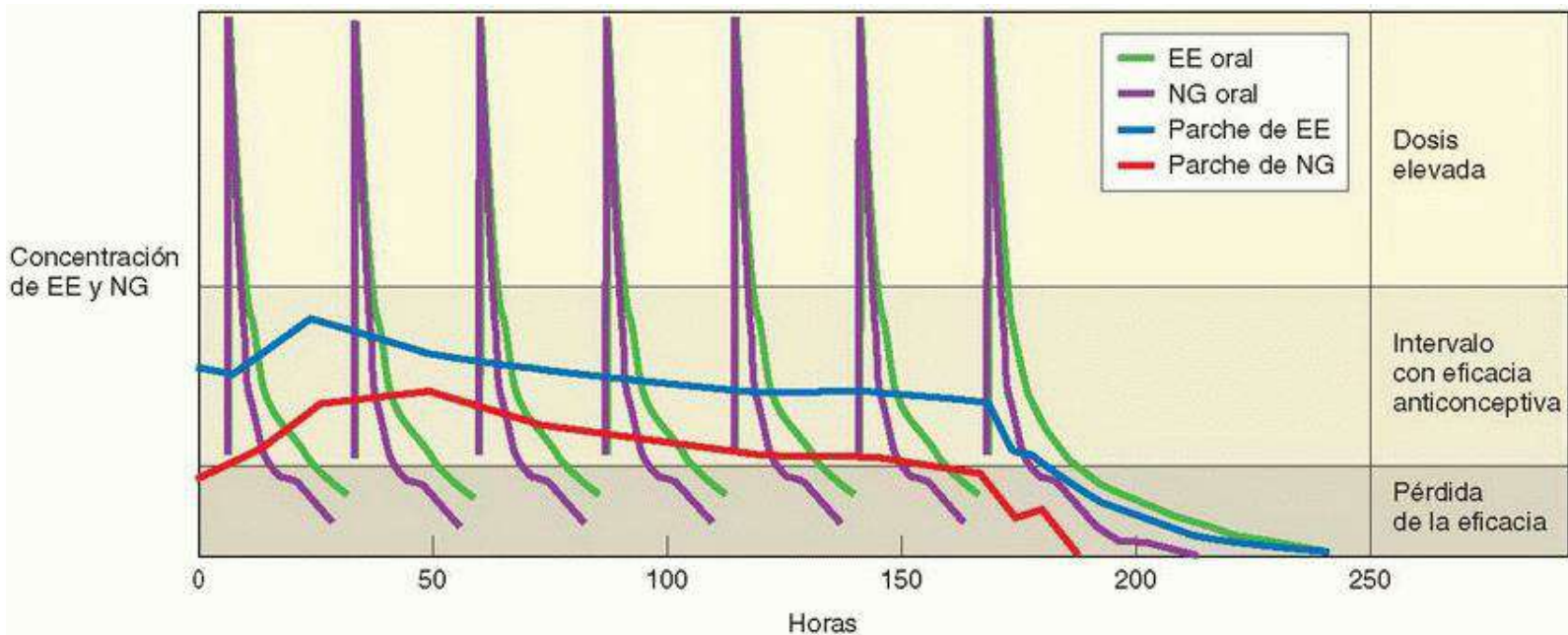
Recomendaciones si se despega el parche
Herramientas de imágenes



Recomendaciones si se olvida cambiar el parche
Herramientas de imágenes

Los anticonceptivos transdérmicos producen el mismo espectro de acciones que se asocian a los anticonceptivos orales, y han alcanzado el mismo alto nivel de eficacia en los estudios clínicos. Por lo tanto, las mismas consideraciones que se han expuesto en el capítulo sobre anticonceptivos orales se aplican a los anticonceptivos transdérmicos (además del anillo vaginal), entre ellas las mismas contraindicaciones y beneficios no anticonceptivos. La evitación del efecto de primer paso hepático conlleva la posibilidad de que se produzcan menos interacciones con otros fármacos, pero es algo que no se sabe, y las pacientes que tomen fármacos que afectan al metabolismo hepático deberán optar por otro método anticonceptivo distinto. La administración de tetraciclina no afecta a las concentraciones sanguíneas de hormonas esteroideas con anticoncepción transdérmica, un impacto neutro igual al que se observa con los anticonceptivos orales³⁵.

Se alcanzaron concentraciones hormonales en suero con mucha rapidez tras la aplicación: un promedio de 0,7 ng/ml de norelgestromina, con un intervalo de 0,6 ng/ml a 1,2 ng/ml, y un promedio aproximado de 50 pg/ml de etinilestradiol, con un intervalo de 25 pg/ml a 75 pg/ml. Estos son los intervalos que se mantienen con una formulación oral con 250 µg de norelgestromina y 35 µg de etinilestradiol^{36,37}. No obstante, la cinética no es idéntica a la que se observa con las hormonas de administración oral; se evitan las fluctuaciones diarias. Estas concentraciones sanguíneas permiten mantener la eficacia anticonceptiva si se retrasa el cambio del parche hasta 2 días³⁸. Las gonadotropinas recuperan el valor de referencia 6 semanas después de la suspensión³⁴. Se ha estudiado con detalle el uso diario, y se ha constatado que actividades como el ejercicio, el baño, la natación, o el uso de una sauna o de baños calientes no hacen que se desprenda el parche ni alteran las concentraciones sanguíneas de las hormonas³⁹.



Herramientas de imágenes

La administración transdérmica tiene los mismos efectos sobre las lipoproteínas y las proteínas de la coagulación que los que se observan con los anticonceptivos orales en dosis bajas⁴⁰. Los triglicéridos aumentan moderadamente y el cociente LDL/HDL disminuye ligeramente⁴¹. Al igual que sucede con los anticonceptivos orales, las mujeres con unos triglicéridos muy elevados o que tienen un gran riesgo de sufrir trombosis venosa debido a defectos genéticos, como factor V de Leiden o una insuficiencia de proteína C o S, deben plantearse el uso de anticonceptivos hormonales que no contienen estrógenos.

Respuestas clínicas

La inhibición de la ovulación es similar a la lograda con los anticonceptivos orales y los índices de fracaso en los estudios clínicos son inferiores al 1%^{30,32,33,42}. Las tasas de hemorragia intermenstrual y de oligometrorragia asociadas al método transdérmico en los estudios clínicos aleatorizados fueron similares a las determinadas con una formulación monofásica y con dos trifásicas, salvo por una incidencia ligeramente mayor de oligometrorragia en los dos primeros ciclos^{30,32}.

Ha quedado demostrado que los anticonceptivos modernos basados en los esteroides no inducen aumento de peso. El método transdérmico no es ninguna excepción; los cambios ponderales determinados en un estudio clínico aleatorizado que comparó el parche anticonceptivo con un parche de placebo idéntico fueron iguales con ambos⁴¹. En los estudios clínicos con parches anticonceptivos se produjeron 15 gestaciones, 5 de ellas en mujeres con un peso corporal superior a 90 kg⁴². Hay que recordar que existen indicios moderados de que el fracaso de los anticonceptivos hormonales es mayor en las mujeres con sobrepeso (más de 70,5 kg)⁴²⁻⁴⁷. Por otro lado, en una amplia cohorte europea, no se detectó efecto alguno del peso corporal sobre el fracaso de los anticonceptivos orales⁴⁸. Las conclusiones positivas respecto a los índices de fracaso y el peso se basaron en diferencias de tan sólo 2 a 4 embarazos por 100 mujeres por año. La eficacia en las mujeres con sobrepeso seguiría siendo mayor que con los métodos de barrera. Pero, algo todavía más importante, los estudios clínicos recientes, especialmente los realizados con pautas prolongadas, no detectaron un aumento de las tasas de fracaso asociado a un mayor peso corporal⁴⁸⁻⁵¹. ***No está claro que el exceso de peso corporal se asocie a una reducción de la eficacia de los anticonceptivos esteroideos; no obstante, fomentamos el uso de una pauta prolongada o ininterrumpida en estas pacientes.***

La falta de cumplimiento terapéutico es uno de los factores que más contribuyen al índice de fracaso típico de los anticonceptivos orales. La pauta de una vez a la semana de los métodos transdérmicos es más sencilla y menos propensa a retrasos y omisiones. En estudios clínicos aleatorizados de entre 4 y 13 ciclos, un 10% a un 20% más de las participantes demostraron un cumplimiento satisfactorio con el método transdérmico, en comparación con los anticonceptivos orales^{30,32}. En los estudios clínicos realizados con anticonceptivos transdérmicos, la menor tasa total de embarazos con el parche que con los anticonceptivos orales se atribuyó a un mejor cumplimiento. Lo más importante es que, en comparación con las mujeres de más edad, las jóvenes, sobre todo las menores de 20 años, mostraron un mayor cumplimiento con los anticonceptivos transdérmicos que con los orales⁵². En realidad, el cumplimiento es mejor en todas las edades cuando el parche se compara con los anticonceptivos orales⁵³.

Alrededor del 20 % de las pacientes sufre algún tipo de reacción cutánea en el lugar de aplicación, y cerca del 2 % suspende el uso por este motivo^{30, 32, 33, 41}. Durante los primeros meses, el 20 % de las usuarias presenta molestias en las mamas, más frecuentemente con el parche transdérmico que con los anticonceptivos orales, pero no suelen ser graves y tan sólo han llevado a la suspensión del método en el 1 % de las usuarias⁴¹.

RESUMEN — Ventajas del parche transdérmico:

1. Mejores tasas de mantenimiento con la pauta semanal.
2. Evitación de la malabsorción gastrointestinal y los efectos de primer paso hepático.
3. La eficacia anticonceptiva se mantiene con retrasos de 1 o 2 días.
4. Hay que esperar que se produzcan los beneficios no anticonceptivos asociados a los anticonceptivos orales.

Tromboembolia venosa

La Food and Drug Administration (FDA) estadounidense publicó un comunicado de prensa el 10 de noviembre de 2005 en el que señalaba que las mujeres que utilizan el parche anticonceptivo transdérmico están expuestas con el tiempo a una mayor cantidad de estrógenos. Posteriormente, la ficha técnica del parche se actualizó para incluir una advertencia sobre esta mayor exposición. He aquí los datos:

1. El parche anticonceptivo libera diariamente 20 µg de etinilestradiol y 150 µg de norelgestromina (el principal metabolito activo del norgestimato administrado por vía oral).
2. Las concentraciones sanguíneas máximas de estrógenos con el parche anticonceptivo son entre un 25 % y un 35 % más bajas, en comparación con los productos orales que contienen 30 µg o 35 µg de etinilestradiol¹¹.
3. Con el tiempo, y sin las concentraciones máximas y mínimas que experimentan las que usan anticonceptivos orales, las mujeres que utilizan el parche transdérmico están expuestas aproximadamente a un 60 % más de estrógenos, en comparación con un producto oral que contiene 35 µg de etinilestradiol.

¿Qué es más importante: una concentración máxima más elevada o una mayor exposición con el paso del tiempo? O quizá no exista diferencia. La primera preocupación sobre la posibilidad de que hubiera un mayor riesgo de trombosis venosa con el parche transdérmico fue una consecuencia de las noticias que aparecieron en los medios de comunicación basadas en informes anecdóticos facilitados a la FDA (un numerador sin un denominador). En respuesta, Johnson & Johnson, la empresa matriz fabricante del parche transdérmico, proporcionó fondos de investigación para la realización de 3 estudios epidemiológicos que compararan anticonceptivos transdérmicos y orales.

El primer estudio de casos y controles de la trombosis venosa no mortal utilizó información procedente de una base de datos muy amplia que registra las recetas y los diagnósticos de manera longitudinal en planes de contención del gasto sanitario⁵⁴. El estudio hizo una comparación, durante un período de 3 años, entre nuevas usuarias del parche anticonceptivo y nuevas usuarias de un anticonceptivo oral que contenía 35 µg de etinilestradiol y norgestimato. Se identificaron 68 casos de trombosis venosa y 266 controles, y se emparejaron según el año de nacimiento y la fecha del episodio trombótico (lo que proporcionó fechas de exposición comparables). Una prolongación del estudio añadió 56 casos más de trombosis venosa⁵⁵. Una comparación del parche y el anticonceptivo oral indicó que no había ninguna diferencia en cuanto al riesgo de trombosis venosa. Una búsqueda específica del riesgo de trombosis de los senos venosos cerebrales no detectó aumento del riesgo⁵⁶. Ese mismo estudio tampoco detectó ninguna diferencia en lo que respecta a los índices de infarto de miocardio o accidente cerebrovascular⁵⁷.

El segundo estudio de casos y controles indicó que el uso del sistema anticonceptivo transdérmico se asociaba a un riesgo de tromboembolia venosa 2,4 veces mayor en comparación con las mujeres que usaban un anticonceptivo oral que contenía 35 µg de etinilestradiol y norgestimato⁵⁸. El estudio utilizó datos de reclamaciones de una compañía nacional de seguros médicos muy importante para identificar a las mujeres que utilizaban anticonceptivos transdérmicos u orales. Una limitación del estudio fue la incapacidad para confirmar los diagnósticos en el 100 % de los casos mediante la revisión de las historias clínicas (se confirmaron en el 83 % de los casos). Una virtud del estudio fue el intento concienzudo de realizar el ajuste con respecto a los factores que influyen en la trombosis venosa. Un punto fuerte de ambos estudios fue que se centraron en las nuevas usuarias y eliminaron el problema conocido como efecto de usuaria sana. La comparación de nuevas usuarias, que tienen más probabilidades de sufrir trombosis venosa, con antiguas usuarias equivaldría a comparar dos grupos distintos de mujeres.

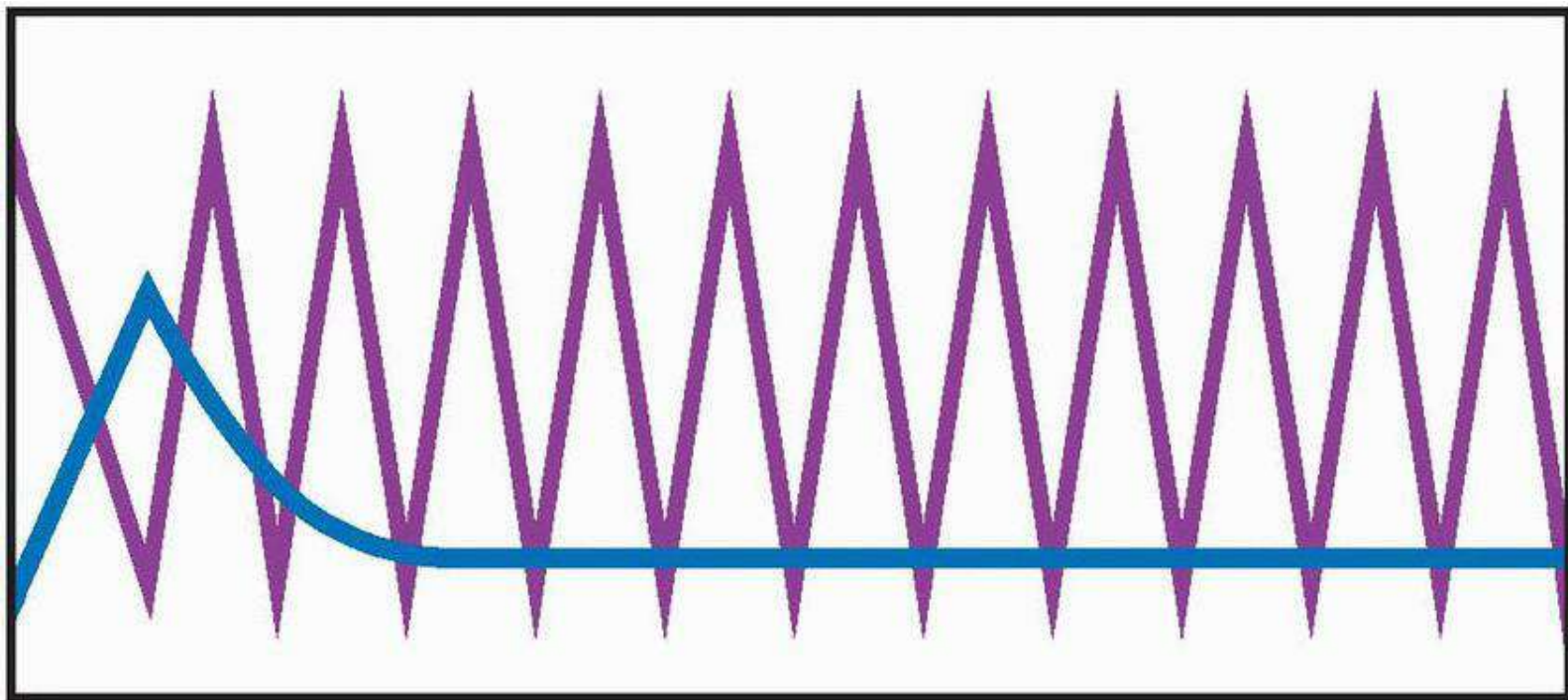
Un estudio de farmacovigilancia comparó la tasa de tromboembolia venosa en mujeres que usaban parches transdérmicos y en mujeres que utilizaban anticonceptivos orales que contenían levonorgestrel y 30 µg de etinilestradiol⁵⁹. La diferencia entre ambos métodos *no* fue estadísticamente significativa.

Si se comparan ambos estudios de casos y controles, debe mencionarse que el informe negativo contenía un número de casos unas seis veces mayor que el informe positivo, lo que le otorgaba una mayor potencia estadística. En realidad, en el análisis global de casos y controles del informe positivo, tan sólo había 20 casos entre las usuarias de parches transdérmicos y 37 casos entre las usuarias de anticonceptivos orales, y la razón de posibilidades de 2 se acercó, pero no alcanzó la significación estadística. Tras excluir los casos y los controles que presentaban factores de alto riesgo, la razón de posibilidades con 16 casos de parches transdérmicos y 26 casos de anticonceptivos orales alcanzó el valor de 2,4 con significación estadística, pero con un intervalo de confianza relativamente muy amplio, 1,1-5,5. Del mismo modo, los casos del estudio de farmacovigilancia equivalieron a menos de la mitad del número de casos en el estudio negativo de casos y controles.

Éstos son los únicos datos epidemiológicos disponibles sobre esta importante cuestión. Un estudio de casos y controles es tranquilizador, y el otro es inquietante. Puesto que los intervalos de confianza de ambos estudios se encuentran dentro de los mismos límites (es decir, se superponen), no es seguro que los diferentes resultados no reflejen un hallazgo fortuito. En este momento, parece que si existe una diferencia en cuanto al riesgo de trombosis venosa al comparar los anticonceptivos transdérmicos y orales, tiene que ser muy pequeña. Sin duda, los indicios disponibles no dejan entrever una diferencia importante.

Todas las referencias están disponibles en: <http://www.lwwes.com/fritzandsperoff>

Volver al principio



Herramientas de imágenes

El índice elevado de embarazos no planificados y los índices relativamente elevados de fracasos con el uso habitual de métodos anticonceptivos reversibles son indicaciones sólidas de la necesidad de métodos anticonceptivos de acción prolongada que simplifiquen el cumplimiento. Existen dos métodos eficaces y populares, los implantes anticonceptivos (sistemas con liberación mantenida de un progestágeno) y el acetato de medroxiprogesterona de liberación prolongada.

El acetato de medroxiprogesterona de liberación prolongada inyectable es un fármaco de acción prolongada (3 meses) que ha formado parte de los programas anticonceptivos de muchos países durante más de 25 años. Esta experiencia ha demostrado ser segura, eficaz y aceptable. No es un sistema de «liberación mantenida», pero su acción es la misma.

Existen tres sistemas principales de implantes, Implanon, Norplant y Jadelle (que antiguamente se denominaba Norplant-2). Hay una versión china que se denomina Sinoplant II. Tanto Jadelle como Sinoplant contienen 150 mg de levonorgestrel. Desgraciadamente, Norplant se retiró del mercado estadounidense en una decisión comercial dictada por los beneficios y la responsabilidad legal, pese a que Norplant constituía una opción anticonceptiva excelente. Jadelle está autorizado por la Food and Drug Administration (FDA) de Estados Unidos, pero no se ha comercializado. En muchos lugares del mundo, Jadelle ha sustituido a Norplant; sin embargo, este último sigue utilizándose en todo el mundo.

Implanon difiere de Norplant y Jadelle en muchos aspectos fundamentales, principalmente porque consiste en una única varilla en lugar de las seis cápsulas de Norplant y las dos varillas de Jadelle, y porque contiene un progestágeno menos androgénico^{1,2}. Al igual que Norplant, Implanon se ha comercializado ampliamente en todo el mundo con un buen historial y tasas de continuación elevadas. El uso de implantes anticonceptivos está autorizado en más de 60 países y son utilizados por unos 11 millones de mujeres².

Los métodos progestágenos de acción prolongada son tan eficaces como la esterilización y los DIU, y más eficaces que la anticoncepción oral y de barrera³. Un motivo importante de esta gran eficacia en uso real es la naturaleza de los propios sistemas de liberación, que precisan poco esfuerzo por parte de la usuaria. Dado que el cumplimiento no necesita una renovación frecuente de los suministros ni instrucciones de empleo, como sucede con la anticoncepción oral, la eficacia real o típica (uso) está muy próxima a la eficacia teórica (mínima prevista).

Los métodos de liberación mantenida requieren menos de la mujer que los usa, pero exigen más del médico. Los implantes conllevan intervenciones de cirugía menor para su colocación y retirada. Los médicos tienen la responsabilidad especial de adquirir destreza en las operaciones necesarias para extraer los implantes y de encontrarse disponibles para las mujeres cuando se requieren estas aptitudes para poner fin a su utilización. Los trastornos de los patrones menstruales y otros efectos secundarios generan muchas más preguntas en las

pacientes acerca de estos métodos que con respecto al empleo de los anticonceptivos orales, intrauterinos y de barrera, más familiares⁴.

Sistemas de implante

Norplant fue desarrollado por el Population Council y autorizado por primera vez en 1983 en Finlandia, donde se fabricaba. En Estados Unidos, se autorizó en 1990, se comercializó en 1991 y se retiró del mercado en 2002.

Norplant es un sistema de «liberación mantenida» que utiliza un sistema de tubos de silastic permeables a las moléculas esteroideas para aportar concentraciones circulantes estables de un progestágeno sintético durante años de utilización. El sistema Norplant consta de seis cápsulas, cada una de las cuales mide 34 mm de longitud, con un diámetro externo de 2,4 mm y un contenido de 36 mg de levonorgestrel cristalino. Las cápsulas están compuestas por un sistema de tubos de silastic para fines médicos flexible (copolímero de polidimetilsiloxano y metilvinilsiloxano) que se sella herméticamente con un adhesivo médico de silastic (polidimetilsiloxano). Las seis cápsulas contienen un total de 216 mg de levonorgestrel, que es muy estable y se ha mantenido inalterado en cápsulas analizadas después de más de 9 años de utilización.

Jadelle también fue desarrollado por el Population Council y fabricado en Finlandia. En 1996 se autorizó en Estados Unidos, pero no llegó a comercializarse. Las varillas finas y flexibles de Jadelle están envueltas por un tubo de silastic (el mismo material empleado por Norplant) de 43 mm de longitud y 2,5 mm de diámetro, con lo cual son ligeramente más largas y más gruesas que las cápsulas de Norplant⁵. Cada varilla contiene 75 mg de levonorgestrel, lo que equivale a un total de 150 mg, 66 mg menos que la cantidad total de las seis cápsulas de Norplant. Mientras que el levonorgestrel de Norplant está envasado en las cápsulas en forma de cristal, el núcleo de la varilla de Jadelle es una mezcla de levonorgestrel y un polímero elástico (dimetilsiloxano/metilvinilsiloxano). Los estudios clínicos a largo plazo indican que el rendimiento y los efectos secundarios de Jadelle son parecidos a los de Norplant, pero su extracción es más rápida^{6,7}.

Velocidad de liberación media de Norplant:

Primer mes — 85 µg de levonorgestrel al día

Al cabo de 1 año — 35 µg

Al cabo de 2 años — 30 µg

Velocidad de liberación media de Jadelle:

Primer mes — 100 µg de levonorgestrel al día

Al cabo de 1 año — 40 µg

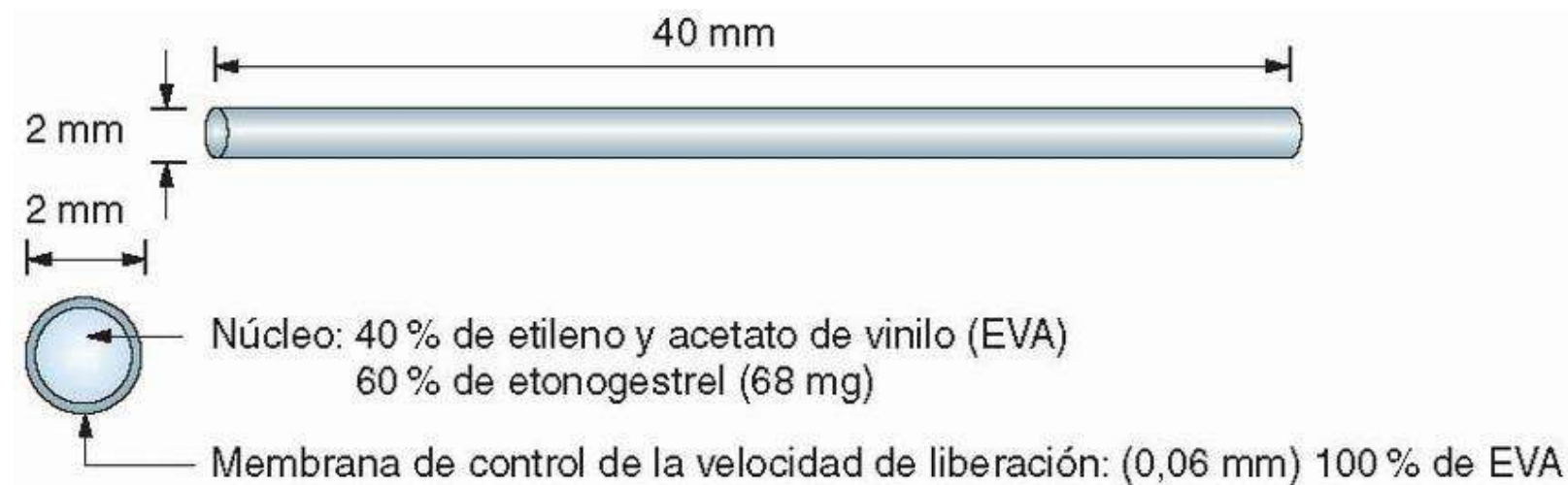
Al cabo de 2 años — 30 µg

Puesto que la velocidad de liberación de ambos sistemas de levonorgestrel es comparable, es razonable concluir que los estudios clínicos realizados con Norplant y Jadelle deberían generar unos resultados parecidos.

En la exposición que figura a continuación, se menciona frecuentemente el producto más estudiado, Norplant, pero los médicos pueden dar por sentado que las observaciones también se aplican a Jadelle.

Implanon es una varilla flexible única de 4 cm de longitud y 2 mm de diámetro, que contiene 68 mg de 3-cetodesogestrel (etonorgestrel, el metabolito activo de desogestrel) dispersados en un núcleo de etileno y acetato de vinilo envuelto por una fina membrana de 0,6 mm del mismo material. No existen indicios de que el etileno y acetato de vinilo o el silastic tengan efectos tóxicos cuando se implantan⁸. La

hormona se libera a un ritmo inicial de unos 67 $\mu\text{g}/\text{día}$, que va disminuyendo a 30 μg al cabo de 2 años; las concentraciones que inhiben la ovulación se alcanzan en el plazo de 8 h después de la inserción. La situación de equilibrio se alcanza al cabo de 4 meses, después de lo cual se produce una disminución gradual⁹. Implanon, que se introduce por debajo de la piel con un aplicador desechable, inhibe la ovulación durante 2,5 años y proporciona anticoncepción eficaz durante un mínimo 3 años. Los efectos secundarios son parecidos a los de Norplant o Jadelle, salvo por una menor hemorragia y un índice mayor de amenorrea con Implanon¹⁰⁻¹³.



La varilla única de Implanon
Herramientas de imágenes

Indicaciones

Los implantes anticonceptivos representan una buena elección para las mujeres en edad reproductora que tienen actividad sexual y desean una anticoncepción continua prolongada. Los implantes deben plantearse en las mujeres que:

1. Desean retrasar el siguiente embarazo durante al menos 2-3 años.
2. Desean un método anticonceptivo a largo plazo sumamente eficaz.
3. Presentan efectos secundarios graves o poco importantes relacionados con los estrógenos con la anticoncepción con estrógenos-progestágenos.
4. Tienen dificultad para recordar tomar los comprimidos todos los días, presentan contraindicaciones o dificultades para utilizar DIU o desean un método anticonceptivo sin relación con el coito.
5. Han completado su deseo reproductor, pero aún no están preparadas para someterse a una esterilización permanente.
6. Tienen antecedentes de anemia con hemorragia menstrual intensa.
7. Pretenden dar lactancia natural durante 1 o 2 años.
8. Sufren enfermedades crónicas, en las que su salud se vería amenazada por un embarazo.

Contraindicaciones absolutas

El uso de implantes está contraindicado en las mujeres con:

1. Tromboflebitis o enfermedad tromboembólica *ACTIVA*.
2. Hemorragia genital sin diagnosticar.
3. Hepatopatía *AGUDA*.
4. Tumores hepáticos benignos o malignos.
5. Cáncer de mama diagnosticado o presunto.

Contraindicaciones relativas

Basándose en el criterio clínico y el control médico adecuado, los implantes *PUEDEN SER UTILIZADOS* por las mujeres con antecedentes o diagnóstico actual de las afecciones siguientes:

1. Tabaquismo intenso (15 cigarrillos o más diarios) en mujeres mayores de 35 años.
2. Antecedentes de embarazo ectópico.
3. Diabetes mellitus. Dado que en varios estudios no ha podido observarse una repercusión importante sobre el metabolismo de los hidratos de carbono, los implantes, en nuestra opinión, actúan especialmente bien en las mujeres diabéticas.
4. Hipercolesterolemia.
5. Hipertensión arterial.
6. Antecedentes de enfermedad cardiovascular, entre ellos infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, arteriopatía coronaria, angina de pecho o un episodio tromboembólico previo. Pacientes con válvulas cardíacas artificiales.
7. Colecistopatía
8. Enfermedad crónica, como pacientes inmunodeprimidas.

Los implantes no están contraindicados en las situaciones siguientes, si bien es preferible el uso de otros métodos:

1. Acné intenso.
2. Migrañas o cefaleas vasculares intensas.
3. Depresión intensa.
4. Uso concomitante de fármacos inductores de las enzimas hepáticas microsómicas:

Carbamazepina	Lamotrigina
Felbamato	Nevirapina
Fenitoína	Oxcarbazepina
Fenobarbital	Primidona
Hipérico	
Rifabutina	Topiramato
Rifampicina	Vigabatrina

Posiblemente, ácido valproico, etosuximida, griseofulvina y troglitazona

No recomendamos la utilización de implantes con ninguno de los fármacos enumerados con anterioridad debido a un probable mayor riesgo de embarazo como consecuencia de las concentraciones sanguíneas inferiores del progestágeno^{14,15}.

Mecanismo de acción

La velocidad de liberación de los implantes anticonceptivos viene determinada por la superficie total y la densidad del implante en que está contenido el progestágeno. El progestágeno difunde desde el implante a los tejidos circundantes, donde es absorbido por el sistema circulatorio y se distribuye a nivel sistémico, lo que evita una concentración elevada inicial en la circulación como sucede con los esteroides orales o inyectados. A las 8 h de la inserción de Implanon, las concentraciones plasmáticas de etonogestrel son de unos 300 ng/ml, lo suficientemente elevadas como para impedir la ovulación¹⁶.

Un estudio de las alteraciones del moco cervicouterino con Norplant indica que debe utilizarse un método de respaldo durante 3 días tras la inserción de Norplant o Jadelle, algo que no es necesario cuando Implanon se introduce según prescripción facultativa^{17,18}. Las concentraciones de progestágenos son mucho más variables con Norplant y Jadelle que con Implanon¹⁶.

La varilla de Implanon libera 60 µg de etonogestrel cada 24 h a los 3 meses de uso. Esta velocidad disminuye gradualmente a 40-50 µg/día a los 12 meses, y a 30 µg/día a los 2 años de uso. Los 85 µg de hormona liberados por Norplant o los 100 µg liberados por Jadelle durante los primeros meses de uso equivalen aproximadamente a la dosis diaria de levonorgestrel liberada por el anticonceptivo oral que contiene únicamente progestágeno y al 25-50 % de la dosis liberada por los anticonceptivos orales mixtos en dosis bajas.

Tras 6 meses de uso, las concentraciones diarias de levonorgestrel son de aproximadamente 0,35 ng/ml; a los 2,5 años, las concentraciones disminuyen a 0,25-0,35 ng/ml. Hasta los 8 años, las concentraciones medias se mantienen por encima de 0,25 ng/ml¹⁹. Las concentraciones plasmáticas medias por debajo de 0,2 ng/ml están asociadas a unas mayores tasas de embarazo para Norplant (en las mujeres de mayor peso es más probable observar concentraciones bajas).

El peso corporal influye en las concentraciones circulantes de levonorgestrel; cuanto mayor es el peso de la mujer, menores son las concentraciones de levonorgestrel en cualquier momento durante el uso de Norplant o Jadelle.

La máxima disminución con el tiempo se produce en las mujeres que pesan más de 70 kg, pero incluso en las mujeres con un peso elevado, la velocidad de liberación es suficientemente alta para evitar el embarazo al menos con la misma fiabilidad que los anticonceptivos orales.

En las mujeres que usan Implanon, el peso corporal afecta muy poco a las concentraciones de etonogestrel, y los índices de fracaso no aumentaron con el incremento del peso corporal en el pequeño número de mujeres con sobrepeso que participaron en los estudios clínicos²⁰. Aunque los datos obtenidos en las mujeres con sobrepeso son escasos, es probable que Implanon sea una buena opción anticonceptiva para las mujeres obesas.

La concentración de levonorgestrel también puede verse afectada por los valores circulantes de globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG). Levonorgestrel presenta una mayor afinidad por la SHBG que etonogestrel. En la semana siguiente a la inserción de Norplant o Jadelle, las concentraciones de SHBG descienden con rapidez y después remiten, aproximadamente, a la mitad de las cifras previas a la inserción al cabo de 1 año de empleo. Este efecto sobre la SHBG no es uniforme y puede explicar parte de las variaciones individuales en las concentraciones plasmáticas de progesterona²¹.

Los implantes son anticonceptivos sumamente eficaces. Existen 3 modos probables de acción, que son parecidos a los que se atribuyen al efecto anticonceptivo de los anticonceptivos orales sólo con progestágenos, pero como no es necesario administrarlos diariamente, los implantes son más eficaces que los métodos orales.

1. La progesterona inhibe, tanto en el hipotálamo como en la hipófisis, la oleada de lutropina (LH) necesaria para la ovulación. Según lo determinado por las concentraciones de progesterona en muchas usuarias durante varios años, alrededor de un tercio de todos los ciclos en las mujeres que utilizan Norplant son ovuladores^{19,22}. Durante los 2 primeros años de uso, sólo cerca del 10 % de las mujeres son ovuladoras, aunque a los 5 años de utilización, lo son más del 50 %. En los ciclos ovuladores existe una incidencia elevada de insuficiencia lútea. Implanon inhibe la ovulación durante un período de 3 años, lo que explica prácticamente todo el efecto anticonceptivo². No obstante, se desarrollan folículos, lo que evita el problema de la hipoestrogenemia clínicamente significativa, y en los últimos 6 meses del período de 3 años de uso de Implanon, se produce alguna ovulación esporádica^{16,23}.

2. La liberación constante de progesterona tiene un efecto prolongado sobre el moco cervical. El moco se espesa y disminuye en cantidad, lo que crea una barrera a la penetración de los espermatozoides^{17,23-25}.

3. La progesterona inhibe la maduración cíclica del endometrio inducida por el estradiol y, finalmente, causa atrofia. Estos cambios podrían evitar la implantación en caso de producirse la fecundación; sin embargo, no pueden detectarse indicios de fecundación en las mujeres que usan Norplant²⁶.

Ventajas

Los implantes constituyen un método anticonceptivo continuo, sumamente eficaz y seguro que precisa poco esfuerzo por parte de la usuaria y, a diferencia de la anticoncepción inyectable de acción prolongada, es rápidamente reversible. Dado que se trata de un método que sólo contiene progestágenos, puede ser utilizado por las mujeres que presentan contraindicaciones para emplear anticonceptivos con estrógenos. La liberación mantenida de dosis bajas de progestágenos evita la dosis inicial elevada que administran los inyectables y la oleada hormonal diaria asociada a los anticonceptivos orales. Los implantes representan una elección excelente para una mujer lactante y pueden colocarse inmediatamente después del parto. No hay efectos sobre la calidad ni la cantidad de leche materna y los lactantes crecen con normalidad²⁷⁻³⁰. Otra ventaja del método de implante es que permite que las mujeres planifiquen los embarazos con exactitud; la recuperación de la fecundidad se produce en pocas semanas, en comparación con el retraso de la ovulación durante 6 a 18 meses que puede aparecer tras las inyecciones de acetato de medroxiprogesterona de liberación prolongada^{16,31-33}.

Una de las principales ventajas de los métodos de liberación mantenida es su alto grado de eficacia, prácticamente equivalente a la eficacia teórica. En las parejas que consideran inaceptable un aborto programado en caso de un embarazo no deseado, la elevada tasa de eficacia resulta especialmente importante. No hay problemas de olvido de pastillas, rotura de preservativos, pérdida de diafragmas u omisión de inyecciones. En las mujeres con un riesgo elevado de complicaciones médicas en caso de quedarse embarazadas, los implantes de liberación mantenida presentan una ventaja de seguridad importante. Debe garantizarse a las mujeres que los utilizan que el uso de implantes no se ha relacionado con cambios en el metabolismo de los hidratos de carbono o lípidos, la coagulación, la función hepática o renal ni las concentraciones de inmunoglobulinas. Dado que muchas mujeres que desean implantes habrán tenido experiencias negativas con otros anticonceptivos, es importante explicar las diferencias entre este método y los precedentes.

La exposición de la endometriosis a métodos anticonceptivos gestágenos (sólo progestágenos) es un sistema eficaz para tratar el dolor asociado a esta afección. Se ha comunicado que Implanon, el acetato de medroxiprogesterona de liberación prolongada y el dispositivo intrauterino que contiene levonorgestrel reducen el dolor asociado a la endometriosis³⁴⁻³⁸.

Inconvenientes

Existen algunos inconvenientes relacionados con el uso de los sistemas de implante. Los implantes causan una alteración de los patrones de hemorragia, sobre todo durante el primer año de utilización, y algunas mujeres o sus parejas consideran inaceptables estos cambios⁴. Los estrógenos endógenos son prácticamente normales y, a diferencia de los anticonceptivos mixtos, no se interrumpe el progestágeno de manera periódica para permitir la descamación endometrial. En consecuencia, el endometrio se descama a intervalos impredecibles.

Los implantes deben colocarse y retirarse con una intervención quirúrgica practicada por personal con experiencia. Las mujeres no pueden iniciar ni interrumpir el método sin la ayuda de un médico. La incidencia de extracciones complicadas es de alrededor del 5 % con Norplant o Jadelle e inferior con Implanon, una incidencia que puede reducirse al mínimo mediante una buena preparación y una inserción cuidadosa^{39,40}. Los implantes pueden ser visibles bajo la piel. Este signo del empleo de anticoncepción resulta inaceptable para algunas mujeres y algunas parejas⁴.

Los implantes no ofrecen protección frente a las infecciones o enfermedades de transmisión sexual (ETS) como herpes, virus del papiloma humano, VIH, gonococia o clamidias. Aunque quizá sea menos probable que las usuarias empleen un segundo método debido a la elevada eficacia anticonceptiva⁴¹, aquéllas con riesgo de sufrir ETS deben utilizar preservativos como un segundo método para evitar las infecciones.

Dado que la inserción y la retirada de los implantes precisan intervenciones de cirugía menor, los costes de inicio e interrupción son mayores que con los anticonceptivos orales o los métodos de barrera. El coste de los implantes más los honorarios por la inserción totalizan una cantidad que puede parecerle alta a las pacientes salvo que la comparen con el coste total de emplear otros métodos durante 5 años⁴². No obstante, la utilización a corto plazo es cara, en comparación con los costes iniciales relativamente bajos de otros métodos reversibles, y no hay que esperar que la mayoría de las mujeres empleen métodos de acción prolongada durante todo su tiempo de acción.

Los factores culturales pueden influir en la aceptabilidad de los cambios menstruales. Algunas culturas restringen la participación de las mujeres en actividades religiosas, actividades domésticas o relaciones sexuales mientras tienen la menstruación. Todas las usuarias deben conocer la posibilidad de que surjan alteraciones menstruales. Es importante destacar que cabe esperar cualquier cambio menstrual, que no provocan ni representan una enfermedad y que la mayoría de las mujeres recuperan una pauta más normal conforme se prolonga la utilización.

La inserción y retirada de implantes será una experiencia nueva para la mayoría de las mujeres y, como sucede con cualquier

experiencia nueva, las mujeres la abordarán con diversos grados de aprensión y ansiedad. En realidad, la mayoría de las pacientes puede ver con comodidad cómo se colocan o retiran los implantes. Debe comunicarse a las mujeres que las incisiones practicadas en las intervenciones son muy pequeñas y cicatrizan con rapidez, de modo que dejan pequeñas cicatrices que habitualmente son difíciles de apreciar debido a su localización y tamaño.

Animamos a las posibles usuarias a que vean y toquen los implantes. Puede garantizarse a las mujeres que los implantes no se dañarán ni moverán si se lesiona accidentalmente la piel que los recubre. La actividad normal no puede dañar ni desplazar los implantes. La mayoría de las mujeres ignora su presencia. Algunas afirman que perciben los implantes si se han tocado o manipulado durante un período prolongado o tras la realización de un ejercicio enérgico. Los implantes son más visibles en las mujeres delgadas con un buen tono muscular. Las usuarias de piel más oscura pueden notar un mayor oscurecimiento de la piel directamente sobre los implantes, algo que se resuelve después de su retirada.

Eficacia

Los implantes anticonceptivos constituyen un método de planificación familiar extremadamente eficaz. En estudios de 2 o 3 años realizados en el marco de 11 estudios clínicos internacionales en los que participaron 942 mujeres que utilizaban Implanon no se produjo ningún embarazo²⁰.

En los estudios de Norplant realizados en 11 países, con un total de 12 133 mujeres-año de uso, la tasa de embarazos fue de 0,2 por 100 mujeres-año de utilización^{15,31}. Todos salvo uno de los embarazos que se produjeron durante la evaluación de Norplant existían en el momento de inserción del implante. Si se excluyen del análisis estas inserciones en la fase lútea, la tasa de embarazos en el primer año fue de 0,01 por 100 mujeres-año. En las adolescentes, los implantes de Norplant proporcionan una mayor protección frente a los embarazos no deseados, en comparación con los anticonceptivos orales, y un factor importante es la mejor tasa de continuación con Norplant^{41,43,44}.

<i>Método</i>	<i>Porcentaje de mujeres con embarazo</i>	
	<i>Mínimo previsto (%)</i>	<i>Típico (%)</i>
Ningún método	85	85
Anticonceptivo mixto	0,3	8,7
Sólo progestágenos	0,5	3,0
DIU:		
DIU con levonorgestrel	0,1	0,1
Cobre T 380A	0,6	1,0
Implantes:		
Seis varillas de levonorgestrel (Norplant)	0,05	0,2
Dos varillas de levonorgestrel (Jadelle)	0,06	0,06

Una varilla de etonorgestrel (Implanon)	0,01	0,01
<hr/>		
Inyectable:		
<hr/>		
3 meses	0,3	0,3
<hr/>		
1 mes	0,05	3,0
<hr/>		
Parche	0,3	8,0
<hr/>		
Anillo vaginal	0,3	8,0
<hr/>		
Esterilización femenina	0,5	0,7
<hr/>		
Esterilización masculina	0,1	0,2
<hr/>		

No existen restricciones de peso en las usuarias de Norplant o Jadelle, aunque las mujeres de mayor peso (más de 70 kg) pueden presentar tasas de embarazos ligeramente superiores más adelante en comparación con las de menor peso. No obstante, incluso más adelante, las tasas de embarazos en las mujeres de mayor peso que emplean Norplant son menores que con la anticoncepción oral. Las diferencias en las tasas de embarazos en función del peso obedecen probablemente al efecto dilucional del mayor tamaño corporal sobre las concentraciones séricas mantenidas bajas de levonorgestrel. Las mujeres de mayor peso no deben fiarse de Norplant o Jadelle después del límite de 5 años. En las delgadas, la duración de la eficacia puede mantenerse bien tras el 5.º año de uso. En algunos estudios clínicos ampliados, no se han producido gestaciones en el 7.º año. No hay datos disponibles respecto al efecto del peso corporal sobre la eficacia de Implanon, pero a diferencia de Norplant y Jadelle, las concentraciones de progestágenos no son significativamente inferiores en las mujeres gruesas.

La eficacia anticonceptiva de Implanon supera a la de Norplant y la esterilización². Sólo aparecen embarazos infrecuentes, lo que da lugar a un índice de Pearl aproximado de 0,01^{23,47}. En más de 70 000 ciclos, no se registraron embarazos debido a la inhibición total de la ovulación hasta que se observaron ovulaciones en los últimos 6 meses del período de 3 años^{23,48}. La farmacovigilancia de los embarazos en Australia, donde casi una cuarta parte de las usuarias de anticonceptivos confió en Implanon en 2004, reveló que de 218 embarazos sólo 13 podían haber sido fracasos del método⁴⁹. En Australia y en Holanda, con frecuencia los embarazos fueron el resultado de una mala técnica de inserción, especialmente la caída inadvertida del implante al suelo.

Los implantes tienen un efecto anticonceptivo inmediato cuando se colocan en los primeros 7 días de un ciclo menstrual, si bien cuando la inserción se realiza después del día 7, es necesario un método anticonceptivo complementario durante al menos 3 días⁵⁰.

Embarazo ectópico

El índice de embarazos ectópicos durante el empleo de Norplant es de 0,28 por 1 000 mujeres-año¹⁵. ***Aunque el riesgo de un embarazo ectópico durante el uso de Norplant es bajo, cuando se produce, debe sospecharse una gestación ectópica porque lo es alrededor del 30 % de las que aparecen con Norplant.*** Dado que Implanon es más eficaz en lo que se refiere a inhibir la ovulación, cabría suponer que el riesgo de embarazo ectópico es considerablemente menor que el asociado a Norplant.

No usuarias de anticonceptivos, todas las edades 3-4,5

DIU de cobre T-380	0,20
--------------------	------

Norplant	0,28
----------	------

Efectos menstruales

Los patrones de hemorragia menstrual son sumamente variables entre las mujeres que usan implantes anticonceptivos. Con los implantes de levonorgestrel, se producirá alguna alteración del patrón menstrual durante el primer año de uso en alrededor del 80 % de las usuarias, que más adelante disminuye a cerca del 40 % y, al 5.º año, al 33 %^{53,54}. Los cambios comprenden alteraciones del intervalo entre hemorragias, la duración y el volumen del flujo menstrual, así como oligometrorragia. También aparecen oligomenorrea y amenorrea, pero son menos frecuentes, menos del 10 % tras el primer año, con disminución a partir de entonces. Habitualmente, se produce una hemorragia irregular y prolongada durante el primer año. Aunque los problemas hemorrágicos surgen con mucha menos frecuencia después del segundo año, pueden aparecer en cualquier momento^{54,55}. Los estudios del endometrio en las mujeres que usan Norplant y que presentaron hemorragia anómala indican la presencia de sinusoides venosos dilatados (vasos frágiles) y una reducción de la expresión de un factor proteico (factor tisular de las células del estroma perivascular) implicado en el inicio de la hemostasia⁵⁶. Unas semanas después de la inserción, aumenta la densidad de vasos sanguíneos endometriales de pequeño calibre y el endometrio involuociona a un estado atrófico⁵⁷. Se cree que la hemorragia se debe a una regresión endometrial rápida y que el incremento aparente del número de vasos sanguíneos puede reflejar una mayor tortuosidad que acompaña a la involuocin atrófica.

Implanon altera los patrones menstruales, pero aparece amenorrea más a menudo (21 % de las usuarias en el primer año, 30-40 % al cabo de 1 año) que con Norplant^{11,13}. Una sola varilla de Implanon inhibe completamente la ovulación durante 2,5 años y, por consiguiente, la menstruación no se regulariza tanto después de los 2 primeros años como con Norplant. Al cabo de 2 años, hay ovulación en cerca de la mitad de los ciclos menstruales. La hemorragia es más escasa y menos frecuente en las mujeres que usan Implanon porque la inhibición ovárica más profunda provoca una menor producción folicular de estrógenos y una menor estimulación endometrial; no obstante, la hemorragia irregular sigue siendo uno de los principales motivos de retirada^{13,58}.

A pesar de un aumento del número de días de manchado y hemorragia durante los patrones menstruales previos a la inserción, las concentraciones de hemoglobina se elevan en las usuarias de Norplant debido a una disminución de la cantidad media de hemorragia menstrual⁵⁹⁻⁶². Asimismo, Implanon no causa anemia¹¹.

En las usuarias de implantes que ya no toleran la hemorragia prolongada, será útil un ciclo breve de estrógenos orales: estrógenos conjugados, 1,25 mg, o estradiol, 2 mg, administrados a diario durante 7 días⁶³. Una dosis terapéutica de un inhibidor de las prostaglandinas administrado durante la hemorragia ayudará a disminuir el flujo, aunque los estrógenos son los más eficaces^{64,65}. Otro abordaje consiste en administrar un anticonceptivo oral con estrógenos-progestágenos durante 1-3 meses⁶⁶.

Aunque los implantes son muy eficaces, debe considerarse la posibilidad de un embarazo en las mujeres que presentan amenorrea y que habían estado ovulando con anterioridad, según lo demostrado por una menstruación regular antes de un episodio de amenorrea. Debe efectuarse una prueba de embarazo en orina sensible. Es poco probable que las mujeres que permanecen con amenorrea durante la utilización de implantes se queden embarazadas⁵⁴. Es importante explicar a las pacientes el mecanismo de la amenorrea: un efecto progestágeno local que causa una transformación en caduca y atrofia.

Efectos metabólicos

La exposición a las dosis bajas y mantenidas de progestágeno que proporcionan los implantes no se asocia a cambios metabólicos importantes. Los estudios de función hepática^{10,67,68}, coagulación sanguínea^{10,69-71}, concentraciones de inmunoglobulinas^{72,73}, concentraciones séricas de cortisol⁷⁴ y bioquímica sanguínea^{68,72} no han podido detectar variaciones fuera de los intervalos normales en las usuarias de Norplant.

No puede demostrarse un efecto importante sobre el perfil de lipoproteínas con Norplant^{67,75,76}. Los cambios poco importantes son transitorios y, con la utilización prolongada, las lipoproteínas regresan a las cifras previas a la inserción. Es poco probable que la exposición prolongada a las dosis bajas de levonorgestrel liberadas por Norplant afecte al riesgo de aterogénesis de las usuarias, así como tampoco la exposición prolongada a anticoncepción oral combinada. No existen efectos clínicamente importantes sobre el metabolismo de los hidratos de carbono^{72,77,78}. No pueden detectarse efectos sobre la sensibilidad a la insulina⁷⁹. En un estudio de cohortes de 5 años de duración, no se observaron aumentos de diabetes mellitus, depresión, lupus eritematoso ni enfermedades cardiovasculares; en realidad,

no se constató un incremento de la morbilidad grave⁸⁰.

*No se observan diferencias metabólicas importantes al comparar Implanon y Norplant*⁸¹. Ninguno de los sistemas de implante tiene efectos médicos importantes sobre el perfil de las lipoproteínas, el metabolismo de los hidratos de carbono, la función tiroidea y suprarrenal, las pruebas de función hepática o el mecanismo de la coagulación^{10,58,82}. Los implantes anticonceptivos representan una buena elección en una mujer con riesgo de tromboembolia asociada a estrógenos. Debido a la menor característica androgénica de etonorgestrel, Implanon no provoca un descenso de las concentraciones de globulina fijadora de hormonas sexuales⁸².

Las determinaciones de la densidad ósea en mujeres jóvenes revelan que Implanon y Norplant no influyen en el aumento de hueso de la adolescencia; se registraron incrementos óseos semejantes en las usuarias de implantes y en pacientes de control^{83,84}. En las mujeres de edad más avanzada, se ha constatado un aumento de la densidad ósea en el antebrazo, la columna vertebral y el fémur después de 6 y 12 meses de empleo de Norplant^{85,86}. En un estudio transversal internacional se documentó una pequeña pérdida de densidad ósea con Norplant, que se recuperó con rapidez tras su retirada⁸⁷.

En las mujeres que usan Norplant se ha observado un ligero aumento de las colecistopatías^{2,88}. En el mejor de los casos, se trata de una llamada de atención porque la asociación es débil y quizá refleje una enfermedad preexistente y no hay un mecanismo biológico evidente.

Efectos sobre la fecundidad futura

Las concentraciones circulantes de progestágeno se tornan demasiado bajas para poder medirse al cabo de 48 h desde la retirada de los implantes. En la mayoría de las mujeres se reanudan los ciclos ovuladores normales durante el primer mes después de la retirada. Los índices de embarazos durante el primer año después de la retirada son equiparables a los de las mujeres que no emplean métodos anticonceptivos e intentan quedarse embarazadas. No existen efectos a largo plazo sobre la fecundidad futura ni efecto alguno sobre las proporciones de sexos, índices de embarazos ectópicos, abortos espontáneos, mortinatalidad o malformaciones congénitas^{15,31}.

El retorno de la fecundidad tras la retirada del implante es inmediato, y las evoluciones de los embarazos se encuentran dentro de los límites normales. El índice y la evolución de embarazos posteriores no se ven influidos por la duración de la utilización.

En las mujeres que espacian sus embarazos, la diferencia entre los implantes y el acetato de medroxiprogesterona de liberación prolongada en cuanto a la cronología del retorno a la fecundidad puede ser esencial. Los implantes permiten planificar el momento exacto del embarazo porque el retorno de la ovulación tras la retirada es inmediato. Las concentraciones séricas de etonorgestrel son indetectables en la semana siguiente a la retirada de Implanon, y cabe esperar la ovulación en el primer mes después de la misma⁹. El acetato de medroxiprogesterona de liberación prolongada, por otro lado, puede provocar una demora de hasta 18 meses en la recuperación de la fecundidad. En ese momento, el 90 % de las usuarias de cualquier método habrá ovulado, pero en los primeros meses, la diferencia es importante. A los 3 meses de la retirada, la mitad de las mujeres que emplean implantes habrá ovulado, aunque deben transcurrir 10 meses antes de que la mitad de las que utilizan acetato de medroxiprogesterona de liberación prolongada tenga ovulación.

Efectos secundarios

La aparición de efectos secundarios graves es muy infrecuente, con una incidencia no diferente a la observada en la población general. Además de las variaciones menstruales, las mujeres que usan implantes de levonorgestrel han comunicado los efectos secundarios siguientes: cefalea, acné, cambio de peso, mastalgia, hiperpigmentación sobre los implantes, hirsutismo, depresión, cambios del estado de ánimo, ansiedad, nerviosismo, formación de quistes ováricos y galactorrea^{15,33,53,55,89}.

Evidentemente, resulta difícil tener certeza de cuáles de estos efectos se debieron en realidad al levonorgestrel. Por ejemplo, un estudio cuidadoso no pudo revelar una relación entre el empleo de Norplant y los síntomas depresivos⁹⁰. Aunque la mayoría de estos efectos secundarios son de naturaleza poco importante, pueden hacer que las pacientes interrumpan el método. Las pacientes consideran tolerables a menudo los efectos secundarios habituales tras asegurarles que no representan un riesgo para la salud⁴. Muchos síntomas responden a la tranquilización; otros pueden tratarse con medidas sencillas. El efecto secundario más frecuente que manifiestan las usuarias es la cefalea (el 16 % de las que usan Implanon); alrededor del 20 % de las mujeres que lo interrumpen lo hace por cefalea^{4,20,89}.

Se ha documentado la aparición de ictus, púrpura trombocitopénica trombótica, trombocitopenia y seudotumor cerebral con Norplant⁹¹. Sin embargo, en modo alguno se ha comprobado que la incidencia de estos problemas sea mayor y existen pocos motivos para sospechar una relación de causa-efecto. En el estudio de seguimiento realizado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 8 países, no se ha observado un exceso significativo de episodios cardiovasculares ni neoplasias malignas⁹².

Cambio de peso

Las mujeres que utilizan implantes de levonorgestrel refieren con más frecuencia aumento de peso que adelgazamiento, aunque los resultados son variables⁸⁸. En la República Dominicana, el 75 % de las que cambiaron de peso adelgazó, en tanto que en San Francisco, dos tercios engordaron. La evaluación del cambio de peso en las que usan Norplant se ve confundida por las modificaciones del ejercicio, el régimen alimentario y el envejecimiento. Aunque puede atribuirse un aumento del apetito a la actividad androgénica del levonorgestrel, es poco probable que las concentraciones bajas con Norplant tengan algún efecto clínico. El asesoramiento sobre los cambios de peso ha de centrarse mejor en la revisión de la alimentación y las modificaciones alimentarias. De hecho, en un seguimiento de 5 años de 75 mujeres con implantes de Norplant no se pudieron documentar aumentos del índice de masa corporal (ni tampoco una relación entre la hemorragia irregular y el peso corporal)⁹³. Se ha documentado una experiencia semejante con Implanon¹².

Mastalgia

La mastalgia (o mastodinia) bilateral, a menudo de aparición premenstrual, suele asociarse a síntomas de retención hídrica. Tras descartar un embarazo, están indicados la tranquilización y el tratamiento dirigido al alivio sintomático. Este síntoma disminuye a medida que aumenta la duración de la utilización del implante, y aparece en una tasa inferior al comparar Implanon (10 % de las usuarias) con Norplant^{12,20}. Los tratamientos más eficaces para la mastalgia son: danazol (200 mg/día), vitamina E (600 unidades/día), bromocriptina (2,5 mg/día) o tamoxifeno (20 mg/día), aunque no hay estudios de estos tratamientos en las mujeres que usan implantes.

Galactorrea

La galactorrea es más habitual en las mujeres en que se han colocado los implantes al interrumpir la lactancia. Hay que descartar la gestación y otras posibles causas mediante una prueba de embarazo y una exploración mamaria meticulosa. Puede asegurarse a las pacientes que se trata de un hecho frecuente entre las mujeres que usan implantes y anticonceptivos orales. La disminución del grado de estimulación de la mama y el pezón durante las relaciones sexuales podría aliviar el síntoma, pero cuando una galactorrea persistente se acompaña de amenorrea, debe obtenerse una concentración de prolactina.

Acné

El acné, con o sin un aumento de la producción de grasa, es el síntoma cutáneo más frecuente en las mujeres que usan implantes de levonorgestrel. Se debe a la actividad androgénica del levonorgestrel que ejerce un efecto directo y también produce una disminución de las concentraciones de globulina fijadora de hormonas sexuales con un aumento de las concentraciones de esteroides libres (tanto de levonorgestrel como de testosterona)²¹. Esto contrasta con los anticonceptivos orales mixtos que contienen levonorgestrel, en los que el efecto de los estrógenos sobre la SHBG (un aumento) produce un descenso de los andrógenos libres, sin fijar. Los implantes de etonorgestrel se asocian con menos frecuencia al acné porque este progestágeno es menos androgénico que el levonorgestrel¹². Los tratamientos habituales de los síntomas de acné comprenden modificaciones alimentarias, práctica de una buena higiene cutánea con empleo de jabones o limpiadores cutáneos, y aplicación de antibióticos tópicos (p. ej., solución o gel de clindamicina al 1 % o eritromicina tópica).

Quistes ováricos

A diferencia de la anticoncepción oral, las cifras séricas bajas de progestágenos que mantienen los implantes no inhiben la folitropina (FSH), que sigue estimulando el crecimiento de folículos ováricos en la mayoría de las usuarias. Por otro lado, el máximo de LH durante los primeros 2 años de utilización suele abolirse de manera que estos folículos no ovulan²². Sin embargo, algunos siguen creciendo y causan dolor o se palpan en el momento de la exploración pélvica⁹⁴. Las masas anejas son unas ocho veces más frecuentes en las mujeres que usan Norplant que en las que presentan ciclos normales. Dado que se trata de quistes simples (y la mayoría se resuelven de manera espontánea en el mes siguiente a su detección), no es necesario evaluarlos por métodos ecográficos ni laparoscópicos⁴⁰. Está indicada una evaluación más detallada si aumentan de tamaño y se tornan dolorosos o no remiten. Es menos probable que en las mujeres con ovulación regular se formen quistes, de modo que es probable que la situación mejore después de 2 años de uso del implante. Los implantes de etonorgestrel inhiben el desarrollo folicular más intensamente; por lo tanto, los quistes ováricos son menos probables que con los implantes de levonorgestrel.

Tumores malignos

Puede especularse acerca de los posibles efectos de los implantes basándose en la experiencia con los anticonceptivos orales y el acetato de medroxiprogesterona de liberación prolongada. El riesgo de cáncer endometrial debe reducirse. En un estudio sobre los efectos endometriales de Norplant no pudieron detectarse signos de hiperplasia, incluso aunque las concentraciones de levonorgestrel fueron bajas y la producción de estradiol endógeno fue normal⁹⁵. El riesgo de cáncer ovárico también se reduce probablemente, y cabría

esperar un mayor efecto con Implanon porque inhibe la ovulación con más eficacia. Los efectos sobre el cáncer de mama y cuello uterino serán difíciles de evaluar debido a las variables de confusión, como sucede con la anticoncepción oral y acetato de medroxiprogesterona. No obstante, sería poco probable que las dosis bajas de progestágeno de los implantes ejercieran efectos diferentes respecto a los de otros anticonceptivos hormonales. En un estudio muy amplio de casos y controles, ni el acetato de medroxiprogesterona de liberación prolongada ni los implantes se asociaron a un incremento del riesgo de cáncer de mama⁹⁶.

Estudio de farmacovigilancia

Un gran estudio de seguimiento durante 5 años realizado en países en vías de desarrollo confirmó los escasos índices de embarazo asociados a Norplant: 0,23 por 100 mujeres-año para la gestación intrauterina y 0,03 por 100 mujeres-año para el embarazo ectópico⁹². Cuando se compararon las mujeres que emplearon Norplant con las que utilizaron métodos anticonceptivos no hormonales y con las tasas poblacionales previstas, no se observó un exceso de tumores malignos, enfermedades del tejido conjuntivo ni episodios cardiovasculares. Y lo que es más importante, los síntomas de cefalea y trastornos del estado de ánimo (entre ellos ansiedad y depresión) fueron similares a los comunicados por las mujeres que utilizaron anticonceptivos orales, aunque mayores que los observados en las que emplearon DIU.

Inserción y retirada

Los antecedentes médicos personales y familiares habituales y la exploración física deben concentrarse en los factores que podrían contraindicar el uso de las diversas opciones anticonceptivas. Si una paciente decide utilizar implantes anticonceptivos, debe ofrecerse una descripción detallada del método, lo que comprende eficacia, efectos secundarios, riesgos, efectos beneficiosos, así como procedimientos de inserción y retirada. Antes de la inserción, se pedirá a la paciente que lea y firme un consentimiento por escrito para la colocación quirúrgica de los implantes. En el consentimiento se analizan las posibles complicaciones de la intervención que incluyen reacción al anestésico local, infección, expulsión de los implantes, flebitis superficial, equimosis y la posibilidad de una retirada posterior difícil.

La inserción puede efectuarse en cualquier momento durante el ciclo menstrual siempre que pueda descartarse la existencia de un embarazo. Si el último período menstrual de la paciente fue irregular, ha mantenido recientemente relaciones sexuales sin anticoncepción o existen motivos para sospechar una gestación, una precaución razonable consiste en realizar una prueba de embarazo en orina sensible. En función de los cambios del moco cervical, será necesario utilizar un método complementario durante no más de 3 días después de la colocación¹⁸. Los implantes pueden colocarse inmediatamente después del parto pero, sin lugar a dudas, no deben iniciarse más tarde de la 3.^a semana puerperal en las mujeres no lactantes y del 3.^{er} mes puerperal en las lactantes. El acné y la cefalea son menos frecuentes en las mujeres que usan Norplant en el puerperio inmediato, y no existen diferencias en el adelgazamiento posterior a la gestación en comparación con las que lo usan 4-6 semanas más tarde⁹⁷.

RESUMEN — secuencia cronológica:

- Introducir en cualquier momento durante los primeros 5 días del ciclo menstrual si no se utilizan anticonceptivos hormonales.
- Si se utilizan anticonceptivos hormonales, introducir en cualquier momento durante el intervalo en que no se toman hormonas. Si se utiliza anticoncepción ininterrumpida con esteroides sexuales, introducir en cualquier momento.
- Si se utilizan anticonceptivos gestagénicos, introducir el mismo día en que esté prevista la siguiente inyección de progestágenos o en que se retire un implante o un dispositivo intrauterino. Con los anticonceptivos gestagénicos orales, la inserción puede realizarse en cualquier momento.
- Introducir en cualquier momento durante los 5 días siguientes a un aborto o antes de la 4.^a semana después del parto en las mujeres que no dan de mamar.
- Introducir antes del 4.^o mes puerperal en las mujeres lactantes; no obstante, si el acceso a la anticoncepción es limitado, conviene introducir un implante inmediatamente después del parto.
- No es necesario ningún método de apoyo si se sigue la secuencia cronológica propuesta anteriormente para la inserción. Si la inserción se produce en otro momento distinto, es necesario un método anticonceptivo de apoyo durante un mínimo de 4 días después de la inserción.

Se preguntará a las pacientes sobre la existencia de alergias a anestésicos locales, soluciones antisépticas y esparadrapo. Una exposición acerca de la técnica de inserción y las sensaciones previstas constituye una parte importante de la preparación de la paciente para la experiencia. Todas las pacientes se enfrentan a la inserción con un cierto grado de aprensión que puede reducirse mediante

explicaciones detalladas y preparación^{98,99}.

La selección del lugar para la colocación de los implantes se basa en factores funcionales y estéticos. En los estudios clínicos, se han utilizado diversos lugares (la parte superior de la pierna, el antebrazo y la parte superior del brazo). La porción superointerna del brazo no dominante constituye la mejor localización. Esta región es fácilmente accesible para el médico, con una exposición mínima de la paciente. Está bien protegida durante la mayor parte de las actividades normales. No es muy visible y no se han registrado migraciones de implantes desde esta localización. El lugar de colocación no afecta a las concentraciones circulantes del progestágeno. La inserción cuidadosa del implante es la clave para una retirada sin problemas.

Implanon ofrece ventajas de inserción importantes en comparación con Norplant¹⁰⁰. Evidentemente, la existencia de una sola varilla simplifica y acorta tanto la inserción como la retirada. Además, se proporciona un aplicador precargado que facilita la colocación. En caso necesario, Implanon suele poder visualizarse mediante ecografía¹⁰¹. Sin embargo, si una varilla no palpable no puede verse en la ecografía, la localización definitiva se logra mejor con una resonancia magnética (RM)¹⁰². En la retirada de la varilla de Implanon, se emplea la técnica «sólo con los dedos» con una incisión de 2 mm¹⁰³. Las complicaciones de la inserción (principalmente inserciones profundas) son infrecuentes y las de la retirada (dificultad para encontrar el implante o rotura del implante) aparecen con una frecuencia bastante inferior en comparación con Norplant^{1,100}.

Técnica de inserción

La inserción se realiza con anestesia local en la consulta o el ambulatorio, normalmente por alguien, un médico o un profesional de enfermería, con experiencia en la técnica aquí descrita¹⁰⁴. La intervención dura 5-10 min, para un sistema de seis implantes, y 2-3 min, para un implante único¹⁰⁵.

Equipo necesario para la inserción de Implanon

Jeringa de 2,5 ml

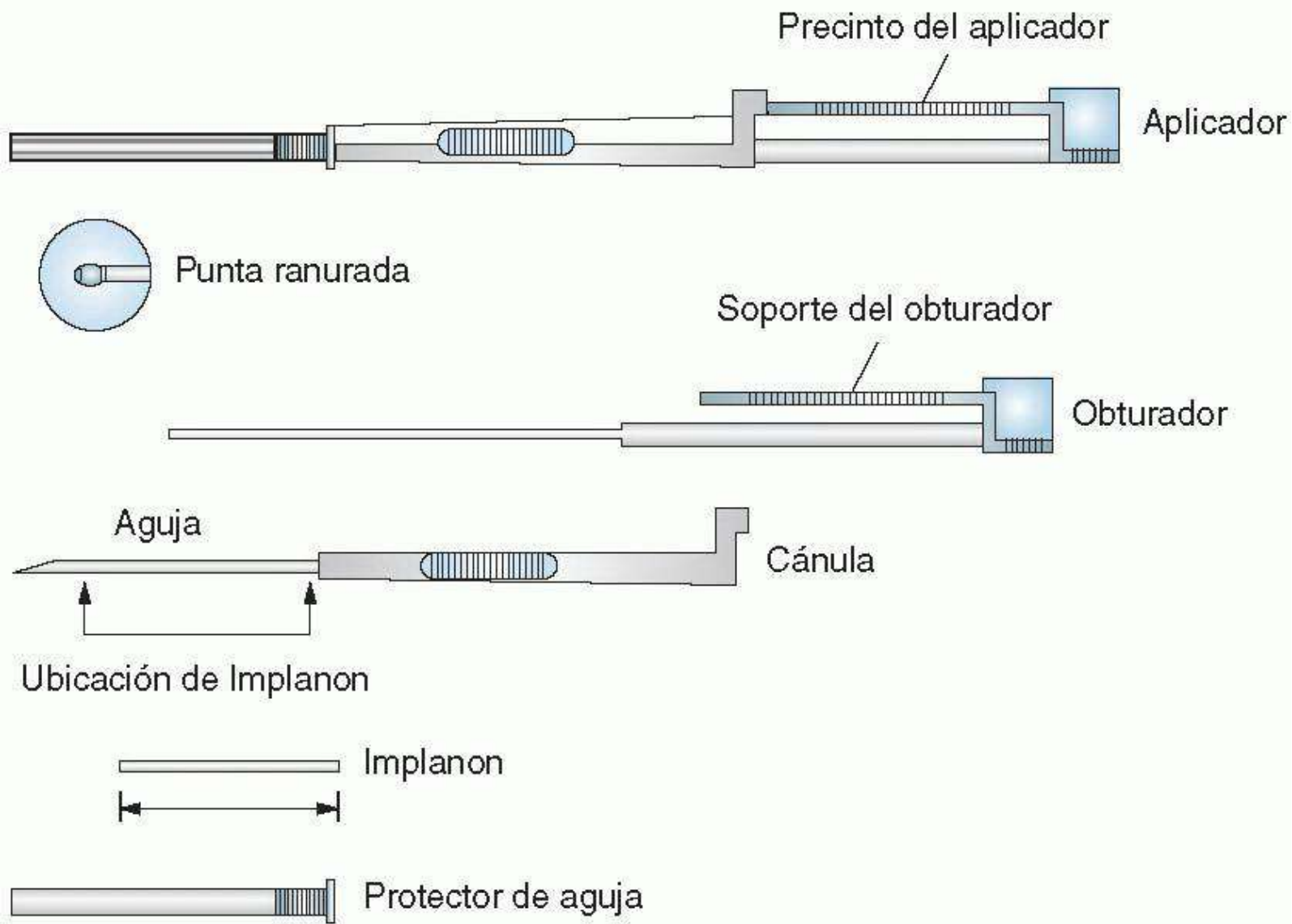
Aguja de calibre 25 de 1,25 cm para inyectar el anestésico

Clorprocaína o lidocaína al 1 % sin epinefrina

Solución antiséptica

Esparadrapo para el cierre de punciones.

Vendaje elástico compresivo.



Herramientas de imágenes

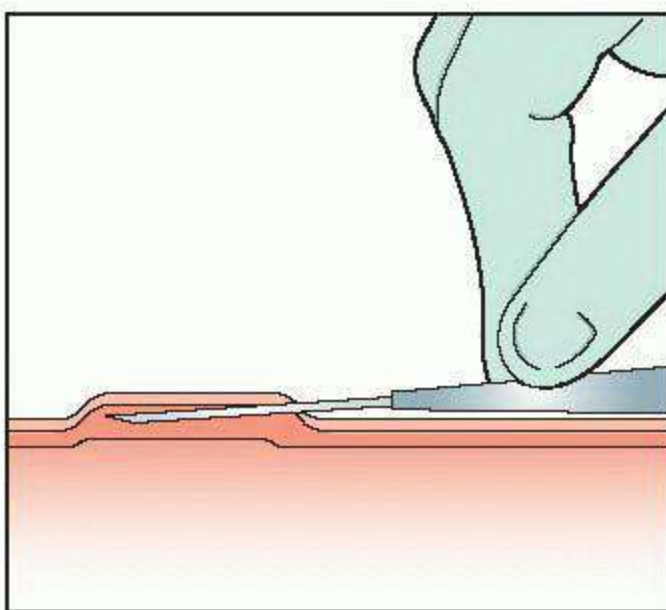
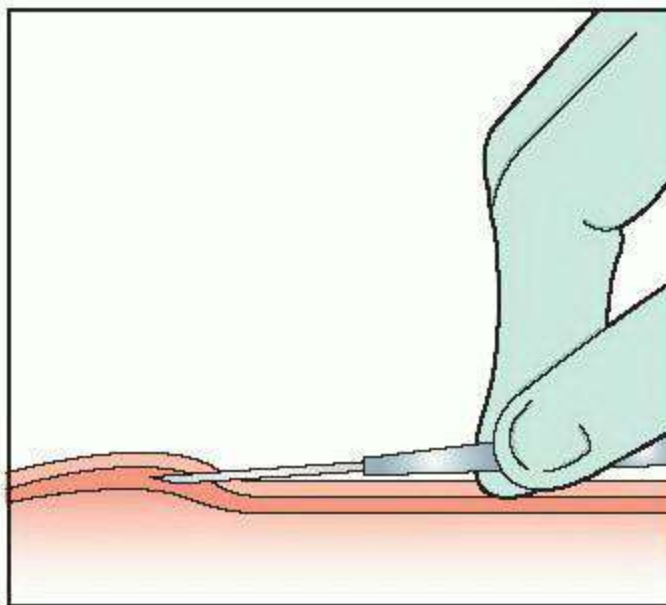
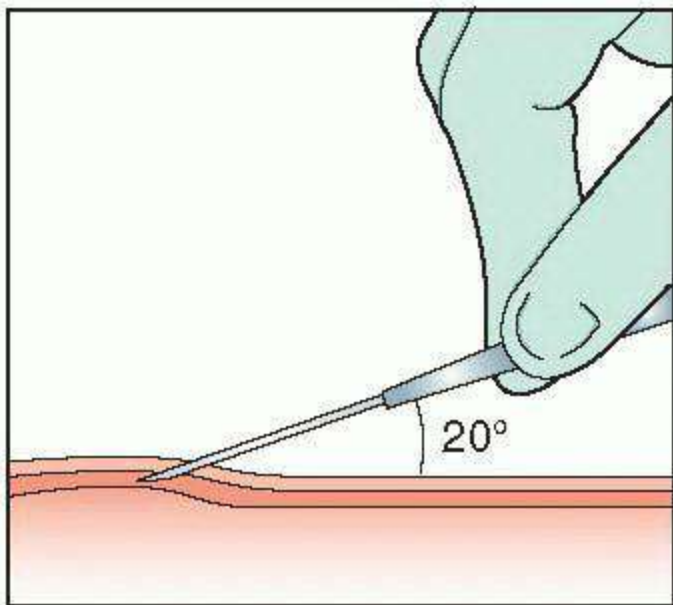
Posición de la paciente

Se coloca a la paciente en decúbito supino con el brazo totalmente extendido. Se flexiona el codo en un ángulo de 90° y se gira el brazo hacia fuera, lo que permite exponer completamente el punto de inserción en el pliegue que queda entre el bíceps y el tríceps, en la cara interna del antebrazo. Hay que colocar un apoyo adecuado debajo del brazo para garantizar la comodidad de la paciente. Para reducir al mínimo el riesgo de infección, debe mantenerse una técnica aséptica durante todo el procedimiento. Se identifica un punto de inserción a una distancia de, aproximadamente, 3-4 dedos de ancho (6-8 cm) por encima y lateralmente con respecto al epicóndilo interno del húmero. Se coloca una talla estéril debajo del brazo y se limpia el punto de inserción con un antiséptico como por ejemplo povidona yodada.

Anestesia

La anestesia local para la incisión se administra creando un habón anestésico de cloroprocaina o lidocaína al 1 % con una aguja de calibre 25 e inyectando 1-2 ml por debajo de la piel a lo largo del trayecto de la aguja de inserción del implante.

Se mirará detenidamente la punta de la aguja para **comprobar la presencia de Implanon**. Si el implante (una varilla blanca) no se ve, se girará el aplicador hacia abajo y se darán unos golpecitos suaves sobre una superficie con el capuchón colocado hasta que se visualice Implanon; a continuación, se darán unos golpecitos con la base del aplicador con la aguja apuntando hacia arriba hasta que el implante ya no se vea. Hay que mantener el aplicador estéril.



Herramientas de imágenes

Incisión y colocación

La aguja y su obturador pueden empujarse directamente a través de la piel con un ángulo no mayor de 20° sin practicar una incisión. La aguja se va introduciendo lo más superficialmente posible por debajo de la piel, manteniendo el trócar en un ángulo ligeramente ascendente. Para reducir al mínimo la posibilidad de introducir el implante a demasiada profundidad, se levantará la piel con la punta de la aguja. Si aparecen hoyuelos en la piel, significa que la aguja está demasiado superficial. Se retirará la aguja y se orientará de nuevo. Se introducirá totalmente la aguja mientras se aplica tracción contraria sobre la piel en el punto de inserción.

Una vez que la aguja se ha introducido totalmente, se rompe el precinto del aplicador apretando el soporte del obturador. Se girará el obturador 90° en cualquier dirección respecto a la cánula y se fijará con una mano. Con la otra mano, se retira lentamente la aguja del brazo, dejando el implante debajo de la piel.

Inmediatamente después de la inserción, se palpará el implante para comprobar que se ha introducido correctamente (hay que poder palpar ambos extremos). Se buscará la punta ranurada del obturador, que está visible dentro de la aguja. Si el implante no puede palparse y no está dentro de la aguja, debe localizarse antes de poder garantizar la anticoncepción. Si no se tiene la seguridad de que el implante se ha colocado correctamente, debe utilizarse otro método anticonceptivo. La ecografía es la forma más fácil de identificar Implanon, que no es radioopaco. Si fuera necesario, la RM puede localizar el implante¹⁰².

Tras la inserción, se enseñará a la paciente a palpar el implante. Se aplicará un vendaje compresivo o un esparadrapo sobre el punto de inserción, y se rellenará la etiqueta para la historia clínica de la paciente y la «Ficha», que debe entregarse a la paciente.

La mayoría de las mujeres siente poco dolor durante la inserción⁹⁸, pero en caso de que aparezca, puede aliviarse con ácido acetilsalicílico, paracetamol o un antiinflamatorio no esteroideo (AINE). La infección o expulsión de los implantes es poco frecuente (menos del 1 % con el sistema Norplant) y suele producirse cuando un implante presiona la herida¹⁰⁶.

La molestia comunicada con mayor frecuencia es una sensación urente durante la inyección del anestésico local. Este efecto puede eliminarse en la mayoría de las pacientes mediante la adición de 1 mEq de bicarbonato sódico por cada 10 ml de anestésico (lo que acorta su tiempo de conservación a 24 h)¹⁰⁷. Tras el inicio del efecto anestésico al cabo de 2 min a 3 min, la mayoría de las mujeres tan sólo nota una sensación de presión.

Complicaciones de la inserción

Las posibles complicaciones son: infección, formación de hematomas, irritación o exantema local sobre los implantes, expulsión del implante y reacciones alérgicas a los adhesivos del apósito. Con el tiempo, Implanon puede migrar a corta distancia (menos de 2 cm)¹⁰⁸. La incidencia de complicaciones se reduce al mínimo con la capacitación y la experiencia del médico, y el uso de una técnica aséptica estricta. ***Los embarazos tras la inserción del implante en Australia y Holanda se debieron frecuentemente a un fallo en la inserción del implante (se cayó antes de su inserción). El médico tiene que asegurarse de que el implante se visualiza en el trocar antes de la inserción y que, después de ésta, puede palparse por debajo de la piel.***

Infección

La tasa de infección varía entre los médicos y los países. El riesgo global de infección tras la inserción de Norplant es del 0,8 %¹⁰⁶. Las infecciones suelen producirse durante la semana siguiente a la inserción, pero pueden aparecer hasta 4-5 meses después. Las infecciones pueden tratarse mediante la extracción del implante o mediante la administración de antibióticos orales sin extraer el implante. Un tercio de las infecciones en el punto de inserción tratadas con antibióticos son resistentes al tratamiento y exigen la extracción del implante¹⁰⁶. No se han documentado casos de infecciones que hayan causado lesiones graves. En raras ocasiones, aparece una flebitis superficial. Si desaparece al cabo de 1 a 2 semanas con calor y elevación del brazo, no es necesario extraer los implantes.

Expulsión

La expulsión de uno o más implantes se produce en el 0,4 % de las mujeres que usan Norplant, normalmente durante los primeros meses¹⁰⁶. La mayoría de las expulsiones se asocian a una infección coincidente en el punto de inserción. Otra causa de expulsión es el hecho de no haber introducido los implantes a una distancia suficiente de la incisión, lo que hace que el extremo distal del implante presione la incisión.

Reacciones locales

Aunque no es frecuente, pueden formarse hematomas. El uso de un apósito compresivo durante 72 h evitará que aumenten de tamaño. La aplicación de una bolsa de hielo durante 30 min inmediatamente después de la inserción también ayuda. En el 4,7 % de las mujeres que usan Norplant se produce irritación, exantema, prurito y dolor locales, normalmente durante el primer mes de uso¹⁰⁶. Las alergias al esparadrapo o a los guantes de látex explican algunas de las reacciones¹⁰⁹. Estos problemas se resuelven espontáneamente, pero el prurito puede aliviarse mediante corticosteroides tópicos.

Técnicas de extracción

Aunque la extracción del implante es un procedimiento ambulatorio que sólo requiere una pequeña cantidad de anestesia local y algunos instrumentos sencillos, es necesario tener formación y experiencia¹⁰⁷.

Practicar con un modelo de brazo después de ver un vídeo formativo hace que las primeras extracciones sean más rápidas y menos incómodas tanto para el médico como para la paciente. Puede solicitarse un estuche de extracción gratuito, que contiene un modelo de brazo, un manual y un CD que muestra la técnica. En cuanto a la inserción, la paciente tiene que leer y firmar un documento de consentimiento informado que se archivará en su historia clínica. Recomendamos que se entregue una copia a la paciente.

La colocación correcta del implante en el momento de la inserción es el factor que más influye en la facilidad de extracción. Si los implantes Norplant se han introducido con los extremos distales (los que están alejados de la axila) muy separados, o si los implantes están cruzados o tocándose, o a demasiada profundidad, es necesaria una incisión mayor y más tiempo. La extracción es más fácil cuando los implantes están justo debajo de la piel con los extremos distales cerca unos de otros formando un abanico. Las vainas fibrosas

que se forman alrededor de los implantes también pueden dificultar la extracción, especialmente si son densas. Los sistemas de uno y dos implantes pueden extraerse más rápidamente y con menos dolor que las seis cápsulas de Norplant¹⁰³.

La mayoría de las extracciones son indoloras (el 80 % de las pacientes describió el dolor como «ausente» o «leve») y no se necesita analgesia sistémica¹¹⁰. El tiempo necesario para la extracción de las seis cápsulas oscila entre 5 min y 40 min, con una media de 20 min. Para la varilla única (Implanon), la media de tiempo es de unos 4 min¹⁰⁵. La causa más frecuente de molestias durante el procedimiento es la inyección del anestésico local. Las pacientes pueden sentir una presión o un tirón debido a la manipulación de las vainas fibrosas y los implantes, pero estas sensaciones no son intensas si el médico espera unos minutos tras la inyección del anestésico local. Las vainas que se forman alrededor de Implanon son menos densas que las que se forman con las cápsulas de Norplant.

extracción con instrumentos

Este método de extracción es el que se describe en el prospecto de Norplant y se ha utilizado en todo el mundo durante 15 años. La técnica requiere tres tallas estériles pequeñas (una fenestrada), guantes estériles, solución antiséptica como povidona yodada, una aguja de calibre 25 de 1,25 cm con una jeringa de 3 ml, anestésico local (lidocaína al 1 % con epinefrina 1:100 000, amortiguada con 1 mEq de bicarbonato sódico por cada 10 ml de lidocaína), una pinza mosquito curva y una recta, esponjas de gasa estéril de 4 × 4 y un bisturí con una hoja del n.º 11. Este método es más adecuado para la extracción del sistema Norplant de seis cápsulas que para una o dos varillas, que normalmente pueden extraerse sólo con los dedos¹⁰³.

Se coloca a la paciente en decúbito supino con el brazo flexionado y en rotación externa, igual que para la inserción. Un libro grueso colocado debajo del brazo de la paciente puede hacer que esté más cómoda y ofrecer un mejor campo quirúrgico. Se coloca una toalla estéril debajo del brazo. La mejor forma de ver los implantes es estirando la piel por encima y por debajo de los implantes. Hay que palpar los seis implantes antes de empezar; si no puede palpase algún trozo de todos los implantes, quizá sea mejor realizar una ecografía o una radiografía (v. a continuación) de los que no pueden palpase antes de la extracción porque, una vez extraídos, los implantes palpables dejan de ser referencias anatómicas.

Con la solución antiséptica, se limpia la piel para preparar una zona amplia por encima y por debajo de los implantes a fin de que la incisión no se contamine durante las manipulaciones para extraer los implantes. Se raspará la piel que recubre los implantes (puede emplearse una torunda de algodón estéril) para eliminar la solución antiséptica y dejar secar el brazo. Esto hará que los implantes dejen una marca que ayuda a encontrarlos para su extracción. Se cubrirá el brazo con una talla fenestrada y se utilizará una tercera talla para crear un campo estéril para los instrumentos en una mesa o un carro de Mayo.

Con los guantes estériles puestos, se selecciona un punto de incisión apretando los extremos proximales de las cápsulas y palpando sus puntas distales con un dedo. La selección cuidadosa del punto de incisión es el paso más crucial para una fácil extracción. El mejor punto de incisión es justo en las puntas distales, a medio camino entre los implantes más lateral y más medial. Puede ser el mismo lugar que el punto de inserción, pero generalmente la incisión para la extracción se practica unos milímetros más arriba en el brazo para garantizar que quede lo más cerca posible de las puntas de todos los implantes.

Un anestésico local que contiene epinefrina 1:100 000 reduce la hemorragia y permite una mejor visualización de los implantes. La aguja de calibre 25 se utiliza para crear un habón de anestésico local de 1 cm justo debajo de las puntas de los implantes. Con unos 2 ml suele ser suficiente, aunque más adelante puede necesitarse más. La inyección de demasiado anestésico sobre los implantes puede impedir ver las puntas y dificultar más la extracción. Se practica una incisión de 3-5 mm con el bisturí del n.º 11 justo en el punto central del grupo de puntas de los implantes. Normalmente, no es necesaria una incisión mayor y puede provocar una hemorragia que puede impedir ver los implantes. El médico puede extraer los implantes sentado o de pie, pero si está sentado, un taburete con ruedas le permitirá cambiar de posición cuando sea necesario.

En primer lugar, se extrae el implante que está más superficial y más cerca de la incisión, empujándolo suavemente con los dedos hacia la incisión hasta que se ve la punta y puede agarrarse con una pinza mosquito curva. La vaina fibrosa que recubre el implante se diseca utilizando un dedo cubierto con una esponja de gasa abierta. Si la vaina es demasiado densa para la esponja, puede disecarse cuidadosamente con la pinza recta, la punta de una aguja o, en el caso de vainas realmente densas, con el bisturí, procurando no cortar el implante. Si se utiliza la punta de la hoja del bisturí para hacer una muesca en la vaina por encima del tapón de silastic grueso en la punta del implante, el implante en sí no se cortará, pero si se practica una incisión en la vaina a través de las finas paredes del implante, éste puede romperse y deberá extraerse en dos trozos. Si hay que practicar una incisión en la vaina con el bisturí, la incisión se practicará a lo largo, no a través, del implante.

En cuanto se ha abierto la vaina y la punta blanca del primer implante queda expuesta, se agarra con una pinza recta. La pinza curva se suelta y se retira el implante suavemente. Este procedimiento se repite con el resto de implantes.

Si las puntas de los implantes no pueden conducirse hasta la incisión presionando con el dedo la piel que recubre los implantes, las mordazas de la pinza mosquito se introducen en la incisión y se abren justo por debajo de la piel para separar las capas de tejido. Se retira la pinza recta, y se introduce la pinza curva con las puntas apuntando hacia arriba, hacia la piel. La pinza se abre y el implante se conduce entre las mordazas con el dedo índice sobre la piel que recubre el implante. Esta presión hacia abajo sobre las puntas de la pinza suele ser la parte más dolorosa del procedimiento de extracción. Cuando el implante se empuja entre las mordazas de la pinza, ésta se fija en el primer o el segundo retén. Un exceso de presión sobre el implante puede fracturar la cápsula de silastic, lo que dificulta más la extracción. No hay que retirar el implante con la pinza curva. Si el implante no se ve, tras la aplicación de una ligera tracción, el mango de la pinza se gira 180° hasta que apunta en dirección contraria, hacia la cabeza de la paciente. Se quita una porción de la vaina con una esponja abierta o, si es necesario, con la punta del bisturí, mediante una incisión longitudinal, no a través del implante. A continuación, con la pinza recta se agarra la porción expuesta, se suelta la pinza curva y se extrae el implante con una ligera tracción. El procedimiento se repite hasta que se hayan extraído todos los implantes.

Tras la finalización del procedimiento, hay que contar los implantes para asegurarse de que se han extraído todos. Si se ha roto alguno, hay que alinear los trozos y compararlos con una cápsula intacta para confirmar que se ha extraído todo el implante. Con un esparadrapo se cierra la incisión mientras se pellizcan los bordes de piel para juntarlos. A continuación, se aplica un vendaje compresivo tal y como se hizo después de la inserción, y se retira al día siguiente. Las vainas fibrosas pueden permanecer durante meses y hacer pensar a la paciente que se quedaron dentro algunos implantes. Por ese motivo, es importante enseñar los implantes a la paciente al extraerlos.

Si la extracción de algunos de los implantes es difícil, dolorosa o prolongada, hay que interrumpir la intervención, y la paciente deberá regresar al cabo de unas semanas para terminar la extracción.

Los implantes que quedan serán más fáciles de extraer una vez que la hemorragia y la inflamación hayan disminuido. Puede practicarse una nueva incisión más cerca de los implantes que fueron difíciles de extraer la primera vez. Aunque queden algunos implantes dentro, la paciente tiene que empezar a utilizar inmediatamente otro método anticonceptivo.

extracción con los dedos

Los implantes pueden extraerse con menos dolor y hemorragia, y a través de una incisión más pequeña, si se evita el uso de instrumentos. El grado de traumatismo y equimosis en los tejidos circundantes disminuye, la cicatriz es menos visible y el riesgo de rotura de los implantes es menor. El inconveniente de este método es que puede no tener éxito con los implantes que se alinearon mal o se introdujeron a demasiada profundidad. Se trata de una técnica especialmente apropiada para los sistemas de una y dos varillas¹⁰³.

Tras la preparación de la paciente, se palpa la punta distal del implante. Si el implante no se encuentra, hay que posponer la extracción hasta que se haya localizado mediante ecografía o radiografía. Se inyecta en la dermis no más de 0,5 ml de lidocaína amortiguada con epinefrina justo por debajo de la punta del implante, creando un habón de aproximadamente 1 cm de diámetro. El exceso de anestésico dificulta la localización de la punta del implante debajo de la piel. Hay que aplicar un masaje en la zona de inyección para dispersar el anestésico. Se aplica presión con los dedos en el extremo proximal (axilar) del implante para que las puntas distales presionen la piel. Se practica una incisión longitudinal de 2-3 mm a través de la piel sobre la punta del implante, hasta que se nota la textura gomosa del implante contra la punta de la hoja del bisturí. Se incide la vaina fibrosa haciendo una muesca en la vaina con la punta de la hoja del bisturí contra la punta del implante. Para abrir completamente la vaina pueden ser necesarias varias pasadas a través de la punta con el bisturí sujeto en distintas direcciones.

Cuando se abra la vaina, aparecerá el extremo del implante. Presionando el otro extremo con los dedos, el implante puede empujarse a través de la incisión hasta que pueda agarrarse con la pinza mosquito o los dedos y retirarse. La incisión se cierra con esparadrapo y se cubre con una gasa estéril y un vendaje compresivo.

Para tener éxito con esta técnica de «eyección», es crucial sujetar el implante contra la incisión aplicando presión con los dedos. Si se libera la presión, el implante se deslizará y volverá a la posición determinada por la vaina fibrosa que lo rodea. Mientras se manipula el implante con los dedos de ambas manos, hay que sujetar el bisturí de tal forma que pueda utilizarse inmediatamente para incidir la vaina sin soltar el implante. Lo mejor es sostener el bisturí en una mano con el pulgar y el índice mientras se manipula el implante, sujetando el implante con el resto de los dedos de ambas manos.

Si el implante no se desplaza hacia la incisión con la presión de los dedos, puede agarrarse con una pinza hemostática o de vasectomía, pero normalmente la incisión tendrá que alargarse de 2 mm a 3 mm para que la pinza pueda entrar. A continuación, el procedimiento que se sigue es el mismo que se ha descrito anteriormente para la extracción con instrumentos. Puede que haya que inyectar más anestésico local, pero no más de 1 ml, en el momento en que se agarre el implante con la pinza.

extracciones difíciles

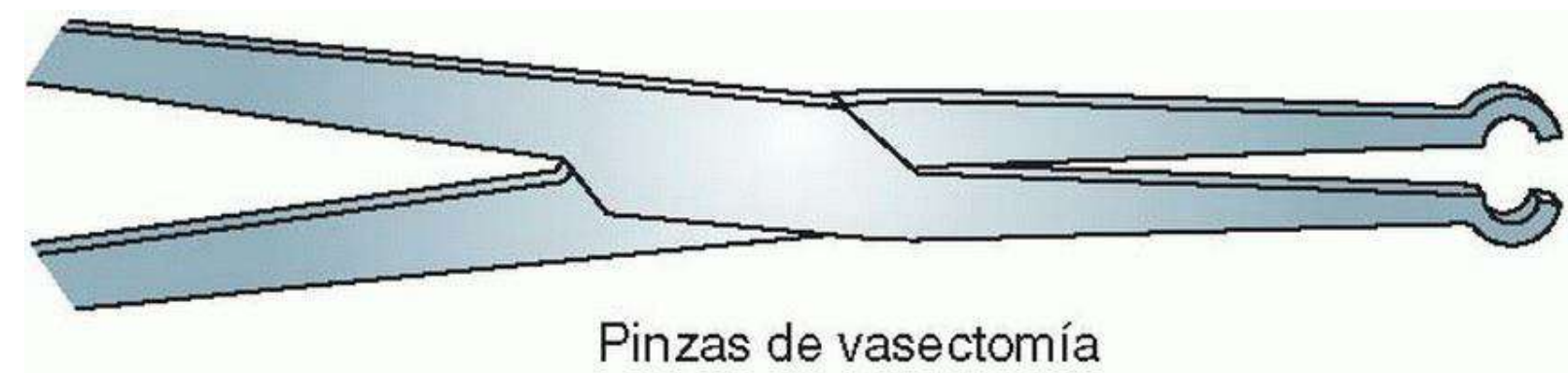
La incidencia de extracciones difíciles en el amplio estudio de farmacovigilancia de Norplant fue de 10,1 por cada 1 000 extracciones⁹². La extracción es más difícil si los implantes se rompen al intentar extraerlos. En cuanto un implante queda dañado, puede fracturarse repetidamente al intentar agarrarlo de nuevo con las pinzas. Para reducir este riesgo, hay que agarrar los implantes por los extremos siempre que sea posible y aplicar la menor tracción posible para exponerlos y extraerlos. Si se necesita el bisturí para abrir la vaina fibrosa que rodea el implante, hay que tener cuidado para evitar cortar la cápsula. Si no se ha podido agarrar el extremo del implante, para abrir la vaina fibrosa, se practicará una incisión a lo largo de la longitud del implante; se cortará longitudinalmente, no a través del implante. En raras ocasiones, la extracción de implantes cortados o rotos exigirá una incisión adicional en el extremo proximal del implante para poder extraer la pieza que queda dentro. Todavía es más inusual no poder palpar un implante debajo de la piel ni encontrarse a través de una incisión. El método más fácil para localizar estos implantes «perdidos» es mediante ultrasonidos focalizados cortos de alta frecuencia (7-10 MHz) justo antes del procedimiento de extracción para ayudar a colocar la incisión directamente sobre el implante¹¹¹. Se utilizará una orientación transversal para identificar la sombra (el implante en sí es más difícil de visualizar), medir la profundidad y dibujar unas líneas en la superficie de la piel que representen la ubicación utilizando una grapa metálica como marcador.

Cuando un implante no puede palpase, es necesario recurrir a técnicas de imagen para localizarlo. Tres técnicas son particularmente útiles: la mamografía, la ecografía y la radioscopia con sustracción digital. La mamografía de compresión es mejor que la radiografía simple clásica. La ecografía exige la aplicación de un transductor de matriz lineal (preferentemente de 7 MHz) en el antebrazo con el eje longitudinal perpendicular al eje longitudinal del húmero. El transductor se desplaza lentamente hasta que se visualiza el sombreado acústico característico del implante. Para medir la profundidad de cada cápsula, el transductor se va reorientando a lo largo del eje del implante a fin de identificar la longitud y ambos extremos. La profundidad se determina mediante un calibrador electrónico. La guía ecográfica en tiempo real puede ser útil durante el procedimiento de extracción. La radioscopia con sustracción digital se basa en imágenes residuales generadas por el movimiento durante la adquisición. Puesto que la ecografía es una técnica a la que puede accederse fácilmente, y que puede utilizarse durante la extracción, es la técnica de elección.

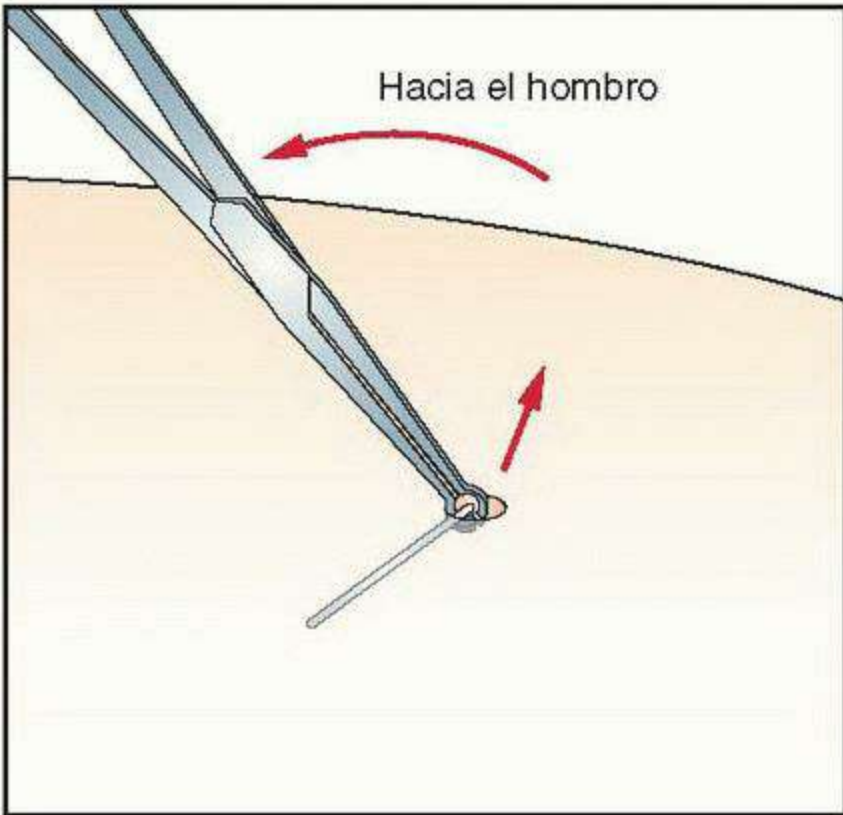
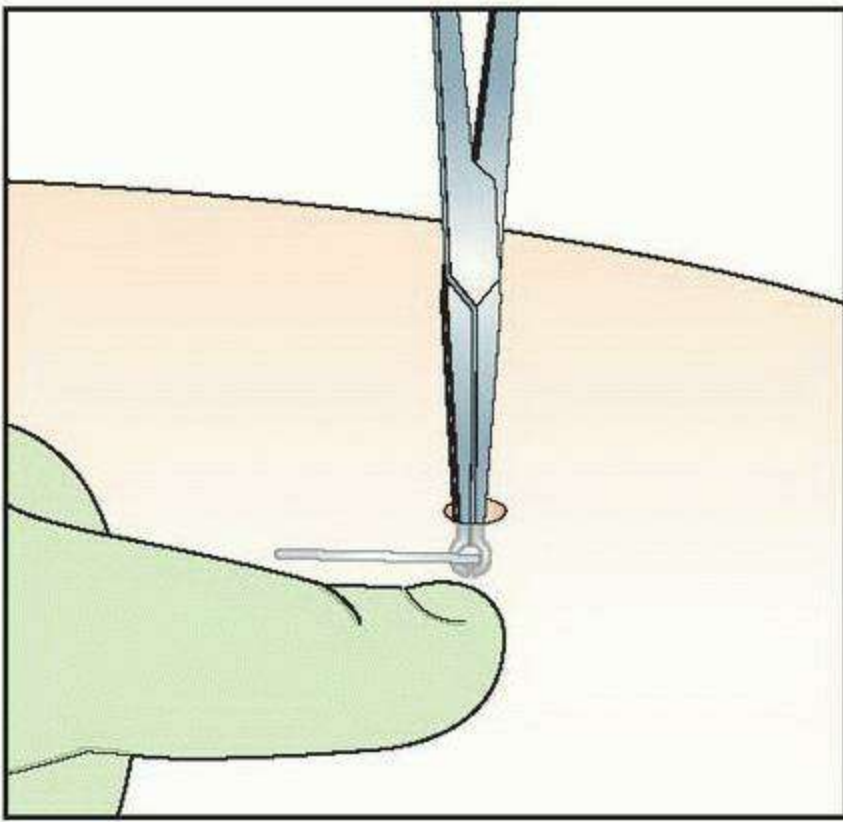
Otra técnica instrumental emplea una pinza de vasectomía modificada, y es muy útil para extraer los implantes Norplant que se han colocado a demasiada profundidad o de forma asimétrica. Esta técnica exige una incisión mayor en el centro del campo de los implantes. La pinza de vasectomía se introduce por debajo de la piel hacia la porción central de los implantes. Primero se agarran los implantes que están en el centro (en la parte media de cada implante), se empujan hasta la incisión y se liberan de la vaina fibrosa como en la técnica clásica. A continuación, se extrae el implante, doblándolo por el centro en forma de «U». Los implantes más alejados de la incisión son los últimos que se extraen empujando la pinza por debajo de la piel¹¹².

Este método nos ha resultado especialmente útil para las cápsulas únicas colocadas a gran profundidad que de otro modo son difíciles de extraer. La incisión se practica justo por encima de la porción central del implante según se ha determinado en la ecografía o la radiografía de compresión. Se introduce la hoja del bisturí (o una aguja de calibre 25) hasta la profundidad del implante según se ha determinado en los estudios de imagen para encontrar la cápsula. La pinza de vasectomía se introduce a lo largo del mismo trayecto hasta que la cápsula puede agarrarse y elevarse hasta la incisión, liberarse de su vaina fibrosa y extraerse.

Los médicos con experiencia coinciden en que aproximadamente la mitad de las extracciones difíciles se deben a una colocación incorrecta de los implantes^{39,113}. Con los sistemas de uno y dos implantes, las extracciones son más fáciles, pero el auténtico secreto de la extracción sin problemas sigue siendo una inserción cuidadosa.



Herramientas de imágenes



Herramientas de imágenes

Reinserción

Puede introducirse inmediatamente un implante nuevo a través de la misma incisión que se ha utilizado para extraer el implante antiguo, o bien puede colocarse un implante nuevo en el otro brazo.

Motivos de interrupción

Aunque los implantes son métodos a largo plazo (2-7 años), únicamente alrededor del 30 % de las mujeres sigue con Norplant durante 5 años (aunque en algunas culturas los índices de mantenimiento durante 5 años llegan a ser del 65-70 %). La tasa de interrupciones es del

10 % al 15 % anual, prácticamente equivalente a la de la anticoncepción intrauterina, pero inferior a la de la anticoncepción de barrera u oral^{15,55,98,114}. Los efectos secundarios molestos, tales como las alteraciones menstruales, la cefalea o las variaciones de peso, son los principales motivos para dejar de utilizar los implantes^{4,89,115,116}. Las alteraciones menstruales constituyen la causa más frecuente de retirada de implantes durante el primer año de uso. Una preocupación no expresada por muchas pacientes y sus parejas es el hecho de que la irregularidad de la hemorragia interfiere en las relaciones sexuales. Las mujeres que no toleran estos síntomas solicitan la retirada en los primeros 2 años de utilización, en tanto que las mujeres que desean otro embarazo, el motivo personal más habitual de interrupción, tienen más probabilidades de finalizar la utilización en el tercer o cuarto año. Se ha observado una tasa inferior de cefaleas con Implanon que con Norplant¹².

Aceptación de los implantes anticonceptivos por las usuarias

En general, las encuestas mediante entrevista realizadas por todo el mundo han indicado que las mujeres perciben que los métodos de liberación mantenida son métodos anticonceptivos sumamente aceptables^{99,116-119}. La característica más popular de los implantes es la facilidad de empleo. En torno al 20 % de las pacientes estadounidenses refiere que los amigos y familiares perciben la presencia de los implantes. Es posible que este problema sea mayor en climas más cálidos, en los que se usan menos prendas y más livianas. Sólo el 25 % de las mujeres que comunicaron que se notaban los implantes se mostró molesta por esta atención⁴.

En Estados Unidos, las principales motivaciones para utilizar implantes han sido los problemas con métodos anticonceptivos previos y la facilidad de uso de los implantes. Aunque el miedo al dolor durante la colocación del implante es una causa importante de ansiedad en muchas mujeres, el dolor real que experimentan no se corresponde con las expectativas. El grado de satisfacción ha sido elevado en usuarias automotivadas y bien informadas¹²⁰. Las adolescentes representan un ejemplo de éxito bien documentado. En ellas, los índices de embarazo al cabo de 1 año son mucho menores, y los de continuación son mucho mayores que con los anticonceptivos orales^{41,121-124}. Sin embargo, la interrupción del método durante la adolescencia debido a efectos secundarios (en especial, hemorragia irregular y aumento de peso) es más frecuente con Norplant⁴³. La tasa inferior de hemorragia irregular con Implanon contribuye a una mayor aceptabilidad por las pacientes, si bien la hemorragia irregular sigue siendo el principal motivo de interrupción^{13,33,116}.

Asesoramiento de las mujeres

La información clara sobre los factores negativos, como la hemorragia irregular, evitará sorpresas y decepciones, y animará a las mujeres a seguir usando los implantes durante el tiempo suficiente para disfrutar de los atributos positivos, entre ellos la comodidad, la seguridad y la eficacia. La explicación abierta de los efectos secundarios tendrá como consecuencia el conocimiento público y mediático de los inconvenientes y las ventajas de estos métodos. El hecho de ayudar a las mujeres a decidir si son buenas candidatas para utilizar implantes antes de que inviertan demasiado tiempo y dinero en la anticoncepción de acción prolongada es un objetivo muy importante de un buen asesoramiento.

Algunas preguntas frecuentes de las pacientes con respecto a los implantes anticonceptivos son:

- ¿Es eficaz?
- ¿Cómo se colocan y retiran, cuánto duran estas intervenciones, son dolorosas y dejan cicatrices?
- ¿Se verán los implantes bajo la piel?
- ¿Serán los implantes incómodos o limitarán el movimiento del brazo?
- ¿Se moverán los implantes en el organismo?
- ¿Se dañarán los implantes si se tocan o reciben golpes?
- ¿Modificará este anticonceptivo el impulso y el placer sexual?
- ¿Qué efectos secundarios tienen a corto y largo plazo?
- ¿Provocan efectos sobre la fecundidad futura?
- ¿Qué aspecto tienen los implantes y qué sensaciones producen?
- ¿Qué sucede si se produce un embarazo durante su uso?

- ¿Cuánto tarda el método en ser eficaz después de su inserción?
- ¿Puede decir la pareja si se está utilizando este método?

Volver al principio

Otros sistemas de varilla única

Uniplant (también Surplant) es un implante anticonceptivo único, que contiene 55 mg de acetato de norgestrel en una cápsula de silicona de 4 cm con una velocidad de liberación de 100 µg/día. Proporciona un efecto de anticoncepción durante 1 año¹²⁵⁻¹²⁷. Hay un implante de silicona único que contiene norgestrel (Nestorone) y que resulta eficaz durante 2 años; existe otra versión (Elcometrine) que dura 6 meses².

Volver al principio

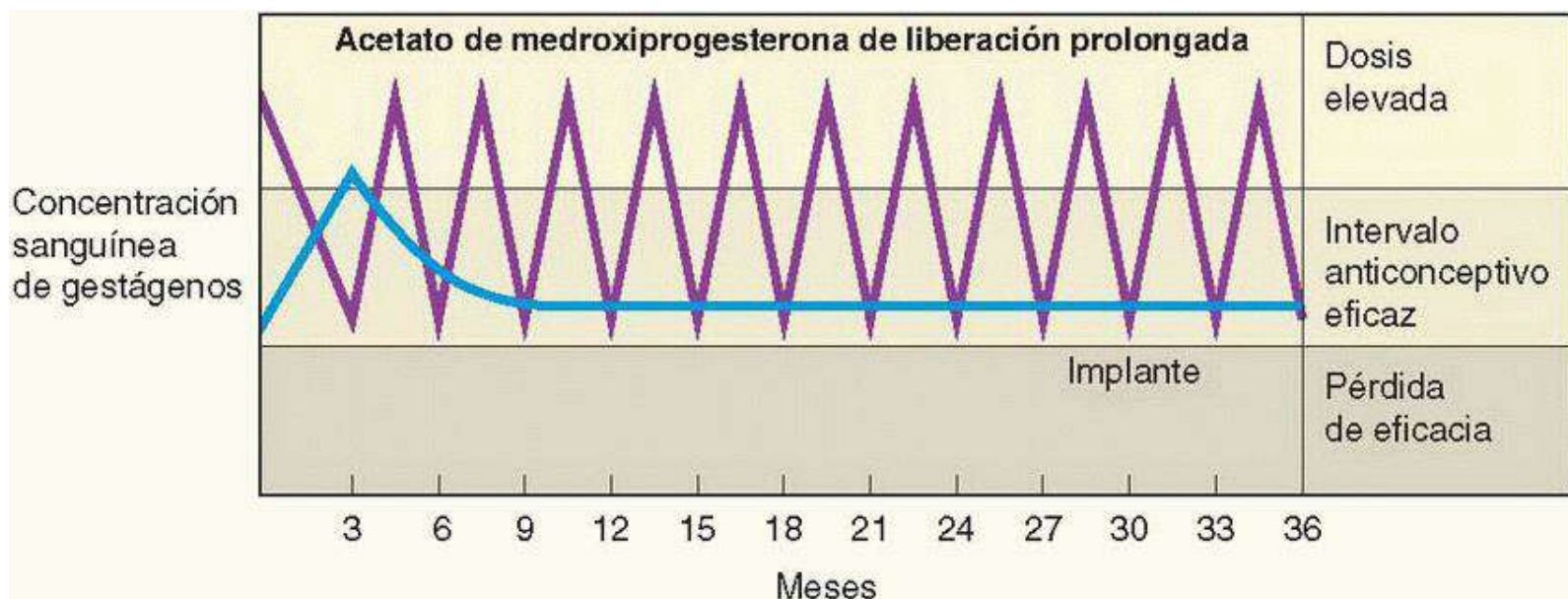
Anticonceptivos inyectables

El acetato de medroxiprogesterona de liberación prolongada es el más estudiado de los anticonceptivos que contienen exclusivamente progestágenos. Aunque su autorización con fines anticonceptivos en Estados Unidos es reciente (1992), en algunos países lleva comercializado desde mediados de la década de 1960. Gran parte de nuestros conocimientos sobre la seguridad, eficacia y aceptabilidad de la anticoncepción hormonal de acción prolongada proceden de Indonesia, Sri Lanka, Tailandia y México donde el acetato de medroxiprogesterona de liberación prolongada se ha utilizado y estudiado durante décadas. La demora prolongada de su autorización como anticonceptivo en Estados Unidos se basó en consideraciones políticas y económicas, no científicas¹²⁸.

El acetato de medroxiprogesterona de liberación prolongada se formula en forma de microcristales suspendidos en una solución acuosa. La dosis correcta con fines anticonceptivos es de 150 mg por vía intramuscular (glútea o deltoidea) cada 3 meses. En un estudio comparativo se determinó que la dosis de 100 mg es significativamente menos eficaz¹²⁹. La concentración anticonceptiva se mantiene durante al menos 14 semanas, lo que ofrece un margen de seguridad para uno de los anticonceptivos disponibles más eficaces, con alrededor de un embarazo por cada 100 mujeres después de 5 años de utilización constante^{129,130}.

Una formulación más reciente permite la autoadministración en el muslo o el abdomen de una dosis subcutánea de 104 mg cada 3 meses¹³¹⁻¹³³. Las jeringas precargadas contienen 0,65 ml de una suspensión acuosa de acetato de medroxiprogesterona.

El acetato de medroxiprogesterona de absorción lenta no es un sistema de «liberación mantenida» se basa en unas concentraciones máximas más altas de progestágenos para inhibir la ovulación y espesar el moco cervicouterino. La diferencia entre las concentraciones séricas de progestágenos en un sistema de liberación mantenida como Implanon y un sistema de absorción lenta como el acetato de medroxiprogesterona de absorción lenta se ilustra en el diagrama.



Herramientas de imágenes

Otros anticonceptivos inyectables muy utilizados son el enantato de noretisterona, 200 mg cada 2 meses, y Lunelle (25 mg de acetato de medroxiprogesterona y 5 mg de cipionato de estradiol) y Mesigyna (50 mg de enantato de noretisterona y 5 mg de valerato de estradiol), que se inyectan una vez al mes.

Mecanismo de acción

El mecanismo de acción del acetato de medroxiprogesterona es diferente del de otros métodos exclusivamente con progestágenos en dosis más bajas porque, además del espesamiento del moco cervical y la alteración del endometrio, la concentración circulante del progestágeno es suficientemente elevada para bloquear con eficacia la oleada de LH y, por consiguiente, no se produce la ovulación¹³⁴. La FSH no se inhibe, como con los anticonceptivos orales en combinación; por consiguiente, el crecimiento folicular se mantiene lo suficiente para originar concentraciones de estrógenos equiparables a las observadas en la fase folicular inicial de un ciclo menstrual normal¹³⁵. No aparecen síntomas de carencia de estrógenos, como atrofia vaginal o disminución del tamaño mamario.

Se ha comunicado que los embarazos accidentales que se producen en el momento de la inyección inicial de acetato de medroxiprogesterona conllevan una mayor mortalidad neonatal, debido probablemente a un mayor riesgo de restricción del crecimiento intrauterino^{136,137}. Por lo tanto, la determinación del momento de la primera inyección es muy importante. A fin de garantizar una anticoncepción eficaz, la primera inyección debe aplicarse durante los primeros 5 días del ciclo menstrual (antes de que aparezca un folículo dominante) o es necesario un método complementario durante una semana^{131,138-140}. Con el acetato de medroxiprogesterona de liberación prolongada puede utilizarse el protocolo de inicio inmediato el mismo día asegurándose de que se descarta un embarazo y se proporciona un método de apoyo durante 7 días¹⁴¹. El inicio el mismo día con acetato de medroxiprogesterona de liberación prolongada da lugar a unas mejores tasas de mantenimiento con menos embarazos no deseados¹⁴².

La duración de la acción puede acortarse si no se presta atención a la administración adecuada. La inyección intramuscular debe aplicarse profundamente por la técnica del trayecto en Z sin masaje. Es prudente evitar las localizaciones con riesgo de masaje por las actividades cotidianas.

Cuando se administra correctamente, hay un período de gracia efectivo de 2 semanas que permite la administración de reinyecciones tardías; un estudio realizado en mujeres que llegaron tarde a las reinyecciones concluyó que incluso una reinyección administrada con 4 semanas de retraso proporcionaba una protección equivalente frente al embarazo¹⁴³. Las mujeres que llegan más de 4 semanas tarde a las reinyecciones deben hacerse la prueba del embarazo, recibir una reinyección si la prueba es negativa y se les debe aconsejar que utilicen un método anticonceptivo de apoyo durante 7 días.

Eficacia

La eficacia de este método (tanto en la formulación intramuscular como subcutánea) es algo mejor que la de la esterilización y mejor que la de todos los demás métodos temporales^{46,131-133,144,145}. En una comparación de los métodos intramuscular y subcutáneo, las concentraciones sanguíneas de acetato de medroxiprogesterona son aproximadamente un 30 % más bajas con la administración subcutánea de la dosis menor, pero la eficacia no se ve afectada¹³¹. Puesto que las concentraciones séricas son relativamente elevadas, la eficacia no se ve influida por el peso (lo que convierte a este método en una buena opción para las mujeres con sobrepeso) ni por el uso de fármacos que estimulan las enzimas hepáticas^{131,132}.

Indicaciones

1. Deseo de espaciamiento entre nacimientos de 1 año como mínimo.
2. Anticoncepción de acción prolongada sumamente eficaz sin relación con el coito.
3. Deseo de un método privado e independiente del coito.
4. Necesidad de anticoncepción sin estrógenos.
5. Lactancia natural.
6. Drepanocitosis.

7. Trastorno convulsivo.

Contraindicaciones absolutas

1. Embarazo.
2. Hemorragia genital sin causa aparente.
3. Trastornos de la coagulación graves.
4. Adenoma hepático inducido por esteroides sexuales previo.

Contraindicaciones relativas

1. Hepatopatía.
2. Enfermedad cardiovascular grave.
3. Deseo de recuperación rápida de la fecundidad.
4. Dificultades con las inyecciones.
5. Depresión grave.

Ventajas

Al igual que las formas de anticoncepción de liberación mantenida, el acetato de medroxiprogesterona no se asocia a problemas de cumplimiento y no se relaciona con el episodio coital. Las tasas de continuación son mejores y las de embarazos repetidos se reducen en comparación con el uso de anticonceptivos orales en adolescentes; sin embargo, las tasas de continuación y embarazos repetidos son semejantes cuando las adolescentes comienzan estos métodos en el período puerperal inmediato^{146,147}. El acetato de medroxiprogesterona resulta útil en las mujeres que presentan una capacidad limitada de recordar los requisitos anticonceptivos. Debe plantearse en las mujeres que llevan vidas desorganizadas o padecen retraso mental.

La ausencia de los efectos secundarios de los estrógenos permite considerar la utilización de acetato de medroxiprogesterona de liberación prolongada en las pacientes con cardiopatías congénitas, anemia drepanocítica, pacientes con antecedentes de tromboembolia y mujeres de más de 30 años fumadoras o con otros factores de riesgo como hipertensión arterial o diabetes mellitus. La seguridad absoluta con respecto a la trombosis es principalmente teórica; no se ha confirmado en un estudio controlado. Sin embargo, en una evaluación epidemiológica de mujeres que usaban acetato de medroxiprogesterona no se observó un mayor riesgo de trombosis, y en un estudio de casos y controles de la Organización Mundial de la Salud no pudieron detectarse pruebas de un mayor riesgo de ictus, infarto de miocardio o tromboembolia venosa^{130,148}.

En 2 estudios de casos y controles, uno en el que se utilizaron los datos del WHO Collaborative Study y otro en el que se emplearon los datos de la base de datos de investigación en la práctica general del Reino Unido, se evaluó el riesgo de trombosis venosa idiopática en usuarias exclusivas de progestágenos con fines terapéuticos, no anticonceptivos, y se llegó a la conclusión de que los progestágenos terapéuticos aislados pueden conllevar un mayor riesgo de tromboembolia venosa^{149,150}. Estas conclusiones epidemiológicas se basaron en cifras de pacientes extremadamente pequeñas (sólo 3 casos en un estudio y 5 en el otro) con intervalos de confianza muy amplios. Las pacientes que reciben únicamente progestágenos por motivos terapéuticos son probablemente de mayor edad y tienen más posibilidades de presentar antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular. Además, existe un problema de prescripción preferente en el sentido que es más probable que los médicos aconsejen el uso exclusivo de progestágenos en las mujeres que perciben con un mayor riesgo de tromboembolia venosa. Por tanto, es probable que los grupos de casos representaran un grupo de mayor riesgo que los grupos de control en estos estudios. Por estos motivos, no creemos que los progestágenos conlleven un mayor riesgo de tromboembolia venosa.

Existe una ventaja importante en las pacientes con drepanocitosis porque las pruebas indican una inhibición de la falciformación *in vivo* con mejoría hematológica durante el tratamiento¹⁵¹. Se reducen tanto la frecuencia como la intensidad de las crisis falciformes dolorosas¹⁵².

Otra ventaja es la observación de que el acetato de medroxiprogesterona de liberación prolongada aumenta la cantidad de leche en las madres lactantes, un contraste directo con el efecto observado con la anticoncepción oral con estrógenos-progesterona. La

concentración del fármaco en la leche materna es insignificante y no se han observado efectos del mismo sobre el crecimiento y desarrollo de los lactantes¹⁵³⁻¹⁵⁵. En un estudio cuidadoso de lactantes varones alimentados con lactancia natural por mujeres tratadas con acetato de medroxiprogesterona, no pudieron detectarse metabolitos del acetato de medroxiprogesterona de liberación prolongada en la orina de los lactantes ni observarse alteraciones en las concentraciones de FSH, LH, testosterona y cortisol de los lactantes¹⁵⁶. Debido al ligero efecto positivo sobre la lactancia, el acetato de medroxiprogesterona puede administrarse inmediatamente después del parto. En un estudio en el que se investigó la repercusión del inicio precoz no se apreciaron efectos adversos sobre la lactancia natural¹⁵⁷. En mujeres latinoamericanas, con sobrepeso y lactantes, con diabetes gravídica previa, la minipíldora oral que contiene exclusivamente progestágenos se asoció a un riesgo tres veces mayor de diabetes mellitus no insulino dependiente¹⁵⁸. En una cohorte similar de mujeres de origen hispano, el acetato de medroxiprogesterona de liberación prolongada se asoció a un pequeño aumento de la diabetes mellitus posterior que no fue estadísticamente significativo, un riesgo que fue todavía menor y menos significativo cuando se ajustó con respecto a los pesos corporales más elevados y a una mayor prevalencia de antecedentes familiares de diabetes en las mujeres que usaban anticonceptivos inyectables¹⁵⁹. En comparación con el uso de anticonceptivos orales en las mujeres de origen Navajo, las usuarias de acetato de medroxiprogesterona de liberación prolongada tenían mayores probabilidades de engordar y presentar diabetes^{160,161}. ***Es posible que las mujeres con sobrepeso que ya tienen una considerable resistencia insulínica presenten diabetes franca debido al efecto añadido de los gestágenos en un medio hipoestrogénico (lactancia) o en un estado hipoestrogénico provocado (acetato de medroxiprogesterona de liberación prolongada). No obstante, es probable que la contribución independiente del exceso de peso corporal sea el factor más decisivo.***

El acetato de medroxiprogesterona de liberación prolongada es una opción anticonceptiva excelente para las mujeres que toman antiepilépticos, porque las altas concentraciones de progestágenos elevan el umbral convulsivo¹⁶². Puede conseguirse probablemente una mejora del control de las crisis epilépticas debido a las propiedades sedantes de los progestágenos¹⁶².

Las mujeres con tratamiento anticoagulante o que sufren trastornos hemorrágicos tienen predisposición a presentar una menstruación abundante y quistes ováricos hemorrágicos. La experiencia con el acetato de medroxiprogesterona de liberación prolongada en estas pacientes es escasa; no obstante, cabría esperar una reducción beneficiosa de la hemorragia y un menor riesgo de hemorragia ovárica, especialmente del cuerpo lúteo¹⁶³.

Otros efectos beneficiosos asociados al uso de acetato de medroxiprogesterona de liberación prolongada son un menor riesgo de cáncer endometrial, equiparable al observado con los anticonceptivos orales¹⁶⁴, y probablemente los mismos efectos beneficiosos relacionados con el efecto progestágeno de los anticonceptivos orales: reducción del flujo menstrual y la anemia, así como índices menores de enfermedad inflamatoria pélvica (EIP), endometriosis, leiomiomas uterinos¹⁶⁵ y embarazos ectópicos. La incapacidad para confirmar un menor riesgo de cáncer ovárico por parte de la Organización Mundial de la Salud refleja probablemente la baja potencia estadística del estudio y el elevado número de partos en las mujeres que usan acetato de medroxiprogesterona¹⁶⁶.

Al igual que la anticoncepción oral, el acetato de medroxiprogesterona de liberación prolongada puede reducir el riesgo de enfermedad inflamatoria pélvica; sin embargo, el único estudio se vio obstaculizado por el pequeño número de pacientes¹⁶⁷. La inhibición de la ovulación supone que se eliminan los embarazos ectópicos y los quistes ováricos son infrecuentes.

Cuanto mayores son las opciones con que cuentan las mujeres, más probabilidades tienen de encontrar un anticonceptivo que se adapte bien a ellas. Para algunas, las ventajas principales del acetato de medroxiprogesterona son la intimidad y la facilidad de empleo. No es necesario que nadie, salvo la usuaria, conozca todo lo relativo a la inyección, y el régimen trimestral puede ser fácil de mantener en las mujeres a las que no les molestan las inyecciones. En algunas sociedades, las inyecciones se respetan como eficaces, y el acetato de medroxiprogesterona es el anticonceptivo más popular a pesar de las alteraciones hemorrágicas y otros efectos secundarios.

RESUMEN — Ventajas:

1. Fácil de utilizar, sin necesidad de acción diaria o coital.
2. Seguro, sin efectos graves sobre la salud.
3. Muy eficaz, tan eficaz como la esterilización, la anticoncepción intrauterina y la anticoncepción con implantes.
4. Exento de problemas relacionados con los estrógenos.
5. Privado, uso no detectable.

6. Potenciación de la lactancia.

7. Efectos beneficiosos no anticonceptivos.

Problemas con el acetato de medroxiprogesterona de liberación prolongada

Los principales problemas que se observan con el acetato de medroxiprogesterona consisten en hemorragia menstrual irregular, dolor mamario con la palpación, aumento de peso y depresión^{129, 130}. Con diferencia, el problema más frecuente es la variación de la hemorragia menstrual. Hasta el 25 % de las pacientes interrumpen el tratamiento en el primer año debido a hemorragia irregular¹²¹. La hemorragia rara vez es intensa; en realidad, los valores de hemoglobina se elevan en las que utilizan acetato de medroxiprogesterona. La incidencia de hemorragia irregular es del 70 % en el primer año y del 10 % a partir de entonces. La hemorragia y la oligometrorragia disminuyen progresivamente con cada reinyección de forma que, después de 5 años, el 80 % de las usuarias presenta amenorrea (en comparación con el 10 % de las usuarias de Norplant)¹⁶⁸. Con el preparado subcutáneo, el patrón hemorrágico es parecido al del producto intramuscular; el 55 % de las pacientes presenta amenorrea al final del primer año de tratamiento y el 70 % al cabo de 2 años^{132,145,169}. La hemorragia irregular puede ser preocupante y molesta y, en muchas pacientes, inhibe la sexualidad; por consiguiente, la mayoría de las usuarias prefiere la amenorrea que aparece con la utilización prolongada.

En caso necesario, la metrorragia intermenstrual puede tratarse con estrógenos exógenos, 1,25 mg de estrógenos conjugados, o 2 mg de estradiol, administrados a diario durante 7 días. Un antiinflamatorio no esteroideo administrado durante una semana también resulta eficaz, y otra opción consiste en administrar un anticonceptivo oral durante 1-3 meses. La administración más precoz de la inyección de acetato de medroxiprogesterona de liberación prolongada (con más frecuencia) no modifica el patrón de hemorragia¹⁷⁰. La mayoría de las mujeres puede esperar la aparición de amenorrea sin tratamiento si saben qué esperar con el tiempo. El intento de regular la metrorragia intermenstrual con la exposición cíclica reiterada al estradiol ha resultado ineficaz¹⁷¹. La infección por clamidias de la cavidad endometrial *no* es una causa de la hemorragia irregular asociada al acetato de medroxiprogesterona de absorción lenta¹⁷².

En un gran estudio internacional, los motivos médicos más frecuentes para interrumpir la utilización de acetato de medroxiprogesterona de liberación prolongada durante los primeros 2 años fueron los siguientes¹³⁰:

- Cefaleas 2,3 %

- Aumento de peso 2,1 %

- Mareo 1,2 %

- Dolor abdominal 1,1 %

- Ansiedad 0,7%

En las sociedades occidentales, también se observan depresión, astenia, disminución de la libido e hipertensión arterial. Resulta difícil saber si el acetato de medroxiprogesterona provoca estos efectos secundarios porque también son síntomas muy frecuentes en las mujeres que no lo utilizan¹⁷³. Cuando se estudian con atención, no puede observarse un aumento de los síntomas depresivos, incluso en las mujeres con síntomas importantes de depresión antes del tratamiento^{174,175}.

Los intentos de constatar un mayor aumento de peso asociado específicamente al acetato de medroxiprogesterona han deparado resultados mixtos, de modo que algunos no revelaron incrementos y otros comprobaron un pequeño aumento (p. ej., unos 4 kg durante 5 años en un estudio, y 11 kg durante 10 años en otro)¹⁷⁶⁻¹⁷⁹. En un excelente estudio amplio de cohortes, las mujeres que usaron acetato de medroxiprogesterona de liberación prolongada durante 3 años experimentaron un aumento de peso de 5,1 kg, un aumento de grasa corporal de 4,1 kg, un aumento del porcentaje de grasa corporal del 3,4 % y un aumento de la grasa visceral central, todo ello principalmente durante los primeros 18 meses y en contraposición con la ausencia de aumento de peso en las pacientes que utilizan anticonceptivos orales¹⁸⁰. Con el método subcutáneo, se observó un aumento medio de peso de 1,5 kg al cabo de 1 año y de 4,5 kg al

cabo de 3 años, unas alteraciones que son comparables con la formulación intramuscular^{132,145,181}. En un estudio comparativo de cohortes realizado en adolescentes, las chicas obesas engordaron más (9,4 kg al cabo de 18 meses) con el acetato de medroxiprogesterona de liberación prolongada que con anticonceptivos orales o sin ningún método hormonal¹⁸². Un estudio longitudinal de seguimiento a 4-5 años realizado en adolescentes en Sudáfrica documentó un mayor aumento de peso de unos 4 kg en las que usaban anticonceptivos inyectables (tanto acetato de medroxiprogesterona de liberación prolongada como enantato de noretisterona), en comparación con las que no usaban anticonceptivos o las que utilizaban anticonceptivos orales¹⁸³. Algunas personas concretas y determinados grupos étnicos pueden ser más propensos a engordar; por ejemplo, en las mujeres de origen Navajo que utilizaban acetato de medroxiprogesterona de liberación prolongada se documentó un aumento de peso considerable¹⁶⁰. En un estudio de cohortes prospectivo, las mujeres que aumentaron considerablemente de peso en los primeros 6 meses engordaron una media de 7 kg más durante 3 años, lo que permite identificar a un grupo de mujeres con predisposición, aproximadamente el 25 % de las que usan acetato de medroxiprogesterona de liberación prolongada¹⁸⁴.

¿El aumento de peso es una reacción general al acetato de medroxiprogesterona de liberación prolongada o se observa únicamente en mujeres vulnerables? Es difícil responder a esta pregunta debido a las limitaciones que presentan los estudios disponibles. Los datos no proceden de estudios clínicos aleatorizados (algo que probablemente es imposible). Por lo tanto, los resultados pueden verse influidos por los motivos por los cuales las mujeres escogen un método determinado y las respuestas que afectan al mantenimiento de los métodos. Las mujeres que deciden utilizar el acetato de medroxiprogesterona de liberación prolongada difieren en cuanto al nivel socioeconómico, las prácticas anticonceptivas y los antecedentes sexuales; de ahí la dificultad de equiparar usuarias y no usuarias.

Aunque es difícil diferenciar el efecto hormonal del impacto del estilo de vida y el envejecimiento, lo mejor es concluir que las inyecciones de acetato de medroxiprogesterona de liberación prolongada se asocian a un ligero aumento de la grasa y el peso corporales, pero no en todas las mujeres ni probablemente en la mayoría de ellas.

Ha de recordarse que si los síntomas se deben realmente al progestágeno, a diferencia de los anticonceptivos orales e implantes, el acetato de medroxiprogesterona de liberación prolongada requiere 6-8 meses para desaparecer tras la última inyección¹³¹. El aclaramiento es más lento en las mujeres de mayor peso. Alrededor de la mitad de las mujeres que interrumpen el empleo de acetato de medroxiprogesterona puede esperar recuperar una menstruación normal en los 6 meses siguientes a la última inyección, aunque un 25 % tendrá que esperar 1 año antes de reanudar un patrón normal^{131,168}.

Varios estudios prospectivos han dejado entrever que el uso del acetato de medroxiprogesterona de absorción lenta está asociado a un mayor riesgo de infecciones cervicouterinas, especialmente por clamidias y gonorrea¹⁸⁵⁻¹⁸⁸. Esta observación podría estar influida por la incapacidad para realizar un estudio clínico aleatorizado, y podría reflejar la dificultad para equiparar usuarias y no usuarias. Las mujeres que decidieron utilizar el acetato de medroxiprogesterona de liberación prolongada en estos estudios de cohortes eran particularmente diferentes en cuanto al nivel socioeconómico, las prácticas anticonceptivas y los antecedentes sexuales; por lo tanto, los resultados podrían reflejar una tasa más alta de infecciones en el grupo de usuarias antes de iniciar el estudio. Los estudios no han relacionado el uso del acetato de medroxiprogesterona de liberación prolongada a un mayor riesgo de infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)^{189,190}.

Anafilaxia

Desde 2010, se han publicado 3 casos de shock anafiláctico pocos minutos después de recibir inyecciones intramusculares de acetato de medroxiprogesterona de liberación prolongada¹⁹¹⁻¹⁹³. Lo más probable es que fueran reacciones a una de las sustancias inertes presentes en las inyecciones: parabenos, macrogol y polisorbatos. Lo mejor es que las inyecciones intramusculares de acetato de medroxiprogesterona de absorción lenta las administre personal cualificado en un ambulatorio o un consultorio que disponga de equipo de reanimación y fármacos. No se han descrito reacciones de este tipo con la administración subcutánea.

Cáncer de mama

El acetato de medroxiprogesterona, en dosis altas continuas, produjo tumores de mama en perras beagle (quizá porque en los perros los progestágenos estimulan la secreción de somatotropina, que se sabe que es una sustancia mamótrona en esta especie)¹⁹⁴. Este efecto es distintivo de los perros y no se ha observado en las mujeres después de años de uso. Un estudio de casos y controles, hospitalario y muy amplio, de la OMS realizado durante 9 años en 3 países en vías de desarrollo indicó que la exposición al acetato de medroxiprogesterona se asocia a un aumento muy ligero del riesgo de cáncer de mama en los primeros 4 años de utilización, aunque no se apreciaron pruebas de un incremento del riesgo con el aumento de la duración del uso¹⁹⁵. El número de casos con utilización reciente no fue elevado y los intervalos de confianza lo reflejaron. Una posible explicación de esta observación es la combinación de sesgos de detección/vigilancia y crecimiento acelerado de un tumor ya presente, una situación semejante a la descrita con los anticonceptivos orales (cap. 22) y el

En 2 estudios de casos y controles poblacionales anteriores se observó una posible asociación entre el cáncer de mama y el acetato de medroxiprogesterona de liberación prolongada. Uno de ellos, llevado a cabo en Costa Rica, se basó únicamente en 19 casos¹⁹⁶. El otro, efectuado en Nueva Zelanda, no reveló un mayor riesgo relativo en las usuarias, pero sí detectó un indicio de un mayor riesgo poco después de iniciar el uso a una edad precoz, por debajo de los 25 años¹⁹⁷. Un análisis conjunto de los datos de la OMS y del estudio de Nueva Zelanda dejó entrever un aumento del riesgo en las usuarias recientes y que el mayor riesgo se observaba en las mujeres que habían recibido una sola inyección¹⁹⁸. El riesgo, en caso de ser real, es muy pequeño, y es igual de posible que los indicios de un mayor riesgo basados en un reducido número de casos no exentos de variables de confusión. En un estudio de casos y controles de Ciudad del Cabo, Sudáfrica, y en un estudio muy amplio de casos y controles realizado en Estados Unidos, no se observó un aumento global del riesgo de cáncer de mama ni un efecto de aumento de la duración de uso o del uso reciente^{96,199}. Dado que el empleo reciente podría ser el factor clave, es adecuado destacar que en todos estos estudios no se detectaron pruebas de un mayor riesgo global de cáncer de mama y que el riesgo no aumentó con la duración de uso. No obstante, los médicos deben pensar en informar a las pacientes de que el acetato de medroxiprogesterona podría acelerar el crecimiento de un cáncer oculto ya existente. Cabría esperar que ese tipo de tumores se detectaran en un estadio y grado de enfermedad más precoz y que se asociaran a una mejor evolución.

Otros tumores malignos

No puede confirmarse un mayor riesgo de displasia cervical ni siquiera con el uso prolongado (4 años o más)²⁰⁰. En el estudio de la OMS no pudo detectarse un aumento de adenocarcinomas ni carcinomas adenoescamosos del cuello uterino²⁰¹. En el estudio de la OMS no se detectó un mayor riesgo de cáncer epidermoide invasor del cuello uterino en las que usaban acetato de medroxiprogesterona de liberación prolongada; sin embargo, el riesgo de carcinoma *in situ* de cuello uterino estaba ligeramente elevado en el estudio de casos y controles de la OMS, y se desconoce si se trata de una observación real o una consecuencia de sesgos no identificados, en especial de sesgos de detección^{202,203}. En el estudio de Nueva Zelanda, pudo atribuirse un ligero incremento del riesgo de displasia cervical entre las mujeres que usaban acetato de medroxiprogesterona a una mayor prevalencia de factores de riesgo conocidos de displasia en las mujeres que eligieron este método anticonceptivo²⁰⁰. No obstante, resulta prudente insistir en la vigilancia, mediante citología anual, de todas las que emplean métodos anticonceptivos, independientemente del método. Las mujeres con mayor riesgo debido a su comportamiento sexual (múltiples parejas, antecedentes de ETS) deben realizarse citologías cada 6 meses. Un patrón celular inmaduro en las citologías de las que utilizan durante largo tiempo acetato de medroxiprogesterona puede indicar la presencia de lesiones premalignas intraepiteliales epidermoides, aunque las biopsias en estos casos revelan atrofia epitelial²⁰⁴.

Según se ha señalado, el acetato de medroxiprogesterona de liberación prolongada se asocia a una reducción del riesgo de cáncer de endometrio y existe probablemente una ligera disminución del riesgo de cáncer ovárico. No hay pruebas de que el riesgo de cáncer hepático se modifique por el uso de acetato de medroxiprogesterona²⁰⁵.

Efectos metabólicos

El efecto del acetato de medroxiprogesterona sobre el perfil de las lipoproteínas es dudoso. Aunque algunos autores no han detectado una repercusión adversa y sostienen que esto obedece a la evitación de un efecto de primer paso a través del hígado, otros han demostrado una disminución del colesterol-HDL y aumentos del colesterol total y el colesterol-LDL^{206,207}. En un estudio clínico multicéntrico realizado por la Organización Mundial de la Salud, sólo se observó un efecto adverso transitorio durante algunas semanas después de la inyección cuando las concentraciones sanguíneas se mantuvieron elevadas²⁰⁸. La repercusión clínica de estas variaciones, en caso de existir, aún no se ha descrito. Parece prudente vigilar el perfil lipídico anualmente en las mujeres que utilizan acetato de medroxiprogesterona de liberación prolongada durante períodos prolongados. La aparición de cambios adversos significativos en el colesterol-LDL y el colesterol-HDL justifica la reconsideración de la elección anticonceptiva.

No se producen alteraciones clínicamente significativas en el metabolismo de los hidratos de carbono ni en los factores de coagulación en las mujeres sanas^{209,210}. Como se ha observado anteriormente, el uso de anticonceptivos gestagénicos puede aumentar el riesgo de diabetes de tipo 2, especialmente en las mujeres lactantes¹⁵⁸. No obstante, estos estudios también han indicado que el peso corporal inicial y el aumento de peso influyen en este riesgo¹⁵⁹. Es posible que las mujeres con sobrepeso que ya presentan una resistencia insulínica considerable padezcan diabetes manifiesta debido al efecto añadido de los progestágenos en un entorno hipoestrogénico (lactancia) o en un estado relativamente hipoestrogénico provocado (acetato de medroxiprogesterona de liberación prolongada). Pero es probable que el exceso de peso corporal sea el factor más decisivo.

Efectos sobre la densidad ósea

El uso anticonceptivo de acetato de medroxiprogesterona se asocia a una pérdida ósea a corto plazo. Esto se atribuye al hecho de que las concentraciones sanguíneas de estrógenos con acetato de medroxiprogesterona son relativamente inferiores durante un período de tiempo en comparación con un ciclo menstrual normal, una idea que se ve respaldada por la demostración de que el tratamiento estrogénico evita la pérdida ósea^{211,212}. En estudios transversales y longitudinales, se ha documentado pérdida ósea lumbar y en la cadera^{87,213-217}. Esta pérdida ósea también se ha observado en mujeres tratadas con una dosis oral elevada de acetato de medroxiprogesterona, 50 mg diarios, una dosis que suprime la LH, lo que da lugar a concentraciones bajas de estrógenos²¹⁸. En otro estudio se comprobó una disminución de la densidad ósea potenciada por un peso corporal inferior y la duración de la amenorrea²¹⁹. En un estudio transversal estadounidense se observó una mayor pérdida ósea con el aumento de la duración del uso, en especial en las mujeres más jóvenes, con edades comprendidas entre 18 y 21 años²²⁰. La pérdida ósea es equiparable al comparar la administración intramuscular y subcutánea del acetato de medroxiprogesterona de liberación prolongada¹³³.

La pérdida ósea asociada al uso del acetato de medroxiprogesterona de liberación prolongada puede reducirse al mínimo si nos centramos en los factores de riesgo. Las mujeres que tienen el mayor riesgo de perder densidad ósea con este método anticonceptivo son las que no han tenido hijos, son fumadoras y consumen una cantidad insuficiente de calcio²²¹. Hay que fomentar el aporte complementario de calcio y vitamina D en la mayoría de las mujeres, no sólo en las que utilizan acetato de medroxiprogesterona de liberación prolongada, y siempre merece la pena insistir en que deben dejar de fumar.

La densidad ósea aumenta con rapidez y de manera considerable durante la adolescencia. Prácticamente toda la masa ósea en la cadera y los cuerpos vertebrales se habrá acumulado en las mujeres jóvenes a la edad de 18 años, y los años inmediatamente posteriores a la menarquía tienen una importancia especial^{222,223}. Por este motivo, cualquier fármaco que impida este aumento de la densidad ósea puede incrementar el riesgo de sufrir osteoporosis más adelante. Los estudios realizados en adolescentes han demostrado pérdida ósea con el acetato de medroxiprogesterona de liberación prolongada en comparación con los controles sanos y las jóvenes que utilizan anticonceptivos orales^{83,224,225}. Pero existen motivos para suponer que esta pérdida ósea se recupera.

Un ejemplo de pérdida ósea que se recupera es la que se relaciona con la lactancia. La secreción de calcio en la leche de las mujeres lactantes duplica aproximadamente la pérdida diaria de calcio²²⁶. En las mujeres que siguen la lactancia natural durante 6 meses o más, esto se acompaña de una pérdida ósea significativa incluso en presencia de un gran aporte de calcio²²⁷. Sin embargo, la densidad ósea recupera con rapidez las cifras de referencia en los 6 meses posteriores al destete²²⁸⁻²³⁰. La pérdida ósea se debe a una mayor resorción ósea, probablemente secundaria a las concentraciones relativamente bajas de estrógenos asociadas a la lactancia. Los complementos de calcio carecen de efecto sobre el contenido en calcio de la leche materna o la pérdida ósea en las mujeres lactantes que siguen un régimen alimentario normal²³¹. Por tanto, los estudios indican que cualquier pérdida de calcio y hueso asociada a la lactancia se recupera con rapidez; en consecuencia, no existe repercusión sobre el riesgo de osteoporosis posmenopáusicas²³²⁻²³⁶.

El grado de pérdida ósea en los estudios del acetato de medroxiprogesterona de liberación prolongada mencionados anteriormente no es tan grave como el que se observa en los primeros años tras la menopausia. Además, esta pérdida ósea no es tan grande como para no poder recuperarla. Las determinaciones de la densidad ósea realizadas en mujeres que dejaron de utilizar el acetato de medroxiprogesterona de liberación prolongada indicaron que la pérdida se recuperaba al cabo de 2 años en la columna lumbar, pero no en el cuello del fémur, incluso después del uso prolongado, pero en otras cohortes de antiguas usuarias, tanto la densidad de la columna vertebral como la de la cadera se recuperaron después de 3-4 años de la suspensión del uso del acetato de medroxiprogesterona de liberación prolongada^{217,237,238}. Un estudio de cohortes prospectivo de 7 años de duración demostró inequívocamente que se recupera hueso, casi el 100 % a los 2 años de la suspensión del acetato de medroxiprogesterona de liberación prolongada tanto en la columna lumbar como en la cadera²³⁹. Los estudios de cohortes realizados en adolescentes y mujeres jóvenes demostraron un aumento de hueso parecido tras la suspensión^{240,241}. Y todavía es más importante que los estudios transversales realizados en mujeres posmenopáusicas en Nueva Zelanda y un amplio estudio multicéntrico realizado en la población mundial no pudieron detectar una diferencia en la densidad ósea al comparar a antiguas usuarias de acetato de medroxiprogesterona de liberación prolongada con mujeres que nunca lo habían utilizado, lo que indica que cualquier pérdida ósea durante el uso del acetato de medroxiprogesterona se recupera^{87,242}.

En el año 2004, la FDA expresó su preocupación por la pérdida ósea asociada al acetato de medroxiprogesterona de liberación prolongada y advirtió que este método no debía emplearse durante más de 2 años salvo que fuera la única opción. Estamos de acuerdo en que esa preocupación es pertinente, pero discrepamos en cuanto a la advertencia. El grado de pérdida ósea y los indicios de que la pérdida ósea se recupera, además de la similitud con la pérdida ósea benigna asociada a la lactancia, son razones a favor de que el uso y la duración del uso del acetato de medroxiprogesterona de liberación prolongada no deben limitarse por esta preocupación, y de que la determinación de la densidad ósea o el tratamiento con aporte complementario de estrógenos o bisfosfonatos no están indicados (e influirían en el cumplimiento y lo complicarían). En la actualidad, en nuestra opinión, la preocupación acerca de la pérdida ósea no debe

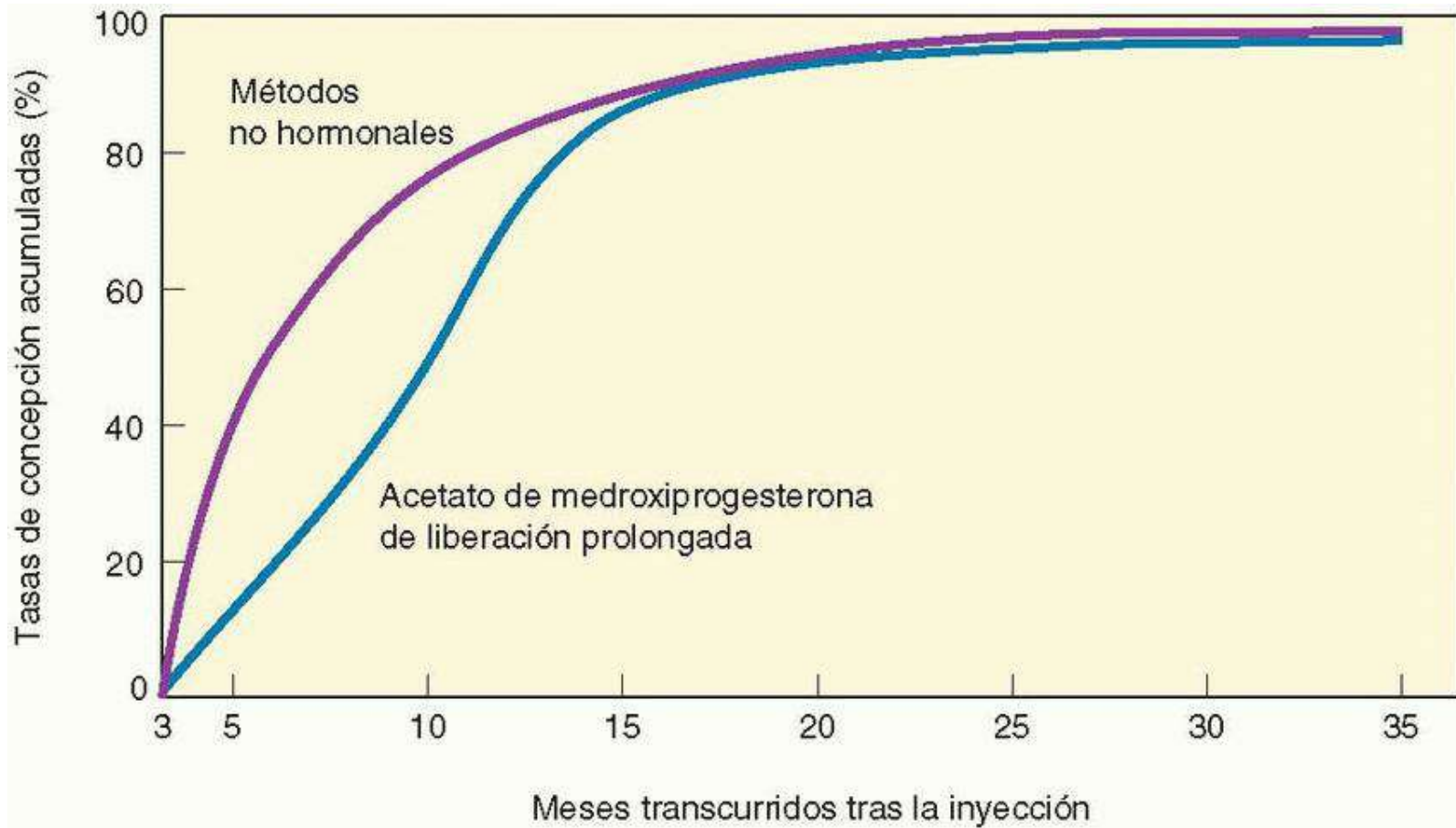
ser un motivo para evitar este método anticonceptivo y no es necesario imponer un límite de tiempo sobre la duración de su uso. *Es poco probable que la pérdida ósea sea lo suficientemente importante como para aumentar el riesgo de osteoporosis más adelante. No obstante, hay que animar a las mujeres que suspenden el uso del acetato de medroxiprogesterona de liberación prolongada en la menopausia o cerca de la menopausia para que utilicen tratamiento reconstitutivo hormonal a fin de recuperar el hueso perdido.*

Galactorrea

La galactorrea no se asocia al uso del acetato de medroxiprogesterona de liberación prolongada. La transcripción del gen de la prolactina está estimulada por los estrógenos y mediada por la fijación de los receptores estrogénicos a los elementos de respuesta a los estrógenos. El aumento de prolactina durante el embarazo discurre en paralelo al aumento de los estrógenos que se inicia a las 7-8 semanas de gestación, y se cree que el mecanismo del aumento de la secreción de prolactina es la inhibición estrogénica del factor inhibidor de prolactina en el hipotálamo (dopamina) y la estimulación directa de la transcripción del gen de la prolactina en la hipófisis^{243,244}. Aunque se necesitan estrógenos para la secreción de prolactina, los progestágenos y las cantidades farmacológicas de estrógenos impiden la estimulación de la producción de leche materna por la prolactina. Sólo se produce calostro (compuesto de células epiteliales descamadas y trasudado) durante la gestación. La progesterona, que interfiere en la acción de la prolactina en los receptores de prolactina de las células alveolares, inhibe la lactación completa. Tanto los estrógenos como los progestágenos son necesarios para la expresión del receptor lactógeno, pero la progesterona antagoniza la acción positiva de la prolactina en su propio receptor mientras que la progesterona y las cantidades farmacológicas de andrógenos reducen la fijación de la prolactina²⁴⁵⁻²⁴⁷. En el ratón, la inhibición de la producción de proteínas de la leche se debe a la inhibición de la expresión del receptor de prolactina por la progesterona²⁴⁸. Por estos motivos, la exposición a altas concentraciones de progestágenos, como el acetato de medroxiprogesterona de liberación prolongada, no está asociada al problema clínico de la galactorrea.

Efectos sobre la fecundidad futura

La dilación en quedarse embarazada tras dejar de utilizar acetato de medroxiprogesterona de liberación prolongada es un problema característico de la anticoncepción inyectable; el resto de métodos transitorios permiten una recuperación más inmediata de la fecundidad²⁴⁹. Sin embargo, el acetato de medroxiprogesterona no inhibe de forma permanente la función ovárica, y la preocupación de que el acetato de medroxiprogesterona de liberación prolongada pueda provocar esterilidad con una función menstrual inhibida no ha sido respaldada por los datos epidemiológicos. La tasa de embarazos en las mujeres que interrumpen las inyecciones debido al deseo de quedarse embarazadas es normal²⁵⁰. A los 18 meses de la última inyección, el 90 % de las mujeres que usan acetato de medroxiprogesterona de liberación prolongada se ha quedado embarazada, la misma proporción que con otros métodos²⁵¹. El retraso de la concepción es de unos 9 meses tras la última inyección, y la demora no aumenta con el incremento de la duración de uso. Debido a este retraso, las mujeres que desean concebir inmediatamente después de interrumpir el anticonceptivo no deben emplear acetato de medroxiprogesterona de liberación prolongada. La inhibición de la función menstrual que persiste más de 18 meses tras la última inyección no se debe al fármaco y merece una evaluación.



Herramientas de imágenes

Determinación del inicio de la menopausia en las usuarias a largo plazo

El acetato de medroxiprogesterona de liberación prolongada impedirá que aparezcan los dos marcadores frecuentes del inicio de la menopausia: la pérdida de la menstruación y los sofocos. Aunque el riesgo es pequeño después de los 50 años, algunas mujeres todavía pueden quedarse embarazadas. Es importante saber que una mujer es posmenopáusica para reducir al mínimo, por no decir eliminar, el riesgo de embarazo, y hay motivos para estar preocupado acerca del estado relativamente hipoestrogénico asociado al acetato de medroxiprogesterona de liberación prolongada. La secreción de folitropina está regulada por los estrógenos y la inhibina y, por lo tanto, las cantidades farmacológicas de progestágenos no restablecen las concentraciones premenopáusicas de FSH²⁵². Con los métodos anticonceptivos inyectables, la determinación de la FSH resulta más fiable si la muestra de sangre se obtiene antes de la siguiente inyección programada. Somos reticentes a seguir la práctica empírica que permite a las mujeres mantener los anticonceptivos orales hasta los 55 años, porque creemos que es necesario sacar a la paciente rápidamente del estado hipoestrogénico asociado al acetato de medroxiprogesterona de liberación prolongada y proporcionarle los beneficios inmediatos que ofrece un tratamiento reconstitutivo hormonal posmenopáusico. Recomendamos determinar la FSH anualmente a partir de los 50 años. Una concentración de FSH superior a 20 mUI/ml es un indicador de posmenopausia, aunque una concentración de 35-40 mUI/ml se considera más fiable²⁵³.

Volver al principio

Anticonceptivos inyectables a corto plazo

Las combinaciones inyectables mensuales o cada 2 meses de estrógenos y progestágenos no son nuevas, ya que se han desarrollado durante varias décadas²⁵⁴. Este método anticonceptivo es popular en China, Latinoamérica y este de Asia. Un preparado muy utilizado en China consta de 250 mg de caproato de 17 α -hidroxiprogesterona y 5 mg de valerato de estradiol, conocido como Inyectable Chino N.º 1. Un amplio estudio de seguimiento realizado en mujeres chinas concluyó que esta inyección mensual se asociaba a una reducción significativa del cáncer endometrial y a una ausencia de aumento de otras neoplasias malignas, entre ellas el cáncer de mama²⁵⁵.

Lunelle (denominado también Cyclofem, Cyclo-Provera, Feminena o Lunella)

Lunelle consta de 25 mg de acetato de medroxiprogesterona de liberación prolongada y 5 mg de cipionato de estradiol, y se administra

cada 28-30 días (sin superar 33 días) en forma de una inyección intramuscular profunda. Este método es tan eficaz como el acetato de medroxiprogesterona de liberación prolongada, pero evita los problemas de irregularidad menstrual y hemorragia intensa, así como la amenorrea²⁵⁶⁻²⁶¹. Además, el método es rápidamente reversible; las tasas de fecundidad tras su retirada son semejantes a las de los anticonceptivos orales²⁶². Además de la necesidad de una inyección mensual, otro inconveniente es la probabilidad de que la combinación de estrógenos y progestágeno inhiba la lactación. El requisito de una inyección mensual puede resultar más cómodo mediante el uso de un dispositivo automático de autoadministración²⁶³. En torno al 80 % de las mujeres que presentan amenorrea con acetato de medroxiprogesterona de liberación prolongada presentará hemorragia vaginal si pasa a utilizar Lunelle²⁶⁴. Las mismas contraindicaciones, preocupaciones, problemas y, probablemente, efectos beneficiosos documentados con la anticoncepción oral deberían aplicarse a Lunelle.

Enantato de noretisterona

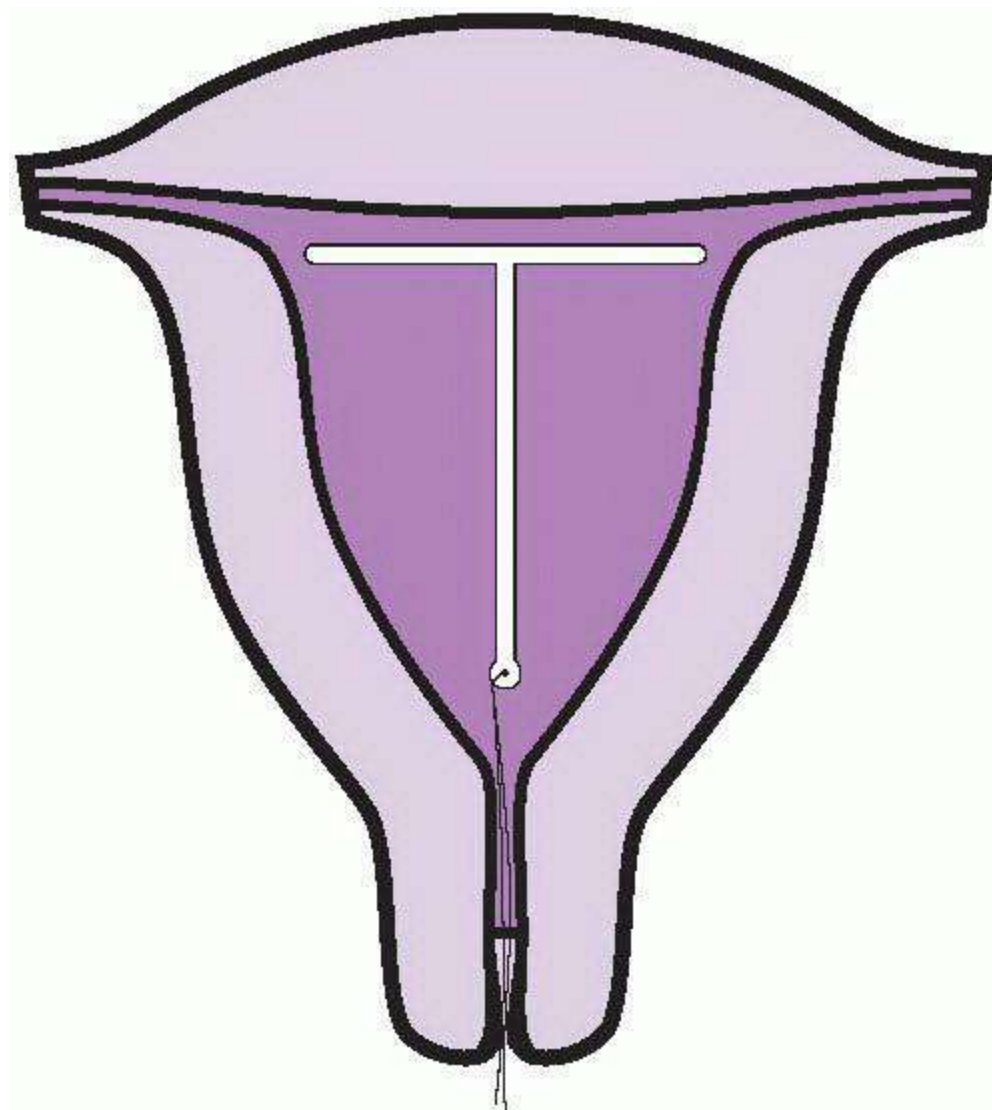
El enantato de noretisterona se administra en una dosis de 200 mg por vía intramuscular cada 2 meses. Este progestágeno actúa de la misma forma que el acetato de medroxiprogesterona de liberación prolongada y tiene los mismos problemas¹³⁰. Una combinación de enantato de noretisterona (50 mg) con valerato de estradiol (5 mg) de administración mensual proporciona una anticoncepción eficaz con un buen control de los ciclos²⁶⁵. En comparación con Lunelle, esta combinación presenta menos problemas hemorrágicos²⁶⁶. La fecundidad reaparece con rapidez (al cabo de 1 mes) tras la interrupción del fármaco²⁶².

Acetofénido de dihidroxiprogesterona y enantato de estradiol

La combinación de 150 mg de acetofénido de dihidroxiprogesterona con 10 mg de enantato de estradiol (diversas marcas comerciales) es el anticonceptivo inyectable de uso más generalizado en Latinoamérica. Al igual que con Lunelle y la combinación de noretisterona, el régimen mensual permite una hemorragia cíclica regular e incluso reducida²⁶⁷. Una dosis inferior (90 mg de acetofénido de dihidroxiprogesterona y 6 mg de enantato de estradiol) proporciona la misma anticoncepción eficaz que la dosis más alta con pautas semejantes de hemorragia²⁶⁸.

Todas las referencias están disponibles en: <http://www.lwwes.com/fritzandsperoff>

Volver al principio



Herramientas de imágenes

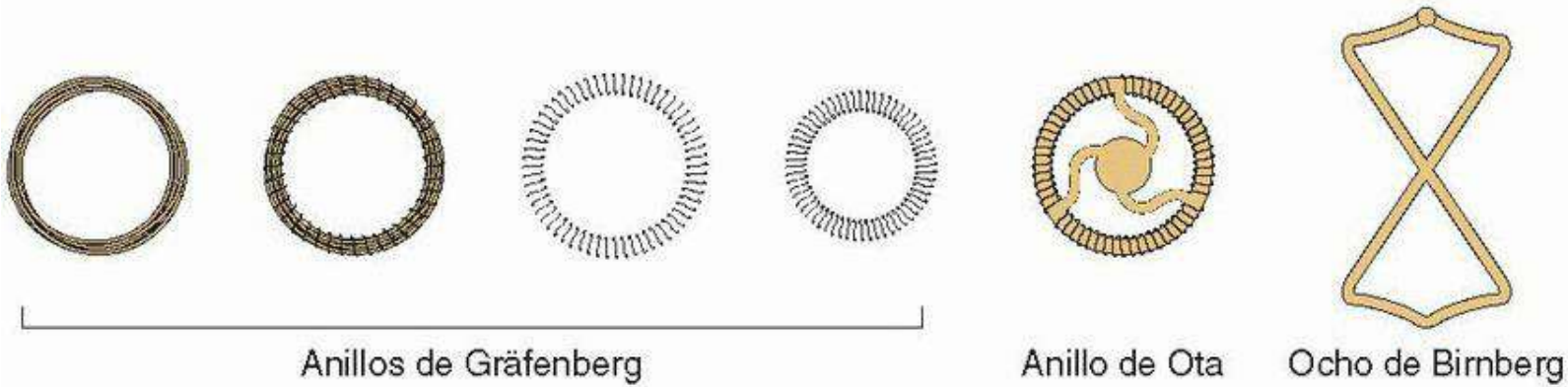
Más de 180 millones de mujeres en el mundo utilizan anticonceptivos intrauterinos, pero sólo aproximadamente 3 millones son estadounidenses. La necesidad creciente de métodos anticonceptivos reversibles en Estados Unidos quedaría cubierta si se incrementara el uso del dispositivo intrauterino (DIU). La eficacia de los DIU modernos en uso es superior a la de los anticonceptivos orales. Los problemas asociados al uso del DIU pueden reducirse a un índice muy bajo de efectos secundarios leves con un cribado y una técnica cuidadosos. Desgraciadamente, los médicos de Estados Unidos todavía tienen escasos conocimientos y formación acerca de los anticonceptivos intrauterinos¹. Confiamos en que los médicos y las pacientes estadounidenses «redescubran» este excelente método anticonceptivo.

Historia

Una historia relatada con frecuencia, aunque poco documentada, explica que los primeros que usaron dispositivos intrauterinos fueron los guías de caravanas, que supuestamente se servían de piedras introducidas en el útero para impedir que sus camellas se quedaran preñadas durante trayectos prolongados.

Los precursores del DIU moderno fueron los pequeños pesarios con vástago usados en el siglo XIX; se trataba de pequeñas estructuras con forma de botón que tapaban la abertura del cuello uterino y se unían a vástagos que se extendían en el interior del conducto cervical². No se ha confirmado si estos pesarios se usaban con fines anticonceptivos, pero parece que ésta era su finalidad. En 1902, el alemán Hollweg desarrolló un pesario que se extendía hasta el útero y lo usó como anticonceptivo. Este pesario se lo colocaba la propia paciente, pero el riesgo de infección era enorme, lo que le valió la condena de la comunidad médica.

En 1909, Richter, también alemán, comunicó su éxito con un anillo de seda para suturas unido a un alambre de níquel y bronce que sobresalía a través del cuello uterino³. Poco después, Pust combinó el anillo de Richter con el viejo pesario de botón y sustituyó el alambre por hilo de sutura⁴. Este DIU se utilizó durante la Segunda Guerra Mundial en Alemania, si bien las publicaciones alemanas en seguida se hicieron eco de infecciones debidas a su colocación y uso. En la década de 1920, Gräfenberg eliminó la cola y el pesario porque, en su opinión, ésta era la causa de la infección. En 1930, escribió acerca de su experiencia con anillos fabricados de plata y oro enrollados y, más tarde, de acero⁵.



Herramientas de imágenes

El anillo de Gräfenberg duró poco tiempo, ya que fue víctima de la política nazi que se oponía implacablemente a la anticoncepción. Gräfenberg fue a la cárcel, pero después logró huir de Alemania y murió en Nueva York en 1955. Nunca recibió el reconocimiento del que se hizo justo acreedor.

El anillo de Gräfenberg se asociaba a una elevada tasa de expulsión. El japonés Ota solucionó este problema añadiendo una estructura de apoyo al centro de su anillo chapado en oro o plata en 1934⁶. Ota también fue víctima de la política de la Segunda Guerra Mundial (fue enviado al exilio), pero su anillo siguió usándose.

El resto del mundo olvidó prácticamente los anillos de Gräfenberg y de Ota durante la guerra, pero 20 años más tarde, comenzaron a notarse los efectos de la explosión demográfica. En 1959, los informes publicados en Japón e Israel por Ishihama y Oppenheimer volvieron a despertar el interés por los anillos^{7,8}. El informe de Oppenheimer se publicó en la *American Journal of Obstetrics and Gynecology* y animó a muchos ginecólogos estadounidenses a usar anillos de plata o de seda, y a otros muchos, a desarrollar sus propios dispositivos.

El DIU prosperó en las décadas de 1960 y 1970. Se modificaron las técnicas y se introdujeron muchísimos tipos. Los diversos dispositivos desarrollados en la década de 1960 estaban fabricados en plástico (polietileno) impregnado de sulfato de bario para que fueran visibles en las radiografías. La espiral de Margulies, desarrollada por Lazer Margulies en 1960 en el Mt. Sinai Hospital de Nueva York, fue el primer dispositivo de plástico dotado de memoria, lo que permitía usar un aplicador y volver a configurar la forma cuando se expelía en el interior del útero. La espiral era grande (lo bastante para causar calambres y hemorragia), y la rígida cola de plástico resultaba peligrosa para la pareja sexual.

En 1962, el Population Council, por sugerencia de Alan Guttmacher, que ese año fue nombrado presidente de la Planned Parenthood Federation of America, organizó la primera conferencia internacional sobre el DIU en Nueva York. Precisamente en esta conferencia, Jack Lippes, de Buffalo, presentó la experiencia con su dispositivo, que afortunadamente, como veremos, tenía una cola formada por un único filamento y era el primer DIU que utilizaba una cola para fijar la posición y facilitar la extracción. El asa de Lippes sustituyó rápidamente a la espiral de Margulies. Fue adquirida por la Ortho Pharmaceutical Corporation en 1966, y rápidamente se convirtió en el DIU más recetado en Estados Unidos en la década de 1970. El Population Council adquirió los derechos internacionales del asa de Lippes y millones de mujeres en todo el mundo acabaron utilizándolo.

Un ex piloto de pruebas e ingeniero en la Segunda Guerra Mundial, Paul H. Bronnenkant, se dedicaba a fabricar piezas de plástico para las máquinas de discos en su empresa, Hallmark Plastics, ubicada junto a la fábrica de Wurlitzer en Buffalo. Lippes contrató a Bronnenkant en 1959 para que desarrollara su asa de polietileno y sulfato de bario, y tuvo tanto éxito que el propio Bronnenkant se convirtió en un defensor a ultranza del asa de Lippes; transportó moldes de metales pesados a través del Lejano Oriente para establecer una producción local. Una empresa de éxito, Finishing Enterprises, dirigida por el hijo de Bronnenkant, Lance Bronnenkant, fue el fabricante original del TCU-380A y lo sigue siendo desde su aprobación en Estados Unidos en 1984. A partir del año 2004, una empresa

afiliada de Finishing Enterprises, FEI Women's Health, asumió la responsabilidad de la fabricación y la comercialización del DIU TCu-380A (ParaGard) en Estados Unidos. En el año 2005, Duramed Pharmaceuticals, una empresa filial de Barr Pharmaceuticals, adquirió FEI Women's Health.

La conferencia de 1962 también llevó a la organización de un programa establecido por el Population Council, bajo la dirección de Christopher Tietze, para evaluar el DIU, el Cooperative Statistical Program. El Ninth Progress Report de 1970 fue una comparación histórica de la eficacia y los problemas con los distintos DIU en uso⁹.

Se crearon otros muchos dispositivos, pero con la excepción de los 4 tamaños del asa de Lippes y los 2 espirales Saft, su uso fue limitado. Se diseñaron dispositivos de acero inoxidable que incorporaban muelles para una colocación más sencilla, pero debido a su movimiento, podían incrustarse en el útero, lo que dificultaba su extracción. Un ejemplo memorable es el muelle de Majzlin.

En 1970, se introdujo el escudo de Dalkon. Al cabo de 3 años, se había reconocido una elevada incidencia de infecciones pélvicas. No cabe duda de que los problemas del escudo de Dalkon obedecían a un defecto de fabricación, según señaló Tatum ya en 1975¹⁰. La cola formada por múltiples filamentos (cientos de fibras envueltas en una funda de plástico) del escudo de Dalkon proporcionaba a las bacterias una vía de acceso protegido de la barrera de moco cervical.

Aunque dejó de venderse en 1975, hasta principios de la década de 1980 no se ordenó la retirada de todos los escudos de Dalkon. El elevado número de mujeres con infecciones pélvicas motivó numerosas demandas contra la empresa farmacéutica, que al final se declaró en bancarota. Por desgracia, el problema del escudo de Dalkon se extendió a todos los DIU y, durante mucho tiempo, los medios de comunicación y el público estadounidense englobaron inadecuadamente a todos los DIU en una sola forma genérica.

Coincidiendo aproximadamente con la introducción del escudo de Dalkon, el Senado de Estados Unidos celebró sesiones sobre la seguridad de los anticonceptivos orales. Las mujeres jóvenes a las que se disuadió de usar anticonceptivos orales después de estas sesiones recurrieron al DIU, sobre todo al escudo de Dalkon, que se promocionó destacando que era apropiado para las mujeres nulíparas. Los cambios en los hábitos sexuales en las décadas de 1960 y 1970, junto con la falta de uso de anticoncepción protectora (preservativos y anticonceptivos orales), desembocó en una epidemia de infecciones y enfermedades de transmisión sexual (ETS) y de enfermedad inflamatoria pélvica (EIP) que se atribuyó en parte al DIU¹¹.

Los primeros estudios epidemiológicos sobre la relación entre el DIU y la EIP usaron como controles a mujeres que utilizaban anticonceptivos orales o métodos de barrera y que, por tanto, corrían un menor riesgo de sufrir EIP que las que no usaban anticonceptivos o llevaban un DIU^{12,13}. Además, en estos primeros estudios no se controlaron las características de los hábitos sexuales que hoy en día son factores de riesgo aceptados de EIP (varias parejas, primera relación sexual a una edad temprana y relaciones más frecuentes)¹⁴. El escudo de Dalkon incrementó el riesgo atribuido al DIU porque su elevado índice de fracaso en las mujeres jóvenes que ya tenían riesgo de sufrir EIP provocó abortos espontáneos sépticos y, en algunos casos, la muerte¹⁵. Los informes de estos episodios hicieron que el público estadounidense considerase peligrosos los DIU, incluidos los que, a diferencia del escudo de Dalkon, habían sido objeto de extensos estudios clínicos y de farmacovigilancia.

En la década de 1980 descendió el uso del DIU en Estados Unidos conforme los fabricantes dejaron de comercializarlo en respuesta a la carga de los litigios. Pese a que los fabricantes ganaron la mayoría de los juicios entablados a causa de los dispositivos de cobre, el coste de la defensa unido al uso decreciente afectó al rendimiento económico. Hay que hacer hincapié en que esta acción fue el resultado de decisiones comerciales en relación con las preocupaciones por los beneficios y la responsabilidad, no por motivos médicos o científicos. El DIU no volvió a comercializarse en Estados Unidos hasta 1988.

El descenso observado en Estados Unidos obedeció al temor de las usuarias a la infección pélvica relacionada con el DIU. El golpe final a este dispositivo en este país llegó en 1985, cuando se publicaron dos informes en los que se indicaba que el uso del DIU se asociaba a esterilidad tubárica^{16,17}. Más adelante, otros estudios mejor controlados identificaron el escudo de Dalkon como un dispositivo de alto riesgo y no pudieron demostrar asociación alguna entre la EIP y otros DIU, salvo en el período inmediatamente posterior a la colocación. Los esfuerzos por explicar que la situación era distinta con los DIU de cobre y que, en realidad, la enfermedad inflamatoria pélvica no aumentaba en las mujeres con una sola pareja sexual¹⁸ no lograron impedir la retirada del DIU del mercado estadounidense ni la reacción negativa del público. Irónicamente, el uso del DIU disminuyó en el país que fue la cuna del DIU moderno.

El número de mujeres en edad de procreación que utilizaba el dispositivo intrauterino en Estados Unidos disminuyó en dos tercios entre 1982 y 1988, y lo hizo aun más en 1995, del 7,1 % al 2 % y al 0,8 %, respectivamente¹⁹. Desde 1995, el uso del DIU en Estados Unidos ha aumentado al 5 %, lo que refleja la popularidad del dispositivo de liberación de levonorgestrel²⁰. En el resto del mundo, el DIU es el método anticonceptivo reversible más utilizado; actualmente, más de 180 millones de mujeres lo utilizan: el 16,5 % de las mujeres en edad de procreación en los países en desarrollo y el 9,4 % en el mundo desarrollado²¹.

<i>Estados Unidos</i>	<i>China</i>	<i>Todo el mundo</i>
1981 2,2 millones de mujeres	42 millones	60 millones
1988 0,7 millones de mujeres	59 millones	83 millones
1995 0,3 millones de mujeres	75 millones	106 millones
2010 > 3 millones de mujeres	> 115 millones	> 180 millones

Volver al principio

Dispositivos intrauterinos modernos

La adición de cobre al DIU fue una propuesta del chileno Jaime Zipper, cuyos experimentos con metales indicaban que el cobre tenía efectos locales en el endometrio²³. En Estados Unidos, Howard Tatum combinó la propuesta de Zipper con el desarrollo de la forma en T para disminuir la reacción del útero al armazón y creó el DIU en T de cobre. En el primer modelo, TCu-200, el vástago recto de la T estaba recubierto de alambre de cobre enrollado (200 mm² de alambre de cobre expuesto); se denominó también Tatum-T²⁴. Tatum explicó que la forma de T se ajustaría a la forma del útero, a diferencia de los otros DIU que obligaban al útero a adaptarse a ellos. Además, el DIU de cobre podía ser mucho más pequeño que los que incorporaban simples dispositivos de plástico inerte y aun así proporcionar anticoncepción eficaz. Los estudios indican que el cobre ejerce su efecto antes de la implantación del óvulo fecundado; es posible que sea espermicida o que reduzca la movilidad de los espermatozoides o su capacidad de fecundación. La adición de cobre al DIU y la reducción del tamaño y la estructura del armazón mejoraron la tolerancia, con lo que disminuyeron las extracciones por dolor y hemorragia.

El Cu7, con un vástago enrollado de cobre, se desarrolló en 1971 y pronto se convirtió en el dispositivo más popular de Estados Unidos. G.D. Searle and Company retiró del mercado estadounidense los modelos Cu7 y Tatum-T en 1986.

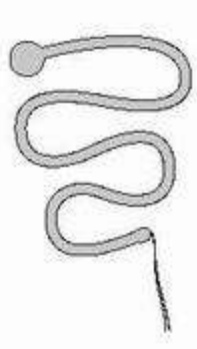
Sin embargo, el desarrollo del DIU no se detuvo. Los investigadores del Population Council añadieron más cobre y crearon el TCu-380A (380 mm² de superficie de cobre expuesto), que incorporaba un vástago enrollado de cobre más una bobina de cobre en cada brazo horizontal²⁵. La «A» en el nombre TCu-380A significa «*arms*» (brazos), y subraya la importancia de las bobinas de cobre. El cobre sólido y tubular aumentó la eficacia y la duración del DIU. El TCu-380A lleva usándose desde 1982 en más de 30 países y, en 1988, empezó a comercializarse en Estados Unidos con el nombre de «ParaGard».

Volver al principio

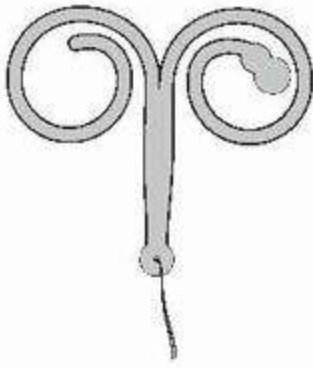
Tipos de dispositivos intrauterinos

DIU no medicinales

El asa de Lippes, fabricada de plástico (polietileno) impregnado de sulfato de bario, todavía se usa en todo el mundo (excepto en Estados Unidos). Los anillos flexibles de acero inoxidable fueron de uso generalizado en China, pero no en el resto del mundo, hasta 1994, cuando se autorizaron los DIU de cobre^{26,27}.



Asa de Lippes



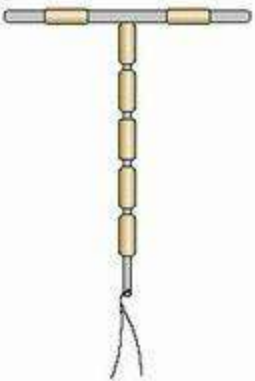
Espiral Saf-T



TCu-200B



TCu-380A



TCu-220C



Nova T



Cobre 7



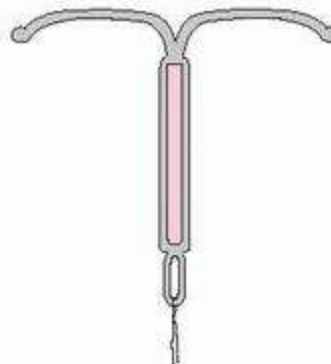
Cu-Fix



TCu-380 Slimline



Multiload 375



DIU de levonorgestrel

Herramientas de imágenes
DIU de cobre

El primer DIU de cobre estaba recubierto con 200 mm² a 250 mm² de superficie de alambre, y todavía se comercializan dos de estos modelos (excepto en Estados Unidos): el TCU-200 y el Multiload-250. Los DIU de cobre más modernos contienen más cobre, parte del cual tiene forma de bobinas tubulares sólidas, en lugar de alambre, lo que aumenta la eficacia y prolonga la duración. En Estados Unidos, este grupo de DIU está representado por el TCU-380A (ParaGard), y en el resto del mundo, por el TCU-220C, el Nova T y el Multiload-375. El modelo Sof-T es un DIU de cobre que se usa sólo en Suiza.

El modelo TCU-380A es un dispositivo en forma de T con una estructura de polietileno que contiene una superficie expuesta de 380 mm²

de cobre que proporciona anticoncepción durante un mínimo de 10 años. Aunque los datos son escasos, el uso del TCu-380A durante 20 años tan sólo conlleva un riesgo muy pequeño de embarazo²⁸. El alambre de cobre electrolítico puro enrollado alrededor del vástago de 36 mm pesa 176 mg y las bobinas de cobre de los brazos horizontales pesan 66,5 mg. El extremo del vástago termina en una bola de 3 mm a través de la cual se ata un monofilamento de polietileno con dos hilos blancos que se usan para su detección y extracción. La bola del extremo inferior del vástago reduce el riesgo de perforación del cuello uterino. El armazón del DIU contiene sulfato de bario, por lo que es radioopaco. El TCu-380Ag es idéntico al TCu-380A, pero el alambre de cobre del vástago tiene un núcleo de plata para impedir la fragmentación y prolongar la duración del cobre. El TCu-380 Slimline incorpora las bobinas de cobre alineadas en los extremos de los brazos horizontales para facilitar la carga y colocación. Los modelos TCu-380Ag y TCu-380 Slimline tienen un rendimiento idéntico al del TCu-380A^{29,30}.

El Multiload-375 tiene 375 mm² de alambre de cobre enrollado alrededor del vástago. Los brazos flexibles se diseñaron para reducir al mínimo las expulsiones. Es un dispositivo popular en muchas partes del mundo. El Multiload-375 y el TCu-380A tienen una eficacia y un rendimiento parecidos³¹.

El Nova T es similar al TCu-200 y contiene 200 mm² de cobre, pero además incluye un núcleo de plata junto al alambre de cobre, brazos flexibles, y un asa grande y flexible en el extremo inferior para impedir las lesiones del tejido cervical. Según los datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), preocupaba en cierta medida que la eficacia del Nova T pudiera disminuir después de 3 años; sin embargo, los resultados de Finlandia y Escandinavia indican tasas de embarazo bajas y estables después de 5 años de uso³¹.

El DIU CuSAFE-300 tiene 300 mm² de cobre en su brazo vertical y un brazo transversal con extremos claramente doblados que se adaptan a la cavidad uterina y ayudan a que el DIU se quede fijo en el fondo del útero. Se fabrica con un plástico más flexible y es más pequeño que los dos DIU más populares del mundo, el TCu-380A y el Multiload-375. Las tasas de embarazo con el CuSAFE-300 son parecidas a las de estos dos dispositivos, mientras que, según se ha comunicado, las tasas de extracción por dolor y hemorragia son menores³².

DIU liberador de hormonas

El DIU LNG (dispositivo intrauterino que libera levonorgestrel), fabricado por Schering-Oy en Finlandia, libera *in vitro* 20 µg de levonorgestrel al día³³. Este dispositivo en forma de T lleva un depósito conectado al brazo vertical, que contiene 52 mg de levonorgestrel disperso en polidimetilsiloxano y liberado inicialmente a un ritmo de 20 µg al día *in vivo*, descendiendo después de forma progresiva (hasta la mitad del ritmo inicial después de 5 años). El DIU de levonorgestrel está aprobado para un uso de 5 años, aunque dura 7 años, y quizá hasta 10, y reduce la hemorragia menstrual y los índices de infecciones genitales³⁴⁻³⁶.

El DIU de levonorgestrel es casi tan eficaz como la ablación del endometrio para el tratamiento de la menorragia^{37,38}. El efecto local del progestágeno dirigido al endometrio puede utilizarse en pacientes que reciben tamoxifeno³⁹, pacientes con dismenorrea⁴⁰ y mujeres posmenopáusicas en tratamiento con estrógenos⁴¹⁻⁴⁶. Existe un dispositivo en forma de T un poco más pequeño que libera 20 µg de levonorgestrel al día y se denomina DIU LNG Femilis⁴⁷.

En Europa, se han diseñado dispositivos más pequeños que liberan 5 µg o 10 µg de levonorgestrel para un uso de al menos 5 años en mujeres posmenopáusicas⁴⁵.

Otros dispositivos intrauterinos

Se han comercializado en Francia los modelos Ombrelle-250 y Ombrelle-380, con un diseño más flexible para reducir la expulsión y los efectos secundarios. El DIU sin armazón, FlexiGard (también denominado Cu-Fix o GyneFIX), ideado por Dirk Wildemeersch en 1983 en Bélgica, consta de 6 bobinas de cobre (330 mm² de cobre) ensartadas en un hilo quirúrgico de nailon (polipropileno) anudado en un extremo. Para colocarlo, se empuja el nudo hasta el interior del miometrio con una aguja con una muesca que funciona como un arpón en miniatura. Al carecer de armazón, tiene un índice bajo de extracción por hemorragia o dolor, si bien el índice de expulsión puede ser mayor debido a la dificultad de su colocación. Sin embargo, cuando lo inserta un médico experimentado, la tasa de expulsión es muy baja; además, el dispositivo es especialmente adecuado para mujeres nuligrávidas y nulíparas⁴⁸⁻⁵⁰. Este DIU es cada vez más popular en Europa. Se está evaluando un sistema más corto combinado con un reservorio para la liberación sostenida de 14 µg de levonorgestrel al día (FibroPlant) para uso perimenopáusico y posmenopáusico^{51,52}. FibroPlant trata eficazmente la hiperplasia endometrial y la menorragia^{53,54}.

Volver al principio

Mecanismo de acción

La acción anticonceptiva de todos los DIU se ejerce primordialmente en la cavidad uterina. La ovulación no se ve afectada y el DIU no es abortivo⁵⁵⁻⁵⁷. En la actualidad se cree que el mecanismo de acción del DIU es la producción de un entorno intrauterino que es espermicida.

El efecto anticonceptivo de los DIU no medicinales depende de la reacción general del útero a un cuerpo extraño. Se cree que esta reacción, una respuesta inflamatoria estéril, produce lesiones tisulares de escasa importancia, pero suficientes como para ser espermicidas. La cantidad de espermatozoides que llega al óvulo alojado en la trompa de Falopio es escasa o nula. A diferencia de lo que sucede en las mujeres que no usan anticonceptivos, no es posible obtener óvulos fecundados en proceso normal de división purgando las trompas de las mujeres que llevan un DIU, lo que indica que los espermatozoides no llegan al óvulo y que, por tanto, no se produce la fecundación⁵⁸. En las mujeres que usan DIU de cobre, los análisis sensibles de gonadotropina coriónica humana (GCh) no encuentran pruebas de fecundación^{59,60}. Este dato es compatible con el hecho de que el DIU de cobre protege frente a los embarazos tanto intrauterinos como ectópicos.

El DIU de cobre libera cobre libre y sales de cobre que tienen efectos bioquímicos y morfológicos en el endometrio, y también producen alteraciones en el moco cervical y las secreciones endometriales. No se detectan aumentos mensurables de la concentración sérica de cobre. Este tiene muchas acciones específicas, como la estimulación de la síntesis de prostaglandinas y la inhibición de diversas enzimas endometriales. El DIU de cobre se asocia a una respuesta inflamatoria, caracterizada por la producción en el endometrio de péptidos con actividad de citocina que son conocidos citotóxicos⁶¹. Es probable que en el moco cervicouterino tenga lugar otro efecto espermicida.

El DIU que libera progestágenos suma la acción endometrial del progestágeno a la reacción frente al cuerpo extraño. El endometrio se convierte en caduca con atrofia de las glándulas⁶². El DIU que libera progestágeno probablemente tenga dos mecanismos de acción: la inhibición de la implantación y la inhibición de la capacitación, penetración y supervivencia de los espermatozoides. El DIU de levonorgestrel produce concentraciones séricas del progestágeno que son aproximadamente la mitad de las determinadas con Norplant, por lo que el desarrollo del folículo ovárico y la ovulación también se inhiben en parte; después del primer año, los ciclos son ovulatorios en el 50-75 % de las mujeres, con independencia de su patrón de hemorragia⁶³. Por último, el DIU que libera progestágenos engruesa el moco cervical, creando una barrera a la penetración del esperma.

Tras la extracción de un DIU, se restablece rápidamente el medio intrauterino normal. ***En estudios amplios, no se observa un retraso, independientemente de la duración del uso, en la consecución del embarazo en índices normales, lo que demuestra que no es cierto que el uso del DIU se asocie a infecciones que causan esterilidad***⁶⁴⁻⁶⁷. No se ha observado una diferencia significativa en los índices de embarazo acumulados entre las mujeres que han tenido algún hijo y las mujeres nulíparas o nuligrávidas^{66,67}.

El DIU de levonorgestrel puede asociarse a un ligero aumento de la formación de quistes ováricos, pero son asintomáticos y desaparecen espontáneamente⁶⁸. En las mujeres que utilizan DIU con levonorgestrel no se ha observado un aumento del riesgo de trombosis venosa⁶⁹.

Volver al principio

Beneficios no anticonceptivos del dispositivo intrauterino que contiene levonorgestrel

Debido al efecto favorable de la liberación local de gestágenos en el endometrio, el DIU de levonorgestrel es muy eficaz para el tratamiento de la menorragia, más eficaz que la administración de progestágenos orales, anticonceptivos esteroideos o inhibidores de la síntesis de prostaglandinas, y es mejor que el tratamiento quirúrgico (histerectomía o ablación endometrial)^{37,70-79}.

El DIU de progestágenos reduce rápidamente la dismenorrea y la menstruación (aproximadamente un 40-50 %); con el DIU de levonorgestrel, la hemorragia con el tiempo puede reducirse en un 90 % y, alrededor del 30-40 % de las mujeres presenta amenorrea al cabo de 1 año de la inserción del dispositivo⁸⁰⁻⁸². Las concentraciones medias de hemoglobina y de hierro a largo plazo aumentan en comparación con las cifras previas a la inserción⁸³.

La hemorragia disminuye incluso en presencia de leiomiomas⁸⁴⁻⁸⁸. Existen algunos indicios de que este DIU reduce la prevalencia de miomas y el volumen uterino en presencia de miomas^{84,85,88-90}. No todas las mujeres con miomas responden favorablemente al DIU de

levonorgestrel, algo que normalmente se debe a la presencia de miomas submucosos⁹¹. El DIU de levonorgestrel también reduce eficazmente el volumen uterino y alivia la dismenorrea debida a adenomiosis⁹²⁻⁹⁴.

Las mujeres con trastornos de la hemostasia, como la enfermedad de Von Willebrand, y las tratadas con anticoagulantes suelen tener menstruaciones copiosas. La inserción del DIU que libera levonorgestrel reduce eficazmente la magnitud del sangrado en muchas de estas pacientes, aunque no en todas, lo que sugiere que, con el tiempo, el efecto beneficioso desaparece y es necesario sustituirlo antes⁹⁵⁻⁹⁹.

En un estudio clínico aleatorizado de 5 años de duración que comparó un DIU de cobre con el DIU de levonorgestrel, la tasa de infección pélvica fue menor que la incidencia en una población general con ambos dispositivos, pero la tasa con el DIU de levonorgestrel fue significativamente menor en comparación con el DIU de cobre¹⁰⁰.

El DIU de levonorgestrel se ha utilizado satisfactoriamente para tratar la endometriosis, y especialmente el dolor pélvico y la dismenorrea asociados a esta afección^{40,101-105}. Los resultados pueden ser incluso mejores que con el tratamiento con agonistas de la gonadolibarina (GnRH)¹⁰⁶. Las ventajas del tratamiento de la endometriosis con el DIU de levonorgestrel son: muchos años de eficacia, menos efectos secundarios y anticoncepción.

El DIU de levonorgestrel protege eficazmente el endometrio frente a la hiperplasia y los pólipos en las mujeres tratadas con tamoxifeno u hormonoterapia estrogénica posmenopáusica^{38,41-45, 107-109}. Además, este DIU puede utilizarse para tratar la hiperplasia endometrial^{54,110-114}. Los estudios comparativos indican que el DIU de levonorgestrel es igual de eficaz, y probablemente mejor, que el tratamiento clásico con un progestágeno oral^{111,115,116}. ***Sin embargo, la persistencia de atipia en la biopsia de control a los 6 meses indica que es poco probable que se produzca una remisión.***

Aunque el DIU de levonorgestrel proporciona con seguridad una buena protección frente a la hiperplasia endometrial, los médicos deben estar vigilantes por si aparece una hemorragia atípica (hemorragia que se produce tras un período considerable de amenorrea) y evaluar agresivamente el endometrio. Se han detectado al menos dos casos de adenocarcinoma endometrial en mujeres que usan DIU con levonorgestrel^{117,118}. No obstante, como se ha señalado, muchos estudios han demostrado la protección de este dispositivo frente a la hiperplasia endometrial e incluso la remisión de ésta.

RESUMEN — Beneficios no anticonceptivos del DIU de levonorgestrel:

- Reducción de la menstruación intensa y mejora de la anemia relacionada.
- Tratamiento de la dismenorrea primaria.
- Reducción de la prevalencia de miomas además del volumen uterino y la hemorragia asociados a los miomas.
- Reducción del volumen uterino y el dolor asociados a la adenomiosis.
- Reducción de la hemorragia menstrual en las mujeres con trastornos de la hemostasia y en las tratadas con anticoagulantes.
- Protección frente a la enfermedad inflamatoria pélvica.
- Tratamiento de la endometriosis y el dolor asociado a la endometriosis.
- Inhibición de la endometriosis.
- Protección frente a la hiperplasia y los pólipos endometriales asociados al tratamiento estrogénico posmenopáusico o al tratamiento con tamoxifeno.
- Prevención del embarazo ectópico.
- Reducción del riesgo de cáncer endometrial.

Volver al principio

Eficacia de los dispositivos intrauterinos

Embarazo intrauterino

El TCu-380A está aprobado en Estados Unidos para un uso durante 10 años. No obstante, se ha demostrado que mantiene su eficacia durante al menos 12 años¹¹⁹. Tal como se ha señalado anteriormente, basándonos en un número reducido de usuarias a largo plazo, la utilización del TCu-380A durante 20 años conlleva un riesgo muy pequeño de embarazo²⁸. El TCu-200 está aprobado para un uso de 4 años, y el Nova T, para 5 años. El DIU de levonorgestrel puede usarse durante al menos 7 años, y probablemente durante 10 años^{31,120}. El dispositivo de levonorgestrel que libera 15-20 µg de levonorgestrel al día tiene la misma eficacia que los nuevos DIU de cobre que contienen más de 250 mm² de superficie de cobre^{30,34,121,122}.

No es necesario sustituir los DIU no medicinales. El depósito de sales de calcio en el DIU puede producir una estructura irritante para el endometrio. Si aumenta la hemorragia después de llevar un DIU de este tipo durante algún tiempo, conviene sustituirlo. Algunos médicos (y los autores también) recomiendan cambiar todos los DIU más antiguos por un nuevo DIU medicinal más eficaz.

<i>Dispositivo</i>	<i>Tasa de embarazo (%)</i>	<i>Tasa de expulsión (%)</i>	<i>Tasa de extracción (%)</i>
Asa de Lippes	3	12-20	12-15
Cu-7	2-3	6	11
TCu-200	3	8	11
TCu-380A	0,5-0,8	5	14
DIU de levonorgestrel	0,2	6	17

Si se consideran todos los DIU en conjunto, la tasa real de fracaso en el primer año es de aproximadamente el 3 %, la de expulsión del 10 % y la de extracción del 15 %, debido sobre todo a hemorragia y dolor. Con el uso más prolongado y con la edad, disminuye la tasa de fracaso, al igual que las extracciones por dolor y hemorragia. No obstante, el rendimiento del TCu-380A en los últimos años ha demostrado ser superior al de los DIU anteriores.

	<i>Año</i>									
	<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>	<i>6</i>	<i>7</i>	<i>8</i>	<i>9</i>	<i>10</i>
Embarazo	0,7	0,3	0,6	0,2	0,3	0,2	0,0	0,4	0,0	0,0
Expulsión	5,7	2,5	1,6	1,2	0,3	0,0	0,6	1,7	0,2	0,4
Extracción por hemorragia/dolor	11,9	9,8	7,0	3,5	3,7	2,7	3,0	2,5	2,2	3,7
Extracción por motivos médicos	2,5	2,1	1,6	1,7	0,1	0,3	1,0	0,4	0,7	0,3
Continuación	76,8	78,3	81,2	86,2	89,0	91,9	87,9	88,1	92,0	91,8

Datos de ensayos del Population Council (n = 3 536) y de la OMS (n = 1 396).

En estudios minuciosos, en los que se prestó atención a la técnica y participaron pacientes motivadas, el índice de fracasos con el dispositivo TCU-380A y los otros DIU de cobre más modernos es inferior a 1 por cada 100 mujeres al año^{31,123,126}. El índice neto de embarazos acumulados después de 7 años de uso es de 1,5 por 100 mujeres-año, y después de 12 años, sólo de 1,9 por 100 mujeres (no se comunicó ni un solo embarazo después de 8 años de uso)^{119,127}. En los países en vías de desarrollo, la tasa de fracaso es menor con el DIU que con los anticonceptivos orales¹²⁸, y es ligeramente mayor en las mujeres más jóvenes (menores de 25 años) y fecundas.

Las mujeres usan el DIU durante más tiempo que otros anticonceptivos reversibles. La tasa de continuación con el DIU es superior a la observada con los anticonceptivos orales, los preservativos o los diafragmas, lo que puede reflejar las circunstancias que rodean la elección de un DIU (mujeres de más edad que han tenido hijos).

Expulsión

Alrededor del 5 % de las pacientes expulsan espontáneamente el TCU-380A en el primer año. Las mujeres menores de 20 años tienen un índice de expulsión mayor que las de más edad^{34,129}. En una población de adolescentes nuligrávidas, el índice de expulsión acumulado con el DIU de levonorgestrel fue del 8 %¹³⁰. La expulsión puede asociarse a dismenorrea, flujo vaginal o hemorragia uterina. No obstante, en algunos casos, el único cambio observable es la prolongación o la ausencia de los hilos del DIU. Hay que advertir a las pacientes para que soliciten atención inmediata si sospechan una expulsión. Es necesario retirar el DIU parcialmente expulsado. Si no existe embarazo ni infección, podrá colocarse de inmediato un nuevo DIU (en este caso, se recomienda profilaxis con antibióticos)¹³¹.

Embarazo ectópico

El uso previo de un DIU no eleva el riesgo de embarazo ectópico posterior^{67,132,133} y el uso actual del DIU confiere cierta protección frente a la gestación ectópica¹³²⁻¹³⁷. En el mayor de los estudios, un estudio multicéntrico de la OMS, se llegó a la conclusión de que las mujeres que utilizaban DIU tenían un 50 % menos de probabilidades de tener un embarazo ectópico que las mujeres que no usaban anticoncepción¹³². Esta protección no es tan grande como la proporcionada por la inhibición de la ovulación de los anticonceptivos orales. ***Por lo tanto, cuando una mujer que usa el DIU se queda embarazada, la gestación tiene más probabilidades de ser ectópica. No obstante, la incidencia real de embarazo ectópico en las usuarias de DIU es excepcional.***

Los menores índices de gestación ectópica se observan con los DIU más eficaces, como el TCU-380A (probabilidad 90 % menor que en las mujeres que no usan anticoncepción)¹³⁸. Este índice es la décima parte del que se asocia al asa de Lippes o a dispositivos con menos cobre, como el TCU-200¹³⁸. El DIU de progesterona (que ya no se fabrica) tenía un índice más elevado, debido probablemente a que su acción se limitaba a un efecto local en el endometrio¹³⁵, si bien el índice documentado se basó en cifras muy pequeñas y quizá fuera impreciso. Se han comunicado muy pocos embarazos ectópicos con el DIU de levonorgestrel, debido seguramente a que se asocia a una inhibición parcial de las gonadotropinas y la interrupción subsiguiente del crecimiento y el desarrollo foliculares normales y, en un número importante de ciclos, a la inhibición de la ovulación^{30,36,122,138,139}.

El riesgo de gestación ectópica no aumenta con la duración del uso del TCU-380A ni del DIU de levonorgestrel^{30,127}. En un estudio prospectivo de 7 años de duración, no se observaron embarazos ectópicos con el DIU de levonorgestrel, y en un estudio de 5 años, sólo uno^{30,100}. En la experiencia con 8 000 mujeres/año obtenida de estudios multicéntricos aleatorizados, sólo se ha notificado un embarazo ectópico con el TCU-380A (un índice 10 veces menor que el del asa de Lippes o del TCU-200)³⁰. Por tanto, el riesgo de gestación ectópica durante el uso del DIU de cobre o del DIU de levonorgestrel es mucho menor que en las mujeres que no usan anticoncepción; sin embargo, si se produce un embarazo, hay muchas probabilidades de que sea ectópico¹⁴⁰.

La protección frente a la gestación ectópica conferida por el TCU-380A y el DIU de levonorgestrel hacen de estos dispositivos opciones anticonceptivas aceptables para las mujeres que han tenido algún embarazo ectópico.

Mujeres que no usan anticoncepción, todas las edades 3,00-4,50

DIU de levonorgestrel	0,20
-----------------------	------

DIU TCu-380A	0,20
--------------	------

Volver al principio

Efectos secundarios

Gracias a los métodos eficaces de cribado de las pacientes y al perfeccionamiento de la técnica de colocación, ni los DIU de cobre ni el DIU de levonorgestrel se asocian a un mayor riesgo de esterilidad tras su retirada¹⁴². Incluso si se retira el DIU por algún problema, los índices fecundidad posteriores son normales^{66,67,122}.

Los síntomas que motivan con más frecuencia la interrupción del uso del DIU son el aumento de la hemorragia uterina y del dolor menstrual. En el plazo de 1 año, el 5-15 % de las mujeres dejan de usar el DIU por estos problemas. Los DIU más pequeños de cobre y de progestágenos han reducido considerablemente la incidencia de dolor y hemorragia, pero sigue siendo vital obtener una anamnesis menstrual minuciosa cuando se ayude a una mujer a escoger un DIU. Las mujeres que tienen una hemorragia menstrual prolongada o copiosa, o dismenorrea importante no siempre toleran el DIU de cobre, si bien pueden beneficiarse de un DIU con progestágeno⁸⁰. Dado que la hemorragia y la dismenorrea son más intensos los primeros meses después de la colocación del DIU, el tratamiento con un antiinflamatorio no esteroideo (AINE, un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas) durante las primeras menstruaciones puede reducir estos síntomas y ayudar a la paciente. Incluso las hemorragias copiosas y persistentes se tratan de forma eficaz con AINE¹⁴³. El tratamiento debe empezar al comienzo de la menstruación y mantenerse durante 3 días. En China se comercializa un DIU de cobre que también libera una pequeña cantidad de indometacina y se asocia a una hemorragia claramente menor¹⁴⁴.

No es infrecuente el manchado intermenstrual o la hemorragia ligera durante unos días. Pese a ser molesto, no supone una pérdida importante de sangre. Estas hemorragias deben evaluarse por posibles patologías cervicales o endometriales habituales. Estas alteraciones pueden ser inaceptables para las mujeres que no desean mantener relaciones sexuales durante la hemorragia.

Tras la inserción de un DIU de cobre moderno, la pérdida de sangre menstrual aumenta casi un 55 %, y este grado de hemorragia continúa mientras se utiliza el DIU¹⁴⁵. Esto se asocia a una ligera prolongación (1-2 días) de la menstruación. A lo largo de 1 año, esta pérdida de sangre no origina alteraciones indicativas de ferropenia (p. ej., ferritina sérica). Sin embargo, con el uso más prolongado, la concentración de ferritina disminuye, lo que indica un agotamiento de los depósitos de hierro¹⁴⁶. En las mujeres que llevan mucho tiempo usando el DIU y en las propensas a la anemia ferropénica, conviene valorar la presencia de disminución del hierro y de anemia. En las poblaciones en las que la prevalencia de anemia es elevada, estas alteraciones son más rápidas y se recomiendan suplementos de hierro¹⁴⁷.

Debido a un efecto atrófico y de conversión en caduca del endometrio, con el tiempo puede aparecer amenorrea con el DIU que contiene progestágeno. Con el DIU de levonorgestrel, el 70 % de las pacientes presenta oligomenorrea y el 30-40 % son amenorreicas en el plazo de 2 años^{82,148}. En un grupo de mujeres que usaron el DIU de levonorgestrel durante más de 12 años, el 60 % presentaba amenorrea; el 12 % tenía hemorragias infrecuentes y escasas; y el 28 % tenía una hemorragia regular, pero ligera⁸³. Para algunas mujeres, la falta de menstruación es tan desconcertante que solicitan la retirada del DIU. Por otra parte, este efecto en la menstruación se manifiesta por un aumento de la concentración sanguínea de hemoglobina^{30,123}.

La cantidad de progestágeno que llega a la circulación general procedente del DIU de levonorgestrel es suficiente como para producir efectos secundarios androgénicos, como acné e hirsutismo; sin embargo, en un estudio no pudieron detectarse variaciones en las cifras circulantes de globulina fijadora de hormonas sexuales y, por lo tanto, es improbable que existan efectos clínicos importantes¹⁴⁹. En ocasiones, una paciente presentará alteraciones cutáneas androgénicas faciales o mastalgia. El tratamiento con espironolactona para las reacciones androgénicas (que se expone en el cap. 13) es eficaz y puede disminuirse progresivamente hasta la menor de las dosis satisfactorias. No se producen efectos metabólicos importantes, como alteraciones de la glucosa, la sensibilidad insulínica y los lípidos¹⁵⁰. En un amplio estudio de farmacovigilancia, la incidencia de cáncer de mama en las mujeres que usaban el DIU de levonorgestrel fue equivalente a la de la población general¹⁵¹. La asociación del DIU de levonorgestrel y el tratamiento estrogénico en mujeres

posmenopáusicas no aumentó la densidad mamaria¹⁵².

Algunas mujeres refieren un aumento del flujo vaginal mientras llevan un DIU. Es necesario examinar este síntoma para descartar la presencia de una infección vaginal o cervicouterina. Puede administrarse tratamiento sin necesidad de retirar el DIU.

El uso prolongado del DIU se asocia a una seguridad admirable y a la falta de efectos secundarios. En un estudio prospectivo de 7 años, el uso del DIU de cobre o del DIU de levonorgestrel durante más de 5 años no incrementó las infecciones pélvicas, los índices de embarazo ectópico, la anemia ni los resultados anómalos en las citologías³⁰. La duración del uso no afecta a los índices de gestación ni a su evolución.

La presencia del cobre puede aportar algunos efectos beneficiosos. Se dispone de datos epidemiológicos que indican que tanto el DIU de cobre como el DIU inerte reducen el riesgo de cáncer de endometrio y de cáncer cervicouterino invasivo¹⁵³⁻¹⁵⁸. Probablemente, este efecto protector obedece a la inducción de alteraciones bioquímicas que afectan a las respuestas celulares.

El DIU de cobre no se ve afectado por la resonancia magnética, por lo que no es necesario retirarlo antes de realizar esta prueba; tampoco es preciso excluir a las pacientes o las profesionales del campo de acción de la RM^{159,160}.

Infecciones

Las infecciones bacterianas relacionadas con el DIU se deben a la contaminación de la cavidad endometrial en el momento de la inserción. El estudio clásico de Mishell indicó que el útero se contamina habitualmente por bacterias durante la colocación¹⁶¹. Las infecciones que aparecen 3-4 meses después de la inserción se atribuyen a una ETS, no al resultado directo del DIU. Por tanto, las infecciones prematuras y relacionadas con la inserción son polimicrobianas, derivan de la microflora cervicovaginal endógena y muestran un predominio de anaerobios.

Una revisión de la base de datos de la Organización Mundial de la Salud creada con todos los estudios clínicos sobre el DIU de la OMS concluyó que el riesgo de enfermedad inflamatoria pélvica era seis veces mayor durante los 20 días posteriores a la inserción que más tarde durante el seguimiento, pero la conclusión más importante fue que la EIP era sumamente infrecuente a partir de los 20 días posteriores a la colocación¹⁶². No obstante, en casi 23 000 inserciones de DIU sólo se diagnosticaron 81 casos de EIP, y se observó un escaso número en las situaciones en las que las ETS son poco frecuentes. No existieron diferencias estadísticamente significativas cuando se comparó el DIU de cobre con el asa de Lippes inerte o con el DIU que contiene progestágeno. No obstante, los indicios dejan entrever que el DIU de levonorgestrel puede reducir el número de infecciones genitales^{35,100}.

Estos datos confirman los estudios iniciales que indicaron que el mayor riesgo de infección con los anticonceptivos intrauterinos se produce inmediatamente después de la inserción y que el riesgo de EIP no aumenta con el uso prolongado^{15,18}. El problema de la infección puede reducirse al mínimo con un cribado minucioso y el uso de técnicas asépticas. Ni siquiera las mujeres con diabetes mellitus insulino dependiente presentan un mayor riesgo de infección^{163,164}.

La doxiciclina (200 mg) o la azitromicina (500 mg) administradas por vía oral 1 h antes de colocar el DIU confieren protección frente a la infección pélvica asociada a la inserción, pero es probable que los antibióticos profilácticos apenas resulten beneficiosos para las mujeres con escaso riesgo de ETS. Incluso es poco probable que las mujeres con clamidiosis en el momento de la inserción del dispositivo presenten EIP si la infección se trata sin extraer el DIU después de la obtención de un cultivo positivo¹⁶⁵.

Si se comparan con los anticonceptivos orales, los métodos de barrera y los DIU hormonales, no hay motivo para pensar que los DIU no medicinales o los DIU de cobre confieran protección frente a las ETS¹⁶⁶. Sin embargo, se ha documentado que el DIU de levonorgestrel se asocia a un efecto protector frente a la infección genital y que el DIU de cobre se asocia a títulos más bajos de anticuerpos frente a clamidias^{35,100,167}. El cobre inhibe *in vitro* el crecimiento de las clamidias en las células del endometrio¹⁶⁸. Por tanto, se está poniendo seriamente en duda la asociación entre el uso del DIU y la infección genital (y la esterilidad)¹⁶⁹. Debe aconsejarse a las mujeres que usan el DIU que utilicen además preservativos cuando mantengan relaciones sexuales con una pareja que pueda ser portadora de una ETS. Dado que los hábitos sexuales constituyen el más importante de los factores que modifican el riesgo de infección, los médicos deben preguntar a las mujeres que desean usar un DIU por el número de parejas, las prácticas sexuales de la pareja, la frecuencia con la que mantienen relaciones sexuales, la edad a la que empezaron y los antecedentes de ETS¹⁷⁰. Es improbable que las mujeres de bajo riesgo sufran infecciones genitales mientras utilizan el DIU¹⁸. Hay que animar a las mujeres con riesgo elevado utilizar también el preservativo.

No se tiene la certeza de que el DIU sea inadecuado para las mujeres que tienen un mayor riesgo de sufrir endocarditis bacteriana

(endocarditis previa, cardiopatía reumática o presencia de prótesis valvulares). La contaminación bacteriológica de la cavidad uterina en el momento de la inserción es efímera¹⁶¹. Se ha intentado documentar la existencia de bacteriemia durante la colocación o extracción del DIU en 3 estudios¹⁷¹⁻¹⁷⁴. Sólo en uno de ellos se detectaron pruebas de bacteriemia en el hemocultivo, aunque únicamente en algunas pacientes y de forma transitoria¹⁷³. ***En nuestra opinión, el DIU es aceptable para las pacientes con riesgo de endocarditis bacteriana, si bien debe administrarse profilaxis con antibióticos (amoxicilina, 2 g) 1 h antes de la inserción o la extracción.***

En las mujeres asintomáticas que usan DIU y cuyos cultivos cervicales muestren infección por gonorrea o clamidias, deberá administrarse tratamiento con los fármacos recomendados sin retirar el DIU. No obstante, si hay pruebas de que la infección ha ascendido al endometrio o las trompas de Falopio, se instaurará tratamiento y se retirará el DIU de inmediato. Las bacteriosis vaginales deben tratarse (metronidazol, 500 mg 2 veces al día durante 7 días), pero no es necesario retirar el DIU salvo que exista inflamación pélvica. No hay pruebas de que el uso del DIU afecte a la prevalencia de la vaginosis bacteriana¹⁷⁵.

Para la endometritis simple, en la que el único signo físico es el dolor uterino con la palpación, es adecuada la doxiciclina (100 mg 2 veces al día durante 14 días). En caso de infección tubárica, manifestada por hipersensibilidad al mover el cuello uterino, dolor abdominal de descompresión, hipersensibilidad o masas de los anejos, o leucocitosis y aumento de la velocidad de sedimentación, está indicado el tratamiento parenteral y la retirada del DIU ***cuando se alcance una concentración sérica suficiente de antibiótico.*** La presencia previa de un DIU no modifica el tratamiento de la EIP. Lo más probable es que la infección genital asociada al DIU esté causada por microorganismos no implicados en las ETS¹⁷⁶.

Tratamiento ambulatorio apropiado de las infecciones menos graves:

Cefoxitina (2 g por vía i.m.) más probenecid (1 g por vía oral), o

Ceftriaxona (250 mg por vía i.m.) más doxiciclina (100 mg 2 veces al día por vía oral) durante 14 días, o

Levofloxacin (500 mg por vía oral) 1 vez al día durante 14 días, u

Ofloxacin (400 mg por vía oral) 2 veces al día durante 14 días.

Las infecciones graves requieren hospitalización y tratamiento con:

Cefoxitina (2 g por vía i.v. cada 6 h) o

Cefotetán (2 g por vía i.v. cada 12 h)

Más doxiciclina (100 mg 2 veces al día por vía oral o i.v.)

Seguido de una pauta oral de antibióticos durante 14 días.

Régimen alternativo:

Clindamicina (900 mg por vía i.v. cada 8 h) más

Gentamicina (2 mg/kg por vía i.v. o i.m., seguidos de 1,5 mg/kg cada 8 h), u

Ofloxacin (400 mg por vía i.v. 2 veces al día), o

Levofloxacin (500 mg por vía i.v. 3 veces al día).

Se ha propuesto (en estudios transversales) que el uso del DIU aumentó el riesgo de transmisión del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) de hombre a mujer, especialmente si el DIU se coloca o se retira durante la exposición al hombre infectado^{177,178}. Sin embargo, esta insinuación no está fundamentada, ya que el riesgo con el uso del DIU se determinó en comparación con otros anticonceptivos (que pueden proteger frente a la transmisión), y es complicado ajustar y controlar los numerosos y diversos factores de influencia. En el único estudio longitudinal, no se observó asociación alguna entre el uso del DIU y la adquisición del VIH por las mujeres¹⁷⁹. En el único estudio publicado, no se detectaron diferencias en la transmisión del VIH de mujer a hombre con el uso del DIU¹⁸⁰. Las mujeres infectadas por el VIH que utilizan el DIU como método anticonceptivo *no* presentan una mayor incidencia de complicaciones (incluida la EIP) y la propagación genital del VIH no se ve afectada¹⁸¹⁻¹⁸⁴.

Se cree que el virus de la hepatitis C se transmite por contacto sexual. Un estudio transversal realizado en Turquía indicó que el uso del

DIU en mujeres con relaciones monógamas estables no aumentaba la incidencia de seropositividad para la hepatitis C¹⁸⁵.

Actinomyces

No está clara la importancia de la actinomicosis en las mujeres que usan el DIU. Se han publicado muchos casos de usuarias con abscesos pélvicos unilaterales que contienen bacilos grampositivos, *Actinomyces*¹⁸⁶⁻¹⁸⁸. Sin embargo, *Actinomyces*, parte de la microflora normal del tubo digestivo, se encuentra en la citología de hasta el 30 % de las mujeres que usan DIU de plástico cuando los citólogos buscan estos microorganismos con atención. El índice es muy inferior (menos del 1 %) con los dispositivos de cobre y el DIU de levonorgestrel, y aumenta con la duración del uso^{186,187,189-191}. Además, a veces se detecta la presencia de *Actinomyces* en la vagina sana¹⁹². El médico debe decidir entre retirar el DIU y tratar a la paciente, tratarla sin quitar el DIU o, simplemente, retirar el DIU. Estas pacientes casi siempre están asintomáticas y no presentan signos clínicos de infección. Si existe dolor uterino con la palpación o una masa pélvica, deberá retirarse siempre el DIU después de instaurar tratamiento con bencilpenicilina oral, 500 mg 4 veces al día, que se mantendrá durante 1 mes. Otras pautas antibióticas incluyen: tetraciclina, 500 mg 4 veces al día; doxiciclina, 100 mg 2 veces al día; amoxicilina/ácido clavulánico 500 mg 2 veces al día. Si se detecta *Actinomyces* en la citología de una mujer asintomática, y según nuestra opinión, no es necesario administrar antibióticos ni quitar el DIU. No obstante, se ha recomendado retirar el DIU en este caso y sustituirlo cuando la citología sea negativa, aunque no hay indicios que respalden esta recomendación. Si se ha previsto la sustitución del DIU en una paciente, el dispositivo puede extraerse e introducirse inmediatamente uno nuevo sin que se produzcan efectos adversos¹⁹³.

Otro bacilo anaerobio grampositivo, *Eubacterium nodatum*, parecido a *Actinomyces*, también se ha asociado a la colonización de un DIU¹⁹⁴. *E. nodatum* puede confundirse con *Actinomyces* en las citologías; nuestras recomendaciones pueden aplicarse tanto a uno como a otro.

Volver al principio

Embarazo durante el uso de un dispositivo intrauterino

Aborto espontáneo

El aborto espontáneo es más frecuente en las mujeres que se quedan embarazadas cuando llevan un DIU; la tasa es de alrededor del 40-50 %. Debido a esta elevada tasa de abortos espontáneos, siempre debe retirarse el DIU si se diagnostica una gestación y el hilo es visible. Si se desea continuar con el embarazo, se evitará el uso de instrumental dentro del útero, salvo que pueda evitarse la rotura de las membranas mediante guía ecográfica¹⁹⁵. Tras retirar un DIU cuando los hilos son visibles, el índice de abortos espontáneos se aproxima al 30 %^{196,197}. Si se combina la guía ecográfica con la histeroscopia con dióxido de carbono, es posible identificar un DIU sin hilos y extraerlo al principio del embarazo¹⁹⁸. ***Si el DIU se extrae sin problemas y sin causar traumatismo o se expulsa durante el primer trimestre, no aumenta el riesgo de aborto espontáneo***^{199,200}.

Aborto séptico

Anteriormente, cuando no era fácil extraer el DIU de un útero gestante, se proponía a la paciente un aborto provocado porque se creía que el riesgo de un aborto espontáneo séptico y potencialmente mortal en el segundo trimestre se multiplicaba por 20 si se continuaba con la gestación con el DIU en el útero. No obstante, esta creencia procedía de la experiencia con el escudo de Dalkon. No hay pruebas de que el riesgo de aborto séptico aumente si el embarazo se produce cuando el DIU que está colocado y no es el escudo de Dalkon^{200,201}. Desde 1977 a 2003, no hubo en estados Unidos ningún fallecimiento entre las embarazadas que portaran un DIU²⁹².

Si una paciente decide interrumpir un embarazo que empezó mientras llevaba un DIU, éste se retirará de inmediato. Si no hay pruebas de infección, el DIU puede extraerse con seguridad en una clínica o en la consulta.

Si el DIU está en un útero gestante infectado, sólo se retirará después de iniciar tratamiento antibiótico y siempre que se disponga de equipos de apoyo y reanimación cardiovascular. Es necesario tomar estas precauciones porque la extracción de un DIU de un útero gestante infectado puede provocar shock séptico.

Anomalías congénitas

No hay pruebas de que la exposición del feto a un DIU medicinal sea nociva. El riesgo de sufrir anomalías congénitas no aumenta en los lactantes nacidos de mujeres que se quedan embarazadas mientras llevan un DIU^{200,203}. En un estudio de casos y controles, no se

observó una mayor incidencia de uso de DIU en las gestaciones que culminaron en deformidades por reducción de las extremidades²⁰⁴.

Parto prematuro

La incidencia de parto prematuro se multiplica por 4 cuando se deja puesto el DIU durante la gestación^{200,205-207}.

Otras complicaciones

Sólo se han comunicado complicaciones obstétricas en el parto (p. ej., hemorragia, muerte fetal y dificultades para extraer la placenta) con el escudo de Dalkon colocado.

Volver al principio

Colocación de un dispositivo intrauterino

Selección de las pacientes

Antes de elegir a las candidatas para un uso eficaz del DIU hay que prestar atención a la anamnesis menstrual y al riesgo de ETS. Ni la edad ni el número de partos son factores esenciales en la selección; la consideración más importante son los factores de riesgo de ETS. Las mujeres que tienen varias parejas sexuales, aquellas cuyas parejas tienen varias compañeras, las toxicómanas o alcohólicas, y las que no tienen una relación sexual estable corren un mayor riesgo de contraer una infección genital durante la colocación del DIU y tienen un mayor riesgo de contraer una infección de transmisión sexual con posterioridad^{16,18}. Convendría que estas mujeres usaran preservativos como protección frente a las ETS y un DIU como anticoncepción eficaz.

La EIP actual, reciente o recurrente es una contraindicación para el uso del DIU. Los métodos hormonales y de barrera constituyen una mejor opción para estas mujeres. Las mujeres nulíparas y nuligrávidas pueden usar con seguridad el DIU si tanto ellas como su pareja sexual son monógamos. En una encuesta nacional estadounidense, sólo el 13 % de los adultos había tenido más de una pareja sexual en el año anterior²⁰⁸.

La mayoría de las mujeres son buenas candidatas para el uso del DIU. El DIU que libera levonorgestrel es tan eficaz como los anticonceptivos orales en las mujeres jóvenes nulíparas²⁰⁹. No hay diferencias en cuanto a las complicaciones, incluidas la expulsión y la perforación, al comparar las mujeres que utilizan DIU que han tenido algún hijo y las nulíparas²¹⁰.

Conviene advertir a las pacientes con menstruaciones copiosas acerca del aumento de la hemorragia menstrual que se asocia al DIU de cobre. Las mujeres tratadas con anticoagulantes o que sufren un trastorno hemorrágico no son, evidentemente, buenas candidatas al DIU de cobre, pero sí podrían beneficiarse del DIU de progestágeno.

Existen otras afecciones que pueden afectar al éxito. Las mujeres con anomalías de la anatomía uterina (útero bicorne, mioma submucoso, estenosis del cuello uterino) no siempre pueden albergar un DIU. Éste tampoco es una buena elección cuando la cavidad uterina está deformada por la presencia de leiomiomas.

Según las creencias tradicionales, las escasas mujeres que tienen alergia al cobre o sufren la enfermedad de Wilson (una prevalencia aproximada de 1 por cada 200 000) no deben utilizar DIU de cobre; sin embargo, no se han registrado casos de dificultad, y es dudoso, teniendo en cuenta la baja exposición al cobre, que se produzcan problemas. La cantidad de cobre que se libera diariamente a la circulación es menor de la que se consume en una dieta normal²¹¹. No obstante, para las mujeres con enfermedad de Wilson se recomiendan métodos de barrera o métodos de progestágenos solos de acción prolongada²¹².

Las pacientes inmunodeprimidas no deben usar DIU. Conviene administrar antibióticos profilácticos antes de la colocación y la extracción a aquellas con riesgo de sufrir endocarditis. En nuestra opinión, la displasia cervical no impide la colocación del DIU ni su uso continuo.

Dado que hay muchas mujeres de más edad con diabetes mellitus, cabe destacar que no se ha observado un aumento del número de acontecimientos adversos con el DIU de cobre en las mujeres con diabetes insulino dependiente o no insulino dependiente^{163,164,213}. Sin duda, el DIU puede ser una opción ideal para las diabéticas, sobre todo para las que presentan vasculopatía.

No debe descartarse el DIU sólo porque la paciente sea adolescente. Aunque el rendimiento clínico del DIU en un estudio de adolescentes que habían parido no fue tan satisfactorio como el de las mujeres de más edad, fue similar o algo mejor que el de otros

métodos reversibles usados por las adolescentes²¹⁴. Con un cribado, asesoramiento y cuidados apropiados, el DIU puede proporcionar anticoncepción eficaz a largo plazo a las adolescentes. El índice de continuación con el DIU de levonorgestrel en una población de adolescentes de Nueva Zelanda fue del 85 % al cabo de 1 año¹³⁰.

No existen diferencias importantes en cuanto a la eficacia y los efectos secundarios del DIU entre las mujeres nuligrávidas y las que han parido²¹⁵. Las nuligrávidas que usaron el DIU en el pasado no presentaron un mayor riesgo de esterilidad tubárica en un estudio de casos y controles, pero en un estudio de cohortes se comunicó que las que habían usado el DIU a largo plazo tenían una menor fecundidad que las que habían tomado anticonceptivos orales o usado el DIU durante poco tiempo^{216,217}. Los méritos de los dos estudios son discutibles (el estudio de cohortes adolecía de varios factores de confusión); con diferencia, la mayoría de las pruebas indica que el uso del DIU no altera la fecundidad^{65-67,122,218,219}.

Antes de colocar un DIU, es esencial realizar una exploración minuciosa bimanual y con espéculo. Es importante determinar la posición del útero; el motivo más frecuente por el que se producen perforaciones durante la colocación es una posición posterior del útero. Sin embargo, la perforación es inusual; se calcula que la incidencia es inferior a 1 por cada 3 000 inserciones²²⁰. Si el útero es muy pequeño o muy grande, determinado mediante exploración y ecografía, no siempre es posible colocar el DIU. Para que el uso del DIU sea eficaz, es preferible que el útero no mida menos de 6 cm ni más de 9 cm en la ecografía.

Si es posible, se establecerá la ausencia de infección cervical o vaginal antes de colocar el DIU. Si no es factible, se pospondrá definitivamente la colocación si se observa una secreción mucopurulenta del cuello uterino o existe una vaginitis significativa (incluida la bacteriosis vaginal).

RESUMEN — Uso del DIU y enfermedades:

1. Una mujer que ha tenido un embarazo ectópico puede usar un DIU de cobre o el DIU de levonorgestrel.
2. Las mujeres con menstruaciones copiosas y dismenorrea, incluidas aquellas con un trastorno hemorrágico o tratadas con anticoagulantes, deben considerar el uso del DIU que libera levonorgestrel.
3. Las mujeres con riesgo de endocarditis bacteriana deben recibir antibióticos profilácticos antes de colocar y retirar el DIU.
4. La enfermedad inflamatoria pélvica actual, reciente o recurrente es una contraindicación para el uso del DIU.
5. Las mujeres con diabetes mellitus, tanto insulín dependiente como no insulín dependiente, pueden usar el DIU.
6. Es relativamente fácil colocar un DIU a las mujeres que lactan, y los índices de expulsión y de perforación uterina no se incrementan.

Aspectos principales en el asesoramiento de las pacientes:

1. La protección frente a los embarazos no deseados comienza inmediatamente después de colocar el DIU.
2. La menstruación puede ser más prolongada y copiosa (salvo con los DIU con levonorgestrel); pueden utilizarse tampones.
3. El riesgo de infección pélvica aumenta ligeramente en los primeros meses después de colocar el DIU.
4. La protección frente a las infecciones transmitidas a través de la mucosa vaginal exige el uso de preservativos.
5. Pueden producirse embarazos ectópicos.
6. A veces, el DIU se expulsa de forma espontánea; es importante palpar los hilos del DIU todos los meses para evitar un embarazo no deseado. Si no se encuentran los hilos o se palpa algo duro (que recuerde al armazón del DIU), se comunicará a un médico lo antes posible. Se usará anticoncepción de respaldo hasta que pueda explorarse a la paciente.

Momento idóneo

El DIU puede colocarse sin problemas en cualquier momento después de un parto, un aborto espontáneo o provocado, o durante el ciclo menstrual. Los índices de expulsión eran más elevados cuando los DIU de plástico grandes y más antiguos se colocaban antes de las 8 semanas de puerperio; sin embargo, los estudios indican que el DIU de cobre puede colocarse entre 4 y 8 semanas después del parto sin que aumenten los índices de embarazo, expulsión, perforación uterina o extracción por hemorragia o dolor^{221,222}. El DIU puede colocarse incluso inmediatamente después de un parto vaginal; no se asocia a un mayor riesgo de infección, perforación uterina,

hemorragia puerperal ni subinvolución uterina^{223,224}. No se recomienda colocar el DIU tras un parto vaginal cuando existe una infección intrauterina, y cabe esperar un índice de expulsión ligeramente superior en comparación con la inserción 4-8 semanas después del parto. El DIU también puede colocarse durante una cesárea; el índice de expulsión es algo menor que cuando se introduce inmediatamente después de un parto vaginal²²⁵.

La colocación de un DIU en las mujeres lactantes es algo más sencilla y se asocia a una menor tasa de extracción por hemorragia o dolor²²³. Los informes discrepan en cuanto a si la perforación es más frecuente en las mujeres lactantes^{223,226,227}.

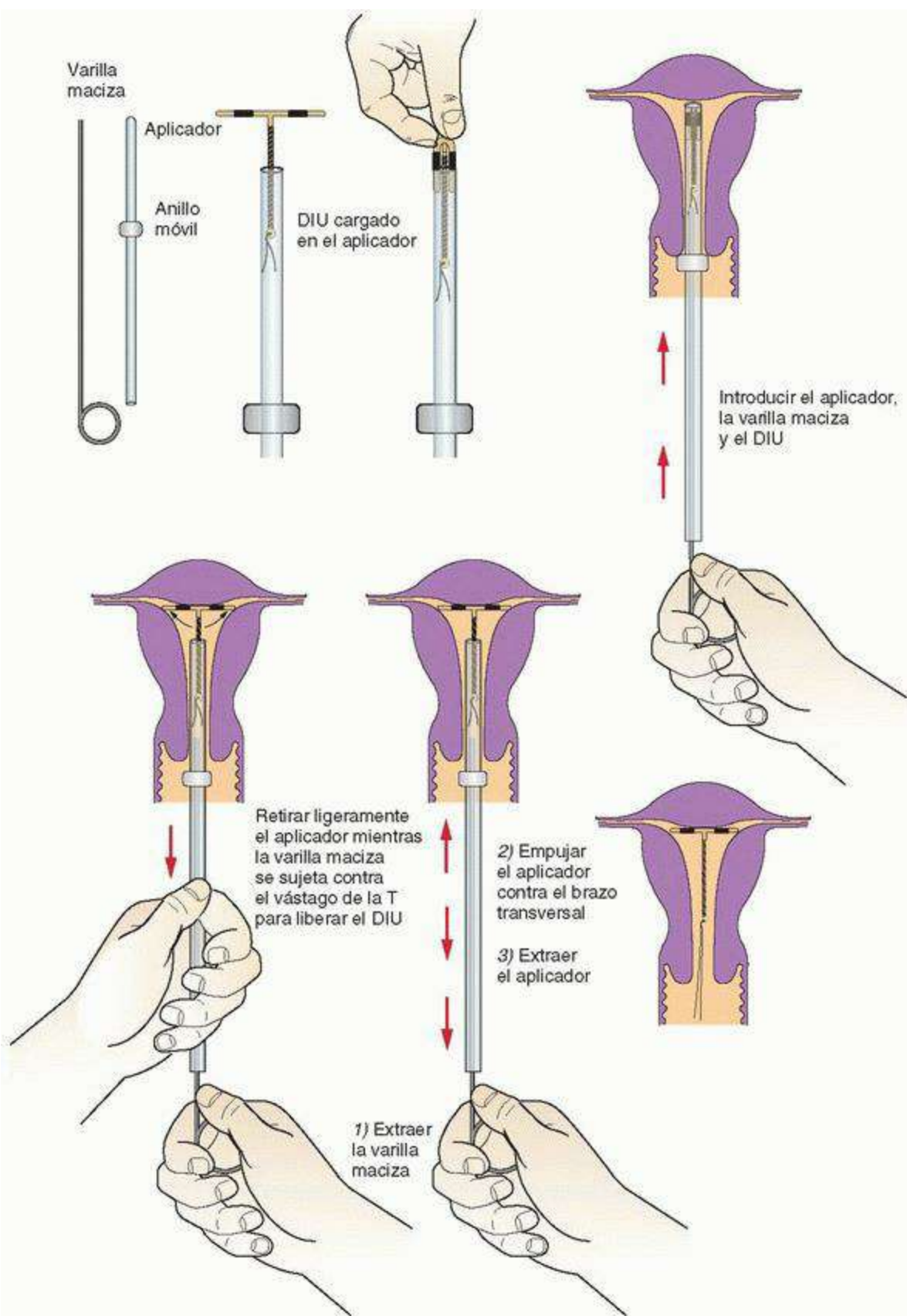
La colocación es más complicada si el cuello uterino se cierra entre las menstruaciones. Las ventajas de colocar el DIU durante la regla o poco después son el conducto cervical más abierto, el enmascaramiento de una hemorragia relacionada con la colocación y la certeza de que la paciente no está embarazada. Estas ventajas relativas quedan anuladas por el riesgo de que se produzca un embarazo no deseado si se retrasa la colocación hasta la siguiente menstruación. Además, hay pruebas de que el índice de expulsión y de interrupción a causa de dolor, hemorragia y embarazo es menor si el DIU se coloca a partir del 11.º día del ciclo menstrual, y la tasa de infección disminuye con las inserciones a partir del 17.º día del ciclo²²⁸.

El DIU puede introducirse inmediatamente después de un aborto en el primer trimestre, pero, después de un aborto en el segundo trimestre, se recomienda esperar hasta que se produzca la involución del útero²²⁹⁻²³¹. Un análisis de decisiones concluyó que la inserción de un DIU inmediatamente después de una intervención para practicar un aborto estaría asociada a una reducción muy importante de embarazos en comparación con la inserción en una consulta posterior y, por lo tanto, incluso si se tienen en cuenta las expulsiones, la inserción del dispositivo después de un aborto es rentable²³¹.

Técnica para la inserción del TCU-380A

La inserción de un DIU lleva tan sólo unos minutos, tiene pocas complicaciones y casi nunca es dolorosa, pero una exploración preoperatoria, la medicación y un equipo adecuado garantizarán una buena experiencia para la paciente. Tras la introducción de un espéculo vaginal, se limpia el cuello del útero con clorhexidina o povidona yodada. Se dejará la torunda de algodón impregnada de antiséptico en la cavidad uterina durante la intervención antes de introducir el DIU. Se aplicará un bloqueo paracervical mediante la inyección de 1 ml de anestésico local (clorprocaína al 1 %) en el labio del orificio del útero (anterior si el útero está en la parte anterior de la pelvis y posterior si está situado posteriormente). La inclusión de 0,4 mg de atropina en el anestésico reducirá la incidencia de reacciones vasovagales. Al cabo de 1 min, se agarrará el labio del orificio del útero con el tenáculo, fijándolo en el primer retén lentamente. Se utilizará el tenáculo para desplazar el cuello del útero hacia el lado derecho de la paciente, con lo que se expone la porción lateral del fondo de la vagina. Se colocará la punta de la aguja en la mucosa del cuello del útero en la posición de las 3 en punto, 1-2 cm lateral con respecto al orificio uterino, se introducirá aproximadamente 4 cm por debajo de la mucosa y se inyectarán unos 4 ml de anestésico, dejando 1 ml adicional por debajo de la mucosa mientras se retira la aguja. A continuación, se desviará el cuello del útero hacia el lado izquierdo de la paciente y se inyectará anestésico local en la posición de las 9 en punto de forma similar.

Se esperará 2-3 min antes de proceder. Un error muy frecuente es no esperar el tiempo suficiente para que la anestesia haga efecto.



Herramientas de imágenes

Muchas mujeres pueden tolerar la inserción de un DIU, especialmente durante la menstruación, sin un bloqueo paracervical. No obstante, en algunas mujeres, la inserción es menos dolorosa con anestésico local y con la administración de un antiinflamatorio no esteroideo entre 30 min y 1 h antes de la intervención. Si no se utiliza un bloqueo paracervical, hacer toser a la paciente justo cuando se aplica el tenáculo reduce el dolor y la posibilidad de que se produzca una reacción vasovagal. Otra técnica para aliviar el dolor consiste en aplicar primero gel de benzocaína al 20 % en la zona donde va colocarse el tenáculo, y luego dejar una torunda de algodón impregnada de gel en la cavidad uterina durante aproximadamente 1 min antes de introducir el DIU²³².

Sondear y determinar la profundidad del útero (para ello puede emplearse el aplicador). El DIU se carga en el aplicador inmediatamente

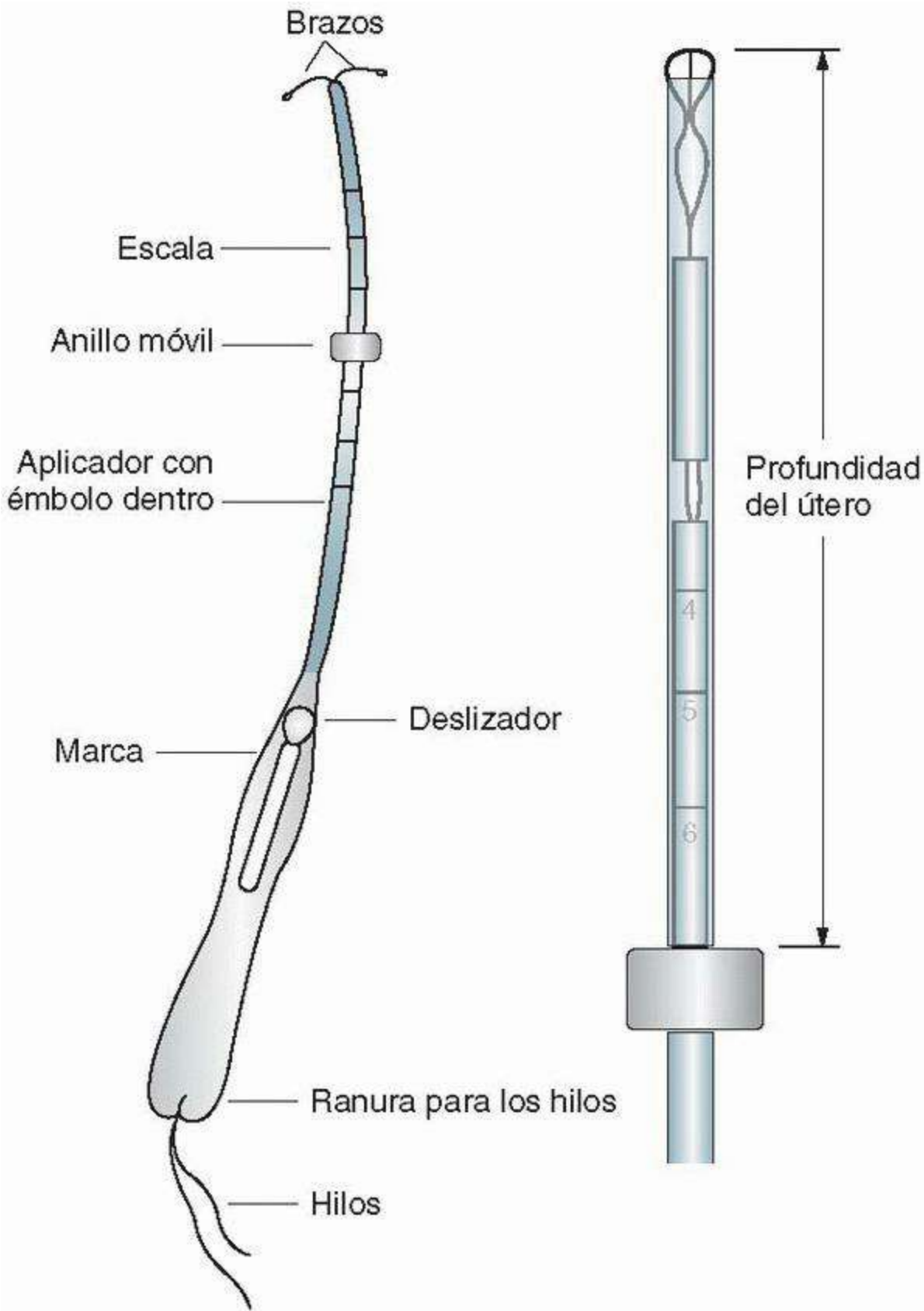
antes de la inserción. Los brazos del TCU-380A deben plegarse manualmente, ya sea con guantes estériles o a través del envoltorio estéril, e introducirse en el extremo del aplicador, justo lo suficiente para que se mantengan en su sitio durante la inserción. Se introduce el aplicador en el útero hasta la profundidad correcta indicada por el anillo móvil de plástico del aplicador. Hay que girar el anillo para que quede en el mismo plano que los brazos horizontales. Cuando el aplicador y el DIU llegan al fondo del útero, se retirará el aplicador unos milímetros. Se comprobará que el brazo transversal del DIU se encuentra en el plano horizontal de manera que las puntas de la T descansen en las regiones de los cuernos de la cavidad endometrial. La colocación del dispositivo en el plano vertical aumenta el riesgo de expulsión y embarazo²³³. Para liberar el TCU-380A, se empujará la varilla maciza hasta notar la resistencia del DIU, se fijará la varilla contra el tenáculo, que se sostiene en tracción, y se retirará el aplicador mientras la varilla maciza se sujeta contra el tronco de la T, soltando los brazos transversales en la parte alta del fondo del útero. Se extraerá la varilla maciza y finalmente el aplicador, procurando no tirar de los hilos. Para asegurarse de que el TCU-380A queda en la parte alta del fondo del útero, tras la extracción de la varilla maciza, empuje el aplicador contra el brazo transversal de la T antes de retirarlo completamente de la cavidad. Cortar los hilos a unos 4 cm del orificio uterino y anotar su longitud en la historia clínica. Los hilos más cortos pueden provocar una sensación desagradable de pelillos que pinchan.

Las pacientes a las que se les acaba de colocar un DIU deben intentar notar los hilos antes de abandonar la sala de exploración. Resulta útil entregarles los trozos de hilo cortados para que se hagan una idea de qué deben notar. La paciente tiene que realizar una palpación cada mes para comprobar que el DIU sigue allí después de cada menstruación. Se advertirá a la paciente de que las dos primeras menstruaciones suelen ser más intensas. Como sucede con todas las intervenciones realizadas en el consultorio, hay que proporcionar un número de teléfono disponible las 24 h del día para preguntas o dudas urgentes, y especialmente para notificar un dolor, una hemorragia o un flujo vaginal atípicos.

Se recomienda una revisión al cabo de 1 mes para detectar problemas susceptibles de orientación y tratamiento. Las mujeres que presentan una menstruación más intensa o irregular durante el mes siguiente a la inserción del dispositivo tienen un mayor riesgo de extracción debido a la hemorragia y el dolor²³⁴. La intensificación del apoyo junto con el tratamiento con un antiinflamatorio no esteroideo puede permitir el mantenimiento del método.

Técnica para la inserción del DIU que contiene levonorgestrel

Hay que prepararse para la inserción del dispositivo tal como se ha descrito anteriormente para el DIU de cobre. Abrir el envase estéril y soltar los hilos. Comprobar que el deslizador está en la parte más distante (hacia la paciente) y que los brazos del DIU están en posición horizontal. Sujetando el deslizador firmemente, se tirará de ambos hilos para cargar el DIU en el aplicador hasta que los tiradores situados en los extremos de los brazos cierren el espacio abierto del aplicador. Se engancharán los hilos en la ranura de la base del aplicador, y se desplazará el anillo móvil para que la superficie delantera quede a la profundidad del útero determinada con la sonda. Se sujetará firmemente el deslizador con el pulgar u otro dedo; se introducirá el aplicador en el útero hasta que el anillo móvil quede aproximadamente a 1,5 cm o 2 cm del cuello del útero (lo que permite que los brazos tengan espacio para abrirse). Sujetando el aplicador con firmeza, se soltarán los brazos retirando el deslizador hasta la marca (la línea horizontal en relieve); se esperará 10-30 s para que los brazos se abran completamente. Sujetando el deslizador en su nueva posición, se introducirá el aplicador suavemente hasta que el anillo móvil entre en contacto con el cuello del útero, dejando los brazos en la parte alta del fondo del útero. Se liberará el DIU tirando del deslizador hacia abajo y se comprobará que los hilos quedan sueltos. Se extraerá el aplicador y se cortarán los hilos.



Herramientas de imágenes

Para conseguir la máxima eficacia y un índice bajo de expulsión, es fundamental colocar el dispositivo contra la parte anterior del fondo del útero. Puede comprobarse si la colocación es correcta mediante ecografía, algo especialmente útil cuando se introducen DIU en cavidades grandes (después de un embarazo o cuando hay miomas).

Antibióticos profilácticos

La doxiciclina (200 mg) administrada por vía oral 1 h antes de colocar el DIU confiere protección frente a la infección pélvica asociada a la colocación, si bien en 3 estudios aleatorizados y doblemente ciegos, dos realizados en África y uno en Turquía, no se hallaron ventajas

significativas en los grupos tratados²³⁵⁻²³⁷. También se ha usado como profilaxis la azitromicina en dosis de 500 mg, que supuestamente ofrece más protección porque su semivida es más prolongada²³⁸. Sin embargo, en un estudio clínico aleatorizado realizado en mujeres de bajo riesgo no se observó efecto alguno en la tasa posterior de extracción del DIU ni en la morbilidad cuando se administraron 500 mg de azitromicina 1 h antes de colocar el DIU²³⁹. En las mujeres con escaso riesgo de ETS, la incidencia de infección es tan baja que no puede esperarse efecto beneficioso alguno con los antibióticos profilácticos²⁴⁰.

Volver al principio

Extracción del dispositivo intrauterino

El DIU se extrae normalmente agarrando los hilos con unas pinzas de anillo o unas pinzas sujetagapas y ejerciendo una firme tracción. Si no pueden observarse los hilos, a menudo es posible extraerlos del conducto cervical rotando dos bastones de algodón o un hisopo para citología en el conducto endocervical. Si se necesitan más maniobras, se administrará bloqueo paracervical. La administración oral de un antiinflamatorio no esteroideo de antemano reducirá los calambres uterinos.

Si no es posible identificar los hilos del DIU ni extraerlos del conducto endocervical, se pasará una sonda uterina de plástico suave hasta la cavidad endometrial después de aplicar bloqueo paracervical. Las sondas metálicas normales son demasiado pesadas e insensibles para este fin. A menudo se palpa el DIU con la sonda y se localiza pegado a la pared anterior o posterior del útero. El dispositivo se extrae entonces con un fórceps Facit o con unas pinzas de cocodrilo dirigidas al lugar donde se palpó el DIU, procurando abrir las pinzas al máximo nada más atravesar el orificio interno, de forma que se pueda atrapar el DIU entre las mandíbulas. Si no se saca fácilmente el DIU con estas pinzas, la visualización directa mediante ecografía o histeroscopia puede facilitar la tarea. La ecografía es menos dolorosa y más cómoda, y debe ser la primera opción.

La fecundidad se recupera enseguida y el embarazo se produce a un ritmo normal tras la extracción del DIU, antes que cuando se deja de tomar anticonceptivos orales^{66,67,121,122}. La evolución del embarazo tras la retirada del DIU se asocia a una incidencia normal de abortos espontáneos y de gestaciones ectópicas¹²².

Si una paciente desea seguir usando el DIU, podrá colocarse uno nuevo nada más retirar el antiguo. En este caso, se recomienda la profilaxis con antibióticos.

DIU incrustado

Si no es fácil retirar el DIU, la visualización directa mediante ecografía o histeroscopia puede resultar útil. La ecografía es más segura y económica^{195,241}. La ecografía transvaginal proporciona la mejor imagen para confirmar la localización del DIU, pero apenas deja espacio para el procedimiento de extracción. Una estrategia más adecuada consiste en llenar la vejiga y usar un transductor abdominal para obtener imágenes de la cavidad uterina conforme se introducen las pinzas. Hay que abrir las pinzas al máximo y comprobar si el DIU se mueve al atraparlo con ellas. Si es así, se cerrarán firmemente las pinzas y se extraerá el DIU. Si no se consigue, se vuelven a introducir las pinzas en un plano distinto, apoyando una mandíbula de la pinza abierta primero contra la pared anterior y después contra la pared posterior del útero. Si este método no da resultado, estará indicada la histeroscopia.

Cómo localizar un DIU desplazado

Cuando no se localice el DIU, además de la expulsión, habrá que considerar que el DIU haya perforado el útero hasta alojarse en la cavidad abdominal (un episodio muy improbable) o bien que se haya quedado incrustado en el miometrio. Todos los DIU son radioopacos, pero su localización mediante radiografía exige 2-3 proyecciones, requiere mucho tiempo y es cara; además, no permite dirigir el instrumental. Una ecografía rápida y a tiempo real en la consulta es el mejor método para localizar un DIU perdido, tanto si se quiere retirar, como si no. Si no es posible visualizar el DIU mediante ecografía, se necesitan radiografías abdominales porque el DIU puede haber ascendido y estar oculto.

Si se advierte que el DIU está perforando el miometrio o alojado en la cavidad abdominal, se retirará mediante una laparoscopia quirúrgica, generalmente con anestesia general. Si el DIU está en la cavidad uterina, pero no puede agarrarse con unas pinzas bajo guía ecográfica, la mejor opción es una histeroscopia. Ambas vías son útiles si el DIU ha causado una perforación parcial.

El cobre en la cavidad abdominal puede provocar la formación de adherencias, lo que dificulta la extracción laparoscópica²⁴². Aunque antiguamente no se extraían de la cavidad abdominal los dispositivos perforantes inertes sin asas cerradas, la práctica actual es retirar todo DIU perforante, incluido el sistema de liberación de levonorgestrel. Dado que las perforaciones causadas por el DIU suelen producirse durante la colocación, es importante comprobar su posición correcta buscando el hilo unas semanas después de su inserción.

Es improbable que la perforación uterina por sí sola cause algo más que dolor y hemorragia transitorios, y no siempre se detecta durante la colocación del DIU. Si cree que se ha producido una perforación, estará indicada una ecografía inmediata, de forma que pueda extraerse el dispositivo antes de que se formen adherencias.

Debemos considerar la verdadera dimensión de este problema. Con los DIU de nueva generación (de cobre y levonorgestrel), parece que la formación de adherencias es una reacción inmediata que no progresa y rara vez causa complicaciones graves²⁴³. En situaciones apropiadas (en las que el riesgo de la cirugía sea considerable), el médico y la paciente pueden preferir no retirar el DIU desplazado si no hay síntomas preocupantes²⁴⁴. No obstante, se ha documentado un caso de perforación sigmoidea 5 años después de la inserción, y la opinión mayoritaria aboga por retirar el DIU que haya causado perforación inmediatamente después del diagnóstico²⁴⁵.

Volver al principio

Dispositivos intrauterinos en las mujeres de más edad

El uso cada vez mayor del DIU por parte de mujeres de más edad responde a la necesidad creciente de una anticoncepción reversible. Los DIU de cobre y de levonorgestrel figuran entre los anticonceptivos más eficaces y son superiores a algunos tipos de esterilización quirúrgica. El menor uso del DIU en Estados Unidos contrasta con la experiencia en el resto del mundo, una respuesta complicada a la publicidad y los litigios. El aumento del riesgo de infecciones pélvicas con los DIU que se usan actualmente se limita al procedimiento de colocación y al transporte de patógenos al aparato genital superior. Este riesgo puede reducirse eficazmente al mínimo mediante un proceso minucioso de cribado de ETS y empleando una técnica aséptica adecuada.

El DIU es un anticonceptivo reversible que supone una buena opción para las mujeres de más edad. Éstas son más propensas a ser monógamas (al igual que sus parejas) y tienen menos probabilidades de sufrir EIP; para las que ya han tenido los hijos que desean, la preocupación por la fecundidad y los problemas de dismenorrea y hemorragias son aspectos secundarios. Si no es importante la protección frente a las ETS, el DIU de cobre puede proporcionar una anticoncepción muy eficaz hasta la menopausia, y sólo exige la comprobación de los hilos de forma ocasional. Por otra parte, dado que las alteraciones de los patrones de hemorragia son más frecuentes en este grupo de edad, podría ser necesario retirar el DIU para no confundir una hemorragia que pudiera obedecer a enfermedad endometrial. Dado que las mujeres de más edad son más propensas a la diabetes mellitus, cabe destacar que no se ha observado un mayor número de acontecimientos adversos con el DIU de cobre en las mujeres con diabetes insulino dependiente ni en las que sufren diabetes no insulino dependiente^{164,213}. El DIU no es una opción adecuada cuando la cavidad uterina está deformada por la presencia de leiomiomas. Se dispone de datos epidemiológicos que indican que tanto el DIU de cobre como el DIU inerte reducen el riesgo de cáncer de endometrio y de cáncer cervicouterino invasivo¹⁵³⁻¹⁵⁷, debido seguramente a las alteraciones bioquímicas inducidas que afectan a la respuesta celular.

Merece la pena plantearse el uso del DIU de levonorgestrel especialmente en las mujeres mayores. Este DIU dura hasta 10 años, y reduce la menstruación y las tasas de infecciones genitales³⁴⁻³⁶. Debido al impacto favorable de los progestágenos de liberación local sobre el endometrio, el DIU de levonorgestrel es muy eficaz para el tratamiento de la menorragia, igual de eficaz que la administración de progestágenos orales (con menos efectos secundarios) y mejor que el tratamiento quirúrgico (histerectomía o ablación endometrial)^{72-75,77}. El uso del DIU de levonorgestrel también reduce la hemorragia en las mujeres con leiomiomas uterinos, y existen algunos indicios de que este DIU reduce la prevalencia de miomas, aunque no el volumen de los miomas existentes^{85,88,89}.

El DIU de levonorgestrel protege eficazmente el endometrio frente a la hiperplasia en las mujeres que utilizan tamoxifeno o tratamiento estrogénico posmenopáusico^{39,41-45,107}. Además, este DIU puede utilizarse para prevenir y tratar la hiperplasia endometrial^{110,111,113}. Pero merece la pena volver a hacer hincapié en que, aunque el DIU de levonorgestrel proporciona con seguridad una buena protección frente a la hiperplasia endometrial, los médicos deben estar muy atentos por si aparece una hemorragia atípica y evaluar agresivamente el endometrio.

Volver al principio

Mitos acerca del dispositivo intrauterino

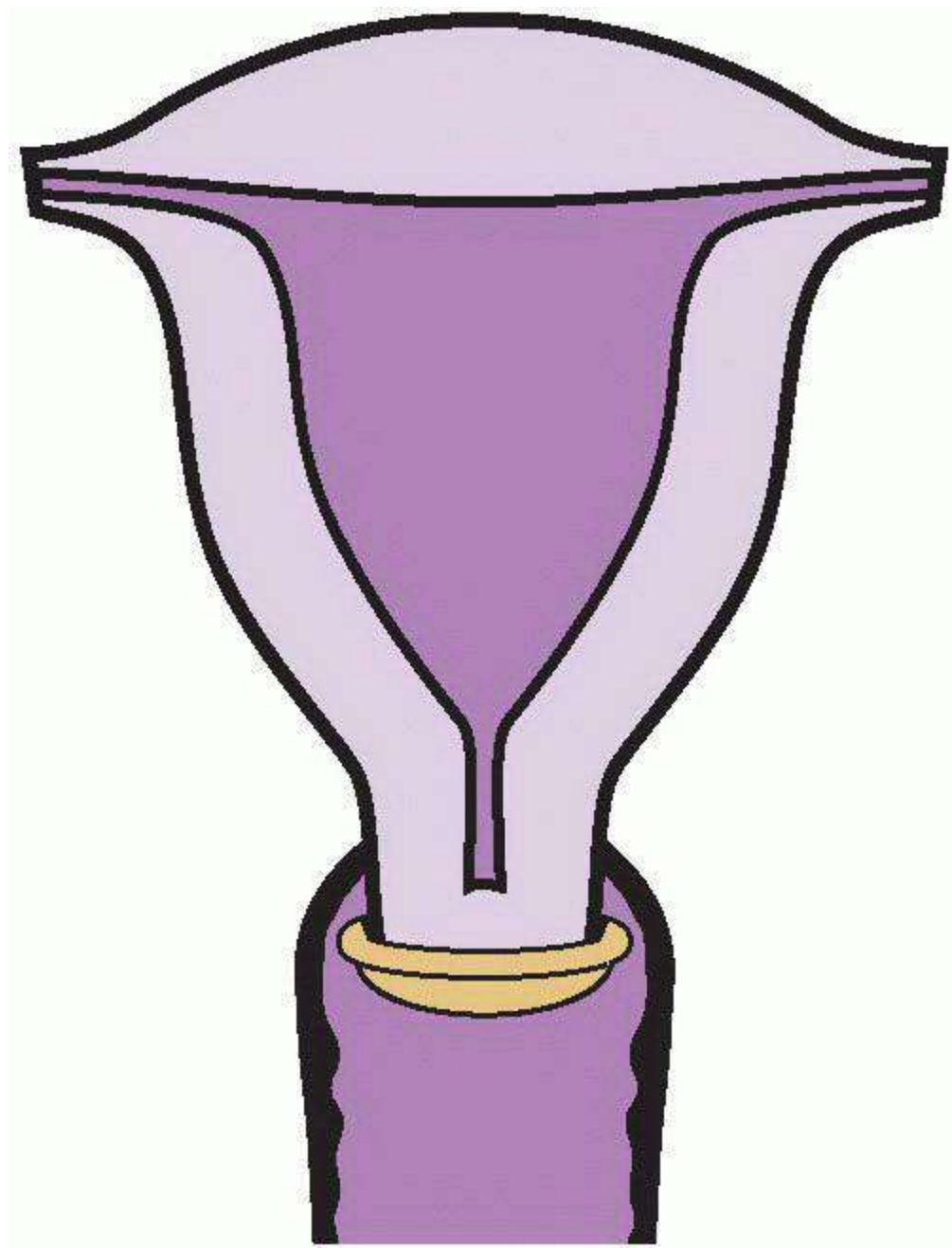
Esperamos que la información facilitada en este capítulo haya enterrado mitos específicos asociados a los DIU. Para hacer mayor hincapié, las siguientes frases proporcionan las respuestas correctas a lo que creemos que son ideas falsas comunes entre los médicos:

1. El DIU NO provoca abortos.

- 2. El mayor riesgo de infección con el DIU moderno está relacionado SOLAMENTE con la inserción del dispositivo.
- 3. El uso del DIU NO aumenta el riesgo de EIP ni de esterilidad.
- 4. El DIU NO aumenta el riesgo de embarazo ectópico y PUEDE utilizarse en mujeres que han tenido anteriormente un embarazo ectópico.
- 5. El DIU puede utilizarse en las mujeres nulíparas.
- 6. El DIU puede introducirse inmediatamente después del parto, incluso después de un aborto en el primer y el segundo trimestre.
- 7. El DIU PUEDE introducirse en mujeres infectadas por el VIH.
- 8. El DIU moderno NO HA EXPUESTO a los médicos a pleitos.

Todas las referencias están disponibles en: <http://www.lwwes.com/fritzandsperoff>

Volver al principio



Herramientas de imágenes

Los métodos anticonceptivos de barrera son los que más se han utilizado a lo largo de la historia documentada. Estos métodos, los más antiguos, han saltado ahora al primer plano mientras respondemos al impacto personal y social de las infecciones de transmisión sexual. Una nueva necesidad de seguridad sexual ha llevado el respeto actual y nuevos avances al preservativo, mientras los otros métodos de barrera siguen cubriendo las necesidades de las parejas adecuadas. El coito interrumpido (la «marcha atrás») también es un método anticonceptivo antiguo que merece la comprensión y la valoración actuales.

Historia de los métodos de barrera

La utilización de anticonceptivos vaginales es probablemente tan antigua como el *Homo sapiens*. Las referencias a esponjas y tapones aparecen ya en los primeros escritos. Sin embargo, el diafragma y el capuchón cervical no se inventaron hasta finales del siglo XIX, el mismo período que fue testigo del comienzo de las investigaciones con sustancias espermicidas.

La anticoncepción intravaginal se encontraba muy extendida en culturas aisladas de todo el mundo. Las japonesas utilizaban bolas de papel de bambú, las mujeres islámicas empleaban hojas de sauce y las habitantes de las islas del Pacífico usaban algas. En escritos antiguos pueden encontrarse referencias a tapones adhesivos, elaborados con sustancias pegajosas, que se colocaban en la vagina antes

del coito. En sociedades preilustradas, un método eficaz tenía que ser el resultado de ensayos y errores, incluido un poco de buena suerte.

¿Cómo se expandieron los conocimientos anticonceptivos? Evidentemente, hasta la época moderna, las personas no consultaban a los médicos con respecto a la anticoncepción. Los conocimientos anticonceptivos se consideraban parte de la tradición popular, perpetuados sin lugar a dudas por la tradición oral. Las circunstancias sociales y técnicas de las épocas antiguas conspiraban para dificultar notablemente la comunicación de información. No obstante, aun cuando faltaban conocimientos, no faltaba el deseo de evitar la concepción. De ahí el uso extendido de pociones, evacuaciones orgánicas y amuletos; todos ellos pueden describirse mejor como «mágicos».

En papiros egipcios datados en el año 1850 a.C. se hace referencia a tapones de miel, goma, acacia y excrementos de cocodrilo. Las descripciones de técnicas anticonceptivas por Sorano se consideran las mejores de la historia hasta la época moderna¹. Sorano de Éfeso vivió entre los años 98 y 138, y a menudo se ha aludido a él como el ginecólogo más importante de la antigüedad. Estudió en Alejandría y ejerció en Roma. Su magnífica obra estuvo perdida durante siglos y no se publicó hasta 1838. Sorano proporcionó instrucciones explícitas con respecto a la manera de preparar brebajes que probablemente combinaban acciones de barrera y espermicidas. Era partidario de reducir nueces y frutas (probablemente muy ácidas y espermicidas) a pulpa, y aconsejaba la colocación de lana suave en el orificio cervical. Describió hasta 40 combinaciones diferentes.

Los primeros protectores del pene eran simplemente eso, ya que pretendían proporcionar profilaxis frente a la infección. En 1564, Gabriel Falopio, una de las primeras autoridades en el campo de la sífilis, describió un preservativo de lino que cubría el glande del pene. El preservativo de lino de Falopio se siguió del recubrimiento completo con pieles e intestinos de animales, aunque su uso con fines anticonceptivos no puede fecharse hasta antes del siglo xviii.

Existen muchas versiones que explican el origen del término *condón*. La mayoría lo atribuyen a un tal Dr. Condom, un médico que ejerció en Inglaterra en el siglo xvii. La historia más famosa sostiene que el Dr. Condom inventó la vaina en respuesta al disgusto manifestado por Carlos II en relación con el número de sus hijos ilegítimos. Todos los intentos de averiguar el origen de este médico han resultado vanos. Este origen del término no puede confirmarse ni descartarse. Es posible que condón derive de la palabra latina *condon* que significa «receptáculo»¹. En 1800, podían obtenerse preservativos en los prostíbulos de toda Europa, aunque nadie quería reivindicarlo. Los franceses denominaron al preservativo «chubasquero inglés», en tanto que los ingleses lo conocían como «carta francesa».

La vulcanización del caucho revolucionó el transporte y la anticoncepción. La vulcanización del caucho data de 1844 y, en 1850, se podían conseguir preservativos de este material en Estados Unidos. La introducción del látex líquido y la maquinaria automática permitió finalmente que los preservativos fiables fueran abundantes y asequibles.

Los diafragmas aparecieron por primera vez en publicaciones alemanas de la década de 1880-1890. Un ginecólogo alemán llamado C. Haase escribió extensamente acerca de su diafragma, utilizando el seudónimo de Wilhelm P. J. Mensinga. El diafragma de Mensinga mantuvo su diseño original con pocos cambios hasta la época moderna.

El uso del capuchón cervical estuvo disponible antes que el del diafragma. Un ginecólogo neoyorquino llamado E. B. Foote escribió un folleto en el que describía su empleo en torno a 1860. En la década de 1930-1940, el capuchón cervical fue el método anticonceptivo de prescripción más extendido en Europa. ¿Por qué no se aceptó el capuchón cervical en Estados Unidos? La respuesta no está clara. Hay quien culpa a la actitud más remilgada respecto a la sexualidad como explicación de por qué las mujeres estadounidenses tenían dificultad para aprender las técnicas de colocación por sí mismas.

La experimentación científica con inhibidores químicos de los espermatozoides se inició en el siglo xix. En la década de 1950-1960, se comercializaron más de 90 productos espermicidas diferentes y algunos de ellos se utilizaron en los primeros intentos de controlar la fecundidad en India². Con la aparición del dispositivo intrauterino y el desarrollo de la anticoncepción oral, disminuyó el interés en los espermicidas y descendió el número de productos.

En las últimas décadas del siglo XIX, se hizo mucha publicidad de preservativos, diafragmas, pesarios y jeringas para ducha vaginal; sin embargo, no lograron un uso generalizado. Únicamente desde 1900 se ha democratizado, alentado y fomentado el conocimiento y la aplicación de la anticoncepción. Y sólo desde 1960 la enseñanza y práctica de la anticoncepción pasaron a formar parte de los programas de medicina universitaria, aunque no sin dificultades. En la década de 1960-1970, Duncan Reid, Catedrático de Obstetricia de la Facultad de Medicina de Harvard, organizó y atendió a mujeres en una clínica clandestina con fines anticonceptivos. En la «Consulta del Dr. Reid», dentro del Boston Lying-In Hospital, las mujeres podían recibir anticonceptivos que no podían obtenerse en ningún otro lugar de la ciudad.

Porcentaje de mujeres con embarazo

<i>Método</i>	<i>Mínimo previsto (%)</i>	<i>Típico (%)</i>
Ningún método	85	85
Anticonceptivo hormonal combinado	0,3	8,7
Anticonceptivo sólo progestágenos	0,5	3,0
DIU:		
DIU con levonorgestrel	0,1	0,1
Cobre T-380A	0,6	1,0
Implante	0,05	1,0
Inyectable:		
3 meses	0,3	0,3
1 mes	0,05	3,0
Parche	0,3	8,0
Anillo vaginal	0,3	8,0
Esterilización femenina	0,5	0,7
Esterilización masculina	0,1	0,2
Abstinencia periódica:		25,3
Calendario	9,0	
Método de la ovulación	3,0	
Sintotérmico	2,0	

Postovulación	1,0	
Espermicidas	18,0	29,0
Capuchón cervical:		
Mujeres con partos previos	26,0	32,0
Mujeres nulíparas	9,0	16,0
Esponja:		
Mujeres con partos previos	20,0	32,0
Mujeres nulíparas	9,0	16,0
Diafragma y espermicidas	6,0	16,0
Preservativo:		
Masculino	2,0	17,4
Femenino	5,0	27,0
Coito interrumpido («marcha atrás»)	4,0	18,4

En 1961, C. Lee Buxton, Catedrático de Obstetricia y Ginecología de la Facultad de Medicina de Yale, y Estelle Griswold, la directora ejecutiva de 61 años del Connecticut Planned Parenthood, abrieron cuatro clínicas Planned Parenthood en New Haven, en una acción que desafiaba la ley vigente en Connecticut. En un examen evidente de la ley de Connecticut, Buxton y Griswold fueron arrestados en la clínica de Orange Street, en una situación arreglada de antemano y diseñada por Buxton y Griswold a instancias del fiscal del distrito. Se les halló culpables y fueron multados con 100 dólares, pero se pospuso su encarcelamiento porque el objetivo evidente era lograr una decisión del Tribunal Supremo de Estados Unidos. Buxton fue condenado definitivamente a la cantidad insignificante de la multa. El 7 de junio de 1965, el Tribunal Supremo votó 7 contra 2 para anular la ley de Connecticut basándose en el derecho constitucional a la intimidad. No fue hasta 1972 y 1973 cuando se anularon las últimas leyes estatales que prohibían la distribución de anticonceptivos.

Volver al principio

Riesgos y beneficios comunes a todos los métodos de barrera

Los métodos de barrera (preservativos y diafragmas) proporcionan protección (reducción aproximada del 50 %) frente a las enfermedades de transmisión sexual (ETS) y la enfermedad inflamatoria pélvica (EIP)⁶⁻¹⁰. Entre ellas figuran las infecciones por clamidias, gonococos, tricomonas, herpes simple, citomegalovirus y virus de la inmunodeficiencia humana (VIH); sin embargo, se ha comprobado que sólo el preservativo previene la infección por el VIH. La protección de las ETS tiene un efecto beneficioso sobre el

riesgo de esterilidad tubárica y embarazo ectópico^{8,11}. No se han efectuado estudios clínicos destacados acerca de las ETS y los capuchones cervicales o el preservativo femenino, aunque estos métodos deberían ser eficaces. Las mujeres que nunca han utilizado métodos anticonceptivos de barrera tienen prácticamente el doble de probabilidades de presentar un cáncer de cuello uterino^{11,12}. El riesgo de síndrome del shock tóxico aumenta con los métodos de barrera femeninos, pero su incidencia real es tan infrecuente que no constituye una consideración clínica importante¹³. No obstante, debe aconsejarse que eviten los métodos de barrera a las mujeres que han presentado síndrome del shock tóxico.

Métodos de barrera y preeclampsia

Un estudio de casos y controles inicial indicó que los métodos anticonceptivos que evitaban la exposición a los espermatozoides conllevaban un mayor riesgo de preeclampsia¹⁴. Este hecho no se confirmó en un análisis cuidadoso de dos grandes estudios prospectivos sobre el embarazo¹⁵. Esta conclusión última fue más convincente en cuanto que derivó de una base de datos referida a una cohorte prospectiva extensa.

Volver al principio

Diafragma

El primer método anticonceptivo eficaz bajo el control de la mujer fue el diafragma vaginal. La distribución de diafragmas fue el motivo de la detención de Margaret Sanger en la ciudad de Nueva York en 1918. Esto seguía siendo una cuestión muy discutida en 1965, cuando la decisión del Tribunal Supremo en el caso de Griswold contra Connecticut puso fin a la prohibición de la anticoncepción en ese estado. En 1940, un tercio de las parejas estadounidenses que empleaba anticoncepción utilizaba el diafragma. Esta cifra disminuyó hasta el 10 % en 1965 tras la introducción de los anticonceptivos orales y los dispositivos intrauterinos, y cayó aproximadamente hasta el 1,9 % en 1995, y hoy en día el uso del diafragma prácticamente ha desaparecido en Estados Unidos.

Eficacia

Los índices de fracaso en las mujeres que usan diafragmas oscilan entre cifras de tan sólo el 2 % por año de uso y otras de hasta el 23 %. El índice de fracasos con el uso típico después de 1 año de utilización es del 16 %³⁻⁵. Las mujeres casadas de mayor edad con un uso más prolongado son las que obtienen la máxima eficacia, aunque las jóvenes pueden emplear diafragmas con mucho éxito si son alentadas y aconsejadas de un modo adecuado. No se han llevado a cabo estudios adecuados para determinar si la eficacia es diferente con y sin espermicidas¹⁶.

Efectos secundarios

El diafragma es un método anticonceptivo seguro que casi nunca provoca efectos secundarios, incluso de poca importancia. En ocasiones, las mujeres refieren irritación vaginal por la goma del látex o la gelatina o crema espermicida utilizada con el diafragma. Menos del 1 % interrumpe el empleo de los diafragmas por estos motivos. Las infecciones urinarias son de dos a tres veces más frecuentes en las usuarias de diafragmas que en las mujeres que utilizan anticoncepción oral^{17,18}. Posiblemente, el borde del diafragma presiona contra la uretra y causa una irritación que se percibe como de origen infeccioso, o bien puede causarse una infección real al tocar la región perineal o por un vaciado incompleto de la vejiga. Es más probable que los espermicidas empleados con el diafragma puedan aumentar el riesgo de bacteriuria por *E. coli*, quizá debido a una alteración de la microflora vaginal normal¹⁹. La experiencia clínica indica que la micción tras el coito resulta útil y, en caso necesario, puede recomendarse una única dosis poscoital de un antibiótico preventivo. La profilaxis poscoital es eficaz con trimetoprima-sulfametoxazol (1 comprimido poscoital), nitrofurantoína (50 mg o 100 mg poscoitales) o cefalexina (250 mg poscoitales).

El ajuste inadecuado o la retención prolongada (más de 24 h) puede provocar abrasión vaginal o irritación mucosa. No existe relación entre el uso normal de los diafragmas y el síndrome del shock tóxico²⁰. No obstante, tiene sentido reducir al mínimo el riesgo de shock tóxico retirando el diafragma después de 24 h y durante la menstruación.

Efectos beneficiosos

La utilización de diafragmas reduce la incidencia de gonococia cervical, tricomonas y clamidias²¹, enfermedad inflamatoria pélvica^{8,22} y esterilidad tubárica^{6,1}. Hasta ahora no hay datos relativos al efecto del uso de diafragmas sobre la transmisión del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida) por el VIH, aunque, debido a que la vagina permanece expuesta, es improbable que el diafragma proteja frente al VIH. Un estudio clínico demostró que el diafragma no tenía un efecto beneficioso añadido frente al VIH cuando se

utilizaba con el preservativo²³. Una ventaja importante del diafragma es su bajo coste. Los diafragmas son duraderos y, con los cuidados oportunos, pueden durar varios años.

Elección y uso del diafragma

Existen tres tipos principales de diafragmas de látex y la mayor parte de los fabricantes los producen en tamaños que varían entre 50 mm y 105 mm de diámetro, en incrementos de 2,5 mm a 5 mm. La mayoría de las mujeres emplean tamaños de entre 65 mm y 80 mm. El diafragma SILCS, es una barrera de silicona con un gel anticonceptivo²⁴. Se comercializa en un único tamaño que se adapta a la mayoría de las mujeres y, por lo tanto, no es necesario ir al médico ni realizar ajustes. El diafragma Milex Wide Seal también es de silicona y se comercializa en 8 tamaños que necesitan ajustes.

El diafragma de látex elaborado con un *muelle metálico plano* o un *muelle enrollado* se mantiene en línea recta cuando se aprieta en los bordes. Este tipo es adecuado para las mujeres con un buen tono muscular vaginal y una fosita adecuada por detrás del arco púbico. Sin embargo, a muchas mujeres les resulta difícil colocar el borde posterior de estos diafragmas planos en el fondo de saco posterior y por encima del cuello uterino.

Los *diafragmas arqueados* son más fáciles de utilizar por la mayoría de las mujeres. Se presentan en dos tipos. El tipo All-Flex se dobla en un arco con independencia de dónde se aprieten los extremos alrededor del borde. El tipo en bisagra debe apretarse entre los ejes para formar un arco simétrico, y adopta una forma más estrecha cuando se aprieta, por lo que quizá resulte más fácil de colocar para algunas mujeres. Los diafragmas arqueados permiten que el borde posterior del diafragma se deslice con más facilidad por el cuello uterino hasta el fondo de saco posterior. Las mujeres con un tono muscular vaginal deficiente, cistocele, rectocele, un cuello uterino largo o un cuello uterino anterior de un útero en retroversión emplean los diafragmas arqueados con más éxito.

Ajuste

El uso satisfactorio de un diafragma depende de su ajuste adecuado. El médico debe disponer de anillos o diafragmas de ajuste aséptico en todos los diámetros. Estos dispositivos deben desinfectarse escrupulosamente lavándolos con una solución de lejía. En el momento de la exploración pélvica, se coloca el dedo medio contra la pared vaginal y el fondo de saco posterior, mientras se eleva la mano anteriormente hasta que la sínfisis del pubis quede colindante al dedo índice. Este lugar se marca con el pulgar del examinador para aproximarse al diámetro del diafragma. Se introduce el anillo o diafragma con el ajuste correspondiente y tanto el médico como el paciente evalúan el ajuste.

Si el diafragma presiona con demasiada fuerza contra la sínfisis del pubis, se selecciona un tamaño más pequeño. Si el diafragma está demasiado suelto (se sale al toser o acostarse), se selecciona el mayor tamaño siguiente. Tras obtener un buen ajuste, se retira el diafragma haciendo gancho con el dedo índice por debajo del borde y por detrás de la sínfisis y tirando. Es importante enseñar a la paciente estos procedimientos durante y después del ajuste. A continuación, la paciente debe introducir el diafragma, verificar su colocación adecuada e intentar su retirada.

Momento de uso

Las mujeres que utilizan diafragmas precisan instrucciones adicionales acerca del momento de utilización del diafragma en relación con el coito y el uso de espermicidas. Ninguno de estos consejos se ha evaluado de una forma rigurosa en estudios clínicos; por lo tanto, estas recomendaciones representan el consenso de la experiencia clínica.

El diafragma debe introducirse no más de 6 h antes del coito. Se colocará el equivalente a una cucharada de crema o gelatina espermicida en la cúpula del diafragma antes de su introducción, y se extenderá parte del espermicida alrededor del borde con un dedo. El diafragma debe mantenerse colocado durante unas 6 h (pero no más de 24 h) tras el coito. Se colocará más espermicida en la vagina antes de cada nuevo episodio de coito mientras esté colocado el diafragma.

Reevaluación

El adelgazamiento, el aumento de peso, el parto vaginal e incluso el coito pueden modificar el calibre vaginal. El ajuste de un diafragma debe evaluarse todos los años en el momento de la exploración periódica.

Cuidados del diafragma

Tras su retirada, el diafragma debe lavarse con agua y jabón, aclararse y secarse. No es necesario ni deben aplicarse polvos de ningún tipo en el diafragma. Es aconsejable emplear agua para comprobar de forma periódica la existencia de fugas. Los diafragmas deben conservarse en un lugar fresco y oscuro.

Volver al principio

Capuchón cervical

El capuchón cervical fue popular en Europa mucho tiempo antes de su reintroducción en Estados Unidos. Los estudios clínicos estadounidenses han demostrado que el capuchón cervical Prentif es aproximadamente tan eficaz como el diafragma, aunque algo más complicado de ajustar (sólo se presenta en cuatro tamaños) y más difícil de introducir (debe colocarse de forma precisa sobre el cuello uterino)^{25,26}. La eficacia se reduce de manera notable en las mujeres con partos previos.

El capuchón cervical de látex Prentif presenta varias ventajas con respecto al diafragma. Puede dejarse colocado durante más tiempo (hasta 48 h) y no es necesario utilizarlo con un espermicida. Sin embargo, se ha documentado que la colocación de una cucharada de espermicida en el capuchón antes de la aplicación aumenta la eficacia (hasta un índice de fracaso del 6 % en el primer año) y prolonga el tiempo de uso al disminuir la incidencia de flujo maloliente (un síntoma frecuente después de 24 h)²⁶.

El tamaño del cuello uterino varía considerablemente de una mujer a otra, y el cuello uterino cambia en cada mujer a causa del embarazo o la cirugía. En el 80 %, aproximadamente, de las mujeres puede lograrse un ajuste adecuado. Es posible que las mujeres con un cuello uterino demasiado largo o demasiado corto, o con un cuello uterino muy anterógrado en la vagina, no sean idóneas para el empleo de un capuchón. Sin embargo, las mujeres con relajación de la pared vaginal o pélvica, que no pueden retener el diafragma, pueden llegar a poder emplear el capuchón.

Las mujeres en que puede ajustarse uno de los cuatro tamaños del capuchón Prentif deben aprender primero a identificar el cuello uterino y a deslizar a continuación el capuchón hacia el interior de la vagina, subirlo por la pared vaginal posterior y colocarlo sobre el cuello uterino. Después de su introducción y de cada coito, debe comprobarse el cuello uterino para garantizar que se encuentra cubierto.

El capuchón cervical puede dejarse colocado durante 2 días, aunque algunas mujeres presentan un flujo maloliente al cabo de este tiempo. Debe dejarse colocado durante al menos 8 h después del coito a fin de garantizar que no queda ningún espermatozoide móvil en la vagina. Para retirar el capuchón (al menos 8 h después del coito), se ejercerá presión con la yema de un dedo para romper el sello. Se hace gancho con el dedo sobre el borde del capuchón para tirar de él y extraerlo de la vagina. Tumbarse o sentarse en cuclillas puede ayudar a poner el cuello uterino al alcance del dedo.

La causa más frecuente de fracaso es la expulsión del capuchón del cuello uterino durante el coito. No existen pruebas de que los capuchones cervicales provoquen síndrome del shock tóxico ni cambios displásicos en la mucosa cervical²⁷. Parece probable (aunque aún no se ha constatado) que los capuchones cervicales aporten la misma protección frente a las ETS que el diafragma.

El FemCap, elaborado con goma de silicona no alergénica, tiene una forma parecida al gorro de un marino, un diseño que permite un mejor ajuste sobre el cuello uterino y en los fondos de saco vaginales, y que proporciona un «ala» para una extracción más sencilla²⁸. Es posible que este capuchón sea más fácil de ajustar y utilizar. Existen tres tamaños, uno para mujeres nulíparas y otros dos mayores para las que han tenido un parto vaginal. En un estudio clínico aleatorizado, la tasa de embarazos con FemCap fue prácticamente del doble en comparación con un diafragma²⁹.

El escudo de Lea es un anticonceptivo de barrera vaginal compuesto de silicona^{30,31}. Este dispositivo blando y flexible se presenta en un tamaño, se ajusta sobre el cuello uterino y se mantiene colocado por la presión de la pared vaginal a su alrededor. Hay una válvula colapsable que comunica con una abertura de 9 mm en el cuenco que se ajusta sobre el cuello uterino. Esta válvula permite equiparar la presión de aire durante la introducción y el drenaje de las secreciones y el flujo cervical, lo que permite un buen ajuste sobre el cuello uterino. Se utiliza un lazo grueso en forma de U adherido al lado anterior del cuenco para estabilizar el dispositivo durante su introducción y retirada. La porción más gruesa del dispositivo se configura para rellenar el fondo de saco posterior, por lo que contribuye a su colocación y estabilidad sobre el cuello uterino. Se recomienda la adición de un espermicida, colocado en el cuenco. El escudo de Lea está diseñado para permanecer colocado durante 48 h tras el coito. Las tasas de embarazo son semejantes a las de otros métodos de barrera y no se han notificado efectos adversos graves³².

Ovés es un capuchón cervical de silastic que se encuentra disponible en tres tamaños, con un lazo para su introducción y retirada. Los estudios se han limitado a cantidades muy pequeñas de mujeres y no existen datos acerca de su eficacia³³.

Volver al principio

Esponja anticonceptiva

La esponja vaginal anticonceptiva es un sistema de liberación mantenida de un espermicida. La esponja también absorbe el semen y bloquea la entrada al conducto cervical. La esponja Today es un disco de poliuretano con hoyuelos impregnado con 1 g de nonoxinol 9. Alrededor del 20 % del nonoxinol 9 se libera durante las 24 h que se deja colocada la esponja en la vagina. Protectaid es una esponja de poliuretano disponible en Canadá y Hong Kong (también puede obtenerse en internet) que contiene tres espermicidas y un gel dispersante³⁴. Los espermicidas son colato de sodio, nonoxinol 9 y cloruro de benzalconio. Esta combinación ejerce acciones antivíricas *in vitro*³⁵. La sustancia dispersante, polidimetisiloxano, forma un revestimiento protector en toda la vagina, que ofrece una protección mantenida.

Para introducirla, la esponja Today se humedece con agua (se escurre el exceso) y se coloca firmemente contra el cuello uterino. Siempre debe transcurrir un mínimo de 6 h tras el coito antes de su retirada, aunque la esponja se haya dejado colocada durante 24 h antes del coito (el máximo tiempo de uso, por lo tanto, es de 30 h). Puede introducirse inmediatamente antes del coito o con una antelación máxima de 24 h. Se extrae haciendo gancho con un dedo a través de la cinta adherida al dorso de la esponja. La esponja Protectaid puede introducirse hasta 12 h antes del coito y es más fácil de retirar que la Today. Evidentemente, la esponja no representa una buena elección en las mujeres con alteraciones anatómicas que dificultan su introducción y colocación adecuada.

En la mayoría de los estudios, la eficacia de la esponja supera a la de las espumas, gelatinas y comprimidos, pero es inferior a la asociada al uso de diafragmas o preservativos^{5,36-38}. Algunos estudios indicaron unos índices superiores de fracaso (el doble) en las mujeres con partos previos, lo que señala que un solo tamaño podría no adaptarse a todas las usuarias³⁹.

Las tasas de interrupción son generalmente mayores en las mujeres que utilizan esponjas, en comparación con los diafragmas y espermicidas. Algunas mujeres, sin embargo, prefieren la esponja porque aporta una protección continua durante 24 h con independencia de la frecuencia de coitos. Además, es más fácil de utilizar y más limpia.

Entre los efectos secundarios asociados a la esponja se encuentran las reacciones alérgicas en alrededor del 4 % de las usuarias. Otro 8 % refiere sequedad, dolor o prurito vaginal. Algunas mujeres consideran que la retirada de la esponja es difícil. No hay riesgo de síndrome del shock tóxico y, en realidad, el nonoxinol 9 retrasa la replicación de los estafilococos y la producción de toxinas. Han surgido ciertas inquietudes relativas a que la esponja pueda lesionar la mucosa vaginal y favorecer la transmisión del VIH⁴⁰. Las mujeres que utilizan la esponja presentan tasas más bajas de infección por gonococos, tricomonas y clamidias⁸.

Volver al principio

Espermicidas

Se utilizan gelatinas, cremas, espumas, supositorios combinados, comprimidos efervescentes, supositorios efervescentes y películas solubles como vehículos de productos químicos que inactivan los espermatozoides en la vagina antes de que puedan introducirse en la porción superior del aparato genital. Algunos se emplean junto con diafragmas, capuchones y preservativos, pero incluso cuando se utilizan aislados pueden proporcionar protección frente al embarazo.

Durante siglos, se han utilizado diversas sustancias químicas y una amplia variedad de medios por vía vaginal como anticonceptivos. Los primeros pesarios espermicidas comercializados se elaboraron en Inglaterra en 1885 con mantequilla de coco y sulfito de quinina. Estos materiales u otros parecidos se utilizaron hasta la década de 1920-1930, momento en que se comercializaron comprimidos efervescentes que liberaban dióxido de carbono y acetato mercúrico de fenilo. Los espermicidas modernos, introducidos en la década de 1950-1960, contienen principios activos superficiales que lesionan las membranas celulares de los espermatozoides. Las sustancias que se emplean en la actualidad son nonoxinol 9, octoxinol 9, cloruro de benzalconio y menfegol. La mayoría de los preparados contienen 60-100 mg de estas sustancias en cada aplicación vaginal, con concentraciones que oscilan entre el 2 % y el 12,5 %.

Productos representativos:

Película anticonceptiva vaginal VCF (70 mg de nonoxinol 9)

Espumas

Delfen (nonoxinol 9, 12,5 %)

Emko (nonoxinol 9, 8 %)

Koromex (nonoxinol 9, 12,5 %)

Gelatinas y cremas

Conceptrol (nonoxinol 9, 4 %)

Delfen (nonoxinol 9, 12,5 %)

Ortho Gynol (nonoxinol 9, 3 %)

Ramses (nonoxinol 9, 5 %)

Koromex Jelly (nonoxinol 9, 3 %)

Supositorios

Encare (nonoxinol 9, 2,27 %)

Koromex Inserts (nonoxinol 9, 125 mg)

Semicid (nonoxinol 9, 100 mg)

Advantage 24 es un gel anticonceptivo que se adhiere a la mucosa vaginal y aporta una disponibilidad más prolongada de nonoxinol 9; está diseñado para ser eficaz durante 24 h. Aunque puede adquirirse sin receta, no se dispone de datos adecuados procedentes de ensayos clínicos. Allendale-N9 es una película anticonceptiva vaginal que contiene más nonoxinol 9 que VCF⁴¹. También se ha desarrollado una película de Allendale que contiene cloruro de benzalconio en lugar de nonoxinol 9⁴². Además de actividad espermicida, el cloruro de benzalconio es microbicida y muestra actividad frente al VIH⁴³. El cloruro de benzalconio se encuentra disponible con fines anticonceptivos en forma de supositorio, en una esponja y como crema en varios países.

Aunque los estudios *in vitro* han revelado que los espermicidas destruyen o inactivan la mayoría de los patógenos que provocan infecciones de transmisión sexual, entre ellas la infección por el VIH, no puede afirmarse que aporten protección frente a estas infecciones. Se ha descrito que los espermicidas evitan la seroconversión del VIH, así como que carecen de efectos; por consiguiente, no puede contarse con los espermicidas por sí solos para proteger frente al VIH⁴⁴⁻⁴⁸. En un estudio clínico controlado efectuado en profesionales del sexo, nonoxinol 9 no logró proteger frente a la transmisión del VIH⁴⁹. Los estudios clínicos han indicado reducciones del riesgo de gonococia⁵⁰⁻⁵², infecciones pélvicas²² e infecciones por clamidias^{50,52}. Sin embargo, estos estudios probablemente reflejaron el uso de preservativos. En estudios con placebo, el nonoxinol 9 no proporcionó protección frente a la gonococia ni las clamidias^{49,53-55}. De hecho, existe preocupación respecto a que la utilización frecuente de espermicidas pudiera irritar la vagina y favorecer la transmisión del VIH⁴⁵. Debido a esta inquietud, los fabricantes de preservativos suspendieron la producción de preservativos lubricados con nonoxinol 9. Existen escasas diferencias en cuanto a la incidencia de tricomoniasis, candidiasis o vaginosis bacteriana entre las mujeres que usan espermicidas⁵⁶. ***La mejor prueba indica que los espermicidas no aportan protección adicional frente a las infecciones de transmisión sexual con respecto a la asociada a los preservativos; por consiguiente, los espermicidas no deben utilizarse sin preservativos cuando un objetivo importante es evitar la infección por VIH, gonococos o clamidias.***

Eficacia

Únicamente la abstinencia periódica demuestra un intervalo de eficacia tan amplio en diferentes estudios como el observado en los estudios de espermicidas. Parece que la eficacia depende más de la población estudiada que del fármaco utilizado. La eficacia oscila entre menos del 1 % y cerca del 33 % de fracasos en el primer año de uso. Las tasas de fracaso de alrededor del 20 % y el 25 %

durante 1 año de uso son lo más habitual^{4,57}. Un estudio clínico aleatorizado en el que se comparó la película anticonceptiva vaginal VCF (72 mg de nonoxinol 9) con los comprimidos efervescentes Conceptrol (100 mg de nonoxinol 9) registró índices equiparables de embarazos a los 6 meses (24,9 % con la película y 28 % con el comprimido)⁵⁷. En una evaluación aleatorizada de los diversos productos, se llegó a la conclusión de que una dosis de 52,5 mg de nonoxinol 9 fue menos eficaz (22 % a los 6 meses) que las que contienen 100 mg o 150 mg (cerca del 15 % a los 6 meses; no se evaluaron dosis intermedias)⁵⁸. Estos índices son muy elevados, alrededor del 30 % y el 40 % durante 1 año de uso. ***Aunque mejor que ningún método, los espermicidas aislados no deben recomendarse con fines anticonceptivos salvo que el fracaso del método y el embarazo sean aceptables.***

Los espermicidas deben aplicarse entre 10 min y 30 min antes del coito. Las gelatinas, cremas y espumas siguen siendo eficaces durante 8 h, en tanto que los comprimidos y supositorios lo son durante menos de 1 h. En caso de no haber eyaculación durante el período de eficacia, debe aplicarse de nuevo el espermicida. Debe aplicarse de nuevo de manera definitiva en cada episodio coital.

Las duchas vaginales poscoitales son anticonceptivos ineficaces aunque contengan sustancias espermicidas. La ducha poscoital se efectúa demasiado tarde para evitar el ascenso rápido de los espermatozoides (en el plazo de segundos) a las trompas de Falopio.

Ventajas

Los espermicidas son relativamente baratos y pueden obtenerse con facilidad en muchos puntos de venta al por menor sin receta médica. Esto los hace populares entre los adolescentes y otras personas con coitos infrecuentes o impredecibles. Además, los espermicidas son sencillos de utilizar.

Efectos secundarios

No se han observado efectos secundarios graves ni problemas de seguridad en todos los años de utilización de los espermicidas. La única cuestión sería planteada fue una posible asociación entre el uso de espermicidas y anomalías congénitas o abortos espontáneos. Los análisis epidemiológicos, incluido un metaanálisis, llegaron a la conclusión de que existen pruebas insuficientes que respalden estas asociaciones⁵⁹⁻⁶¹. Los espermicidas no se absorben a través de la mucosa vaginal en concentraciones suficientemente altas para tener efectos sistémicos⁶². Se ha observado lesión de la mucosa vaginal y cervical (desepitelización sin inflamación) con nonoxinol 9, y la repercusión global en la transmisión del VIH, aunque desconocida, resulta preocupante^{63,64}.

El principal problema de escasa importancia es la alergia que aparece en el 1 % al 5 % de las usuarias, relacionada con el excipiente o la sustancia espermicida. El empleo de un producto diferente suele resolver el problema. Las mujeres que usan espermicidas también presentan una microflora vaginal alterada que favorece la colonización de *E. coli*, lo que conlleva una mayor predisposición a las infecciones urinarias, según se ha señalado en las mujeres que usan diafragmas juntamente con espermicidas^{18,65}.

Búsqueda de anticonceptivos para evitar las infecciones de transmisión sexual

Durante las dos últimas décadas, el desarrollo de microbicidas anticonceptivos para prevenir las infecciones de transmisión sexual, especialmente la infección por el VIH, se ha investigado exhaustivamente. El fármaco ideal sería un microbicida tópico que evitara la infección y tuviera propiedades espermicidas. Cualquier medicamento nuevo tiene que igualar al preservativo de látex, que bloquea las bacterias y los virus con una eficacia de casi el 100 %. El camino es largo, de modo que se extiende desde el estudio *in vitro* a la aplicación clínica. Una sustancia aceptable debe evitar la lesión de las células epiteliales vaginales y la alteración de la microflora vaginal y el sistema de liberación debe ser fácil de utilizar. Carraguard, un microbicida que contiene carragenina, una sustancia procedente de un alga marina, es un buen ejemplo de la frustración en este campo. Tras un desarrollo exhaustivo por parte del Population Council, un amplio estudio clínico de fase III a largo plazo realizado en Sudáfrica concluyó que Carraguard no evitaba la transmisión vaginal del VIH⁶⁶. Acidform y BufferGel, geles ácidos espermicidas y microbicidas, demostraron ser seguros y eficaces en estudios clínicos de fase I, cuando se cargaron en un dispositivo parecido a un diafragma^{67,68}.

Volver al principio

Preservativos

Aunque el conocimiento de los preservativos como un método anticonceptivo eficaz, así como protector frente a las infecciones de transmisión sexual, ha aumentado enormemente en los últimos años, aún debe lograrse algo más para alcanzar el nivel adecuado de uso de preservativos. La eficacia anticonceptiva y la prevención de las infecciones de transmisión sexual deben vincularse y promocionarse

públicamente. El preservativo masculino es el único anticonceptivo que ha demostrado que evita la infección por VIH.

Existen tres objetivos concretos: uso correcto, uso constante, y obtención fácil y asequible. Si se cumplen estos objetivos, los primeros años del siglo xxi serán testigo de la fabricación anual de 20 000 millones de preservativos.

Hay diversos tipos de preservativos. La mayoría están fabricados de látex; actualmente también se elaboran con poliuretano y goma de silicona. Aún pueden obtenerse preservativos de «piel natural» (intestino de cordero) (en torno al 1 % de las ventas). Los preservativos de látex tienen un grosor de entre 0,3 mm y 0,8 mm. Los espermatozoides que presentan un diámetro de 0,003 mm no pueden penetrar los preservativos. Los microorganismos que provocan infecciones de transmisión sexual y sida tampoco penetran los preservativos de látex, aunque pueden penetrar los fabricados con intestino^{69,70}. Los datos señalan que el uso del preservativo (látex) también evita la transmisión del virus del papiloma humano (VPH)⁷¹. La utilización de espermicidas o preservativos recubiertos de espermicidas aumenta la incidencia de bacteriuria por *E. coli* e infecciones urinarias por *E. coli* o *Staphylococcus saprophyticus* debido a la alteración inducida por el espermicida de la microflora vaginal^{19,72}. El uso constante de preservativos cuando la pareja es VIH seropositiva es sumamente eficaz en lo que se refiere a evitar la transmisión del VIH; no se observó seroconversión en 124 parejas que utilizaron preservativos de manera constante en comparación con un 12,7 % de seroconversiones después de 24 meses en las parejas con uso inconstante^{73,74}. Las mujeres cuyas parejas usan preservativos tienen menos probabilidades de infectarse por el VIH⁷⁵.

Una evaluación de la bibliografía mundial llegó a la conclusión de que el uso constante de preservativos proporciona protección frente al VIH en un grado equiparable a la eficacia del preservativo en la prevención del embarazo (lo que refleja un cierto uso inconstante y otras vías de transmisión)⁷⁴. Además, los preservativos protegen frente a la transmisión del virus del herpes simple de varones infectados a mujeres⁷⁶.

Cabe esperar que los preservativos de poliuretano protejan frente a las infecciones de transmisión sexual y el VIH, basándose en la eficacia *in vitro* como barrera a las bacterias y los virus. Son inodoros, es posible que tengan una mayor sensibilidad y son resistentes al deterioro por el almacenamiento y los lubricantes. Las personas que sufren el problema infrecuente de alergia al látex pueden emplear preservativos de poliuretano. Se han comunicado roturas y deslizamientos equiparables a los de preservativos de látex⁷⁷. Sin embargo, en un estudio aleatorizado y bien diseñado, el preservativo de poliuretano presentó una tasa de rotura seis veces mayor, y otro estudio en el que se compararon preservativos de látex y poliuretano reveló una mayor tasa de embarazos con este último^{78,79}.

Los preservativos pueden tener el extremo cuadrado o fusiforme, y ser lisos o ribeteados, de color o transparentes, y estar lubricados o no. Se trata de estrategias de comercialización dirigidas a generar ideas individuales de placer y disfrute⁸⁰. Un problema que se repite a menudo es la supuesta reducción de la sensibilidad del glande del pene que acompaña al uso del preservativo⁸⁰. Es algo que nunca se ha estudiado de manera objetiva, y es probable que esta queja sea una percepción (o excusa) sin base real. Un médico puede superar esta objeción recomendando el uso de preservativos más finos (y más esotéricos), sabiendo que cualquier diferencia responde también más a una percepción que a la realidad.

Al igual que sucede con la mayoría de los métodos anticonceptivos, las parejas casadas y de mayor edad, con experiencia en la utilización de preservativos y con sólidos motivos para evitar otro embarazo utilizan de un modo mucho más eficaz este método que las jóvenes solteras con escasa experiencia anticonceptiva. Esto no significa que los preservativos no sean anticonceptivos útiles para los adolescentes, en los que es probable que el sexo sea inesperado o infrecuente. La reciente disminución del índice de embarazos en las adolescentes refleja en parte un uso más extendido de los preservativos por parte de los adolescentes preocupados en evitar la infección por VIH.

Las mujeres que van a empezar a utilizar preservativos necesitan instrucciones si pretenden evitar el embarazo y las enfermedades de transmisión sexual. El preservativo debe colocarse en el pene antes de que llegue a tocar a la pareja. Los varones no circuncidados deben retraer el prepucio. Antes de desenrollar el preservativo hacia la base del pene, se exprimirá el aire de la punta del reservorio con los dedos pulgar e índice. La punta del preservativo se extenderá más allá del final del pene para crear un reservorio que recoja el eyaculado (pellizco en el extremo de 1,2 cm). En caso de emplear lubricantes, deberán ser de base acuosa; los lubricantes de base oleosa (como la vaselina) debilitarán el látex. Las parejas deben saber que cualquier fármaco vaginal puede alterar la integridad del preservativo. Tras el coito, el preservativo debe sujetarse por la base mientras se retira el pene aún en erección. No debe permitirse el vertido ni la fuga de semen. El preservativo debe manejarse con delicadeza porque las uñas de los dedos y los anillos pueden penetrar el látex y provocar fugas. Si existen datos de vertido o fuga, se introducirá con rapidez una sustancia espermicida en la vagina y el tratamiento deberá iniciarse en un plazo de 120 h, aunque es preferible hacerlo en las primeras 72 h, con un método de anticoncepción poscoital.

RESUMEN — Pasos esenciales para lograr la máxima eficacia con los preservativos:

1. Utilizar preservativos en cada coito.
2. Colocar el preservativo antes del contacto vaginal.
3. Crear un reservorio en la punta.
4. Retirarlo mientras el pene sigue erecto.
5. Sujetar la base del preservativo durante la retirada.

Se facilitarán estas instrucciones a las nuevas usuarias de preservativos que pueden ser reacias a formular preguntas. La mayoría de los preservativos se adquieren sin supervisión médica, por lo que los médicos deben emplear cualquier oportunidad para informar a los pacientes sobre su uso adecuado.

La utilización inconstante explica la mayoría de los fracasos de los preservativos. El empleo incorrecto es la causa de más fracasos; también, en algunas ocasiones se rompen. Las tasas de rotura oscilan entre 1 y 8 por cada 100 episodios de coito vaginal (y algo mayores en caso de coito anal), y las de deslizamiento, entre el 1 % y el 5 %^{81,82}. En parejas con experiencia, el fallo del preservativo por rotura y deslizamiento (suficiente para aumentar el riesgo de embarazo o enfermedades de transmisión sexual) se observa con un índice aproximado del 1 %⁸³. En un estudio estadounidense, se produjo un embarazo por cada tres roturas de preservativo⁸⁴. El uso concomitante de espermicidas disminuye las tasas de fallo en caso de rotura. Además, incluso cuando existe deslizamiento o rotura, el preservativo ofrece una cierta protección frente al embarazo y las enfermedades de transmisión sexual porque sigue existiendo una menor exposición al semen⁸⁵.

La rotura representa un mayor problema en las parejas con riesgo de infecciones de transmisión sexual. Un varón infectado transmite la gonococia a una mujer vulnerable en alrededor de dos tercios de las ocasiones⁸⁶. Si la mujer está infectada, la transmisión al varón sucede en un tercio de los casos⁸⁷. Las posibilidades de infección por el VIH tras una única exposición sexual oscilan entre 1 por 1 000 y 1 por 10^{88,89}.

Los índices de rotura de los preservativos dependen del comportamiento y las prácticas sexuales, la experiencia con el uso de este método, la condición de los preservativos y la calidad de la fabricación. Los preservativos se mantienen en buenas condiciones durante 5 años salvo que se expongan a la luz ultravioleta, el calor o la humedad excesivos, el ozono o aceites. Los fabricantes de preservativos comprueban periódicamente muestras de sus productos para garantizar que cumplen con las exigencias nacionales. Estos procedimientos limitan la proporción de defectos a menos del 0,1 % de todos los preservativos distribuidos. Es más probable que los fracasos anticonceptivos obedezcan a la falta de uso o a una utilización incorrecta.

Cuando se rompe un preservativo, o si existen motivos para creer que se ha producido un vertido o una fuga, la mujer debe ponerse en contacto con un médico preferiblemente en el plazo de 72 h y no más allá de 120 h. Deberá facilitarse anticoncepción poscoital, según se comenta en el capítulo 22. Las parejas que confían en los preservativos como método anticonceptivo deben recibir información sobre la anticoncepción poscoital y debe disponerse de un método adecuado como automedicación.

En un futuro inmediato, la prevención de las infecciones de transmisión sexual y el control del sida precisarán un aumento considerable del uso de preservativos. Todos debemos participar en el esfuerzo por fomentar la utilización de preservativos, y su uso debe considerarse positivo con el fin de evitar esas enfermedades. Un campo importante en el que concentrarse es la enseñanza de las habilidades sociales necesarias para garantizar el uso por parte de una pareja reacia. El empleo de tácticas para infundir miedo sobre las enfermedades a fin de alentar el empleo de preservativos no resulta suficiente. Un abordaje más positivo puede desembocar en un mejor cumplimiento. Es útil recalcar que la prevención de las infecciones de transmisión sexual conservará la futura fecundidad. ***En las mujeres que no mantienen una relación estable y monógama, se recomienda un abordaje doble, en el que se combina la eficacia anticonceptiva y la protección frente a la EIP que ofrece la anticoncepción con estrógenos-progestágenos con el uso de un método de barrera para la prevención de las infecciones víricas de transmisión sexual.***

Preservativo femenino

El preservativo femenino es un reservorio elaborado con poliuretano, que reviste la vagina⁹⁰. Un anillo interno en su extremo cerrado recubre el cuello uterino y un anillo externo se mantiene fuera de la vagina, recubriendo parcialmente el periné. Está prelubricado con silicona y no es necesario emplear un espermicida. El preservativo femenino debe ser una barrera eficaz frente a la infección por ETS. Es impermeable *in vitro* a los citomegalovirus y el VIH⁹¹; sin embargo, su elevado coste y su aceptabilidad son problemas importantes.

La integridad del preservativo femenino se mantiene durante un máximo de 8 usos múltiples con lavado, secado y relubricado⁹².

Los dispositivos son más incómodos que los preservativos y los estudios han indicado unos índices relativamente elevados de problemas como el deslizamiento⁹³. Es más probable que las mujeres que han utilizado métodos de barrera con éxito y las que presentan una motivación firme para evitar las enfermedades de transmisión sexual elijan el preservativo femenino. Con un empleo cuidadoso, el índice de eficacia es similar al del diafragma y el capuchón cervical⁹⁴⁻⁹⁶.

Diafragma Capuchón Esponja Preservativo femenino

	Diafragma	Capuchón	Esponja	Preservativo femenino
Introducción antes del coito, no después de:	6 h	6 h	24 h	8 h
Tras el coito, se dejará colocado durante:	6 h	8 h	6 h	6 h
Máximo tiempo de uso:	24 h	48 h	30 h	8 h

Volver al principio

Coito interrumpido («marcha atrás»)

El método anticonceptivo de la «marcha atrás», que se utiliza desde hace siglos y que históricamente se conoce como coito interrumpido (*coitus interruptus*), no debe pasarse por alto ni subestimarse. Este método se aprende de forma intuitiva, no tiene ningún coste y su eficacia es sorprendentemente buena. Si se da «marcha atrás» antes de la eyaculación siempre que se realiza el acto sexual, puede obtenerse una tasa de fracaso durante 1 año de tan sólo el 4 %⁵. Los médicos que se mofan de este método pierden de vista el hecho de que el índice de fracaso típico durante 1 año con este método, que es del 18,4 %, es muy parecido al obtenido con el preservativo masculino, que tiene un índice de fracaso previsto mínimo del 2 % y un índice de fracaso típico del 17,4 % durante 1 año.

La falta de respeto por la marcha atrás como método anticonceptivo puede atribuirse a dos factores: una comprensible preferencia por los métodos modernos y la convicción de que el líquido preeyaculatorio contiene espermatozoides. Esta convicción es comprensible dada la dificultad inherente para separar el líquido preeyaculatorio del semen a fin de estudiar la cuestión. Existe un pequeño estudio realizado en 5 hombres con antecedentes de eyaculación precoz y 3 hombres con exceso de líquido durante la estimulación previa al acto sexual⁹⁷. No se detectó ni un espermatozoide en las muestras de líquido preeyaculatorio tomadas de la punta de la uretra. En otros dos estudios, no se encontraron espermatozoides en el líquido preeyaculatorio de 16 hombres, y en un grupo de 15 hombres, se encontraron algunas acumulaciones de espermatozoides en 5 de ellos^{98,99}. Los datos son escasos; sin embargo, los índices de fracaso relativamente buenos de este método indican que estos estudios son correctos.

El frecuente uso actual de este método (alrededor del 4 % de las mujeres que utilizaban anticonceptivos en la U.S. National Survey of Family Growth de 2002) es difícil de cuantificar con exactitud, porque con frecuencia las personas combinan la marcha atrás con otro método, y el otro método es el que se describe en las encuestas de planificación familiar¹⁰⁰. En otras palabras, el uso de la marcha atrás se declara mucho menos de lo que se utiliza en realidad. De hecho, muchas personas no lo clasifican como un método anticonceptivo y reservan esta denominación para los métodos modernos. No obstante, no es de extrañar que entre el 25 % y el 60 % de los adolescentes declare que utilizan la marcha atrás^{101,102}.

Animamos a los médicos a aceptar más este método tan extendido. Es realmente un método anticonceptivo legítimo, tal como lo demuestra la considerable protección frente al embarazo que puede conseguirse con él. Por supuesto, no hay que esperar que proteja frente a las infecciones de transmisión sexual.

Todas las referencias están disponibles en: <http://www.lwwes.com/fritzandsperoff>

Volver al principio



Herramientas de imágenes

La esterilidad se define en general como la incapacidad para concebir tras un año de relaciones sexuales sin protección anticonceptiva¹. Hay quien prefiere el término **subfecundidad** para describir a las mujeres o las parejas que no son estériles, sino que presentan una menor eficiencia reproductora. Aproximadamente el 85 % al 90 % de las parejas jóvenes y sanas concibe antes de 1 año, la mayoría antes de 6 meses^{2,3}. Por lo tanto, la esterilidad afecta a alrededor del 10 % al 15 % de las parejas y es una parte importante de la práctica clínica de muchos médicos. La **posibilidad de fecundar** de un ciclo es la probabilidad de que en un solo ciclo se produzca el embarazo, y la **fecundidad** es la probabilidad de que un solo ciclo dé lugar a un recién nacido vivo.

Contrariamente a las creencias populares, la incidencia global de esterilidad ha permanecido relativamente estable en los últimos 30 años. No obstante, la evaluación y el tratamiento de la esterilidad han cambiado de forma espectacular durante ese período. La mayor repercusión ha correspondido a tres avances fundamentales. En primer lugar, la introducción de la fecundación *in vitro* (FIV) y otras técnicas de reproducción asistida (TRA). Las TRA han permitido estudiar los procesos reproductores de formas nuevas y más reveladoras, y han mejorado claramente el pronóstico de muchas parejas estériles, en especial cuando la esterilidad está relacionada con una lesión tubárica grave o con factores masculinos. En segundo lugar, la demografía de la población ha cambiado, lo que ha causado un aumento del número de mujeres que intentan quedarse embarazadas a edades más avanzadas, cuando la fecundidad biológica es menor. Finalmente, los avances en las TRA y la preocupación por la disminución de la fecundidad relacionada con la edad han atraído la atención de los medios de comunicación y han despertado el interés público por los problemas de la reproducción y los tratamientos

modernos. Por todo ello, las parejas estériles tienen ahora más probabilidades de buscar consejo médico, evaluación y tratamiento.

Epidemiología de la esterilidad en Estados Unidos

El primer censo de Estados Unidos se elaboró en 1790. En esa época, la tasa de natalidad bruta era de 55 por cada 1 000 habitantes; en el año 2007, era de 14,3 por cada 1 000 habitantes⁴, lo que representa un descenso de casi el 75 % durante los anteriores 200 años y pico. La tasa de natalidad bruta en 2007 era un 15 % más baja que en 1990 (16,7 por cada 1 000 habitantes), pero había experimentado un incremento con respecto a la tasa de 2002 (13,9 por cada 1 000 habitantes), año que marcó un mínimo histórico para la nación⁵. La tasa de fecundidad general (nacimientos por cada 1 000 mujeres de 15 a 44 años) en 2007 era de 69,5, un 2 % menor que en 1990 (70,9/1 000), un 11 % más baja que en 1970 (87,9/1 000) y un 35 % menor que en 1950 (106,2/1 000) durante el auge de la natalidad («*baby boom*») de la posguerra^{4,6,7}. La tasa de fecundidad general en 2007 fue la más alta desde 1990.

El descenso global a largo plazo de las tasas de natalidad y fecundidad en Estados Unidos se ha atribuido a varios factores.

- Las mujeres están más interesadas en la educación superior y la carrera profesional.
- Se ha pospuesto la edad a la que se contrae matrimonio y ha aumentado la frecuencia del divorcio.
- Han mejorado los métodos anticonceptivos y el acceso a los servicios de planificación familiar.
- Se ha pospuesto el embarazo.
- Se ha reducido el tamaño de las familias.

La actitud hacia la mujer y de las propias mujeres en nuestra sociedad ha cambiado radicalmente en muchos aspectos en los últimos 30 años. El mayor número de oportunidades ha suscitado un mayor interés por la educación superior y la carrera profesional entre las mujeres. Los datos censales de Estados Unidos indican que en 1970 sólo el 8,2 % de las mujeres mayores de 25 años había cursado 4 años o más de universidad; en el año 2001, ese porcentaje casi se había triplicado (24,3 %) ⁸. Las mujeres representan la mayor parte de los universitarios desde 1979. En los últimos años, la mayoría de los licenciados y títulos universitarios más avanzados son mujeres. En la población activa estadounidense, la proporción de mujeres con hijos pequeños se ha incrementado de forma continua, del 31 % en 1976 al 55 % en el año 2000⁸. En el año 2006, el 85 % de todas las mujeres de 15 a 44 años eran trabajadoras⁹.

Este mayor interés por la educación y la carrera profesional entre las mujeres desencadenó otras tendencias en la sociedad moderna. Entre las más llamativas figuran el menor número de matrimonios, el aumento de la edad a la que se contrae matrimonio y la mayor frecuencia del divorcio. Los índices de un primer matrimonio alcanzaron en Estados Unidos el valor máximo después de la Segunda Guerra Mundial, entre 1945 y 1947 (143 por 1 000 mujeres solteras de 15-44 años) y, desde entonces, han disminuido alrededor del 15 % cada 10 años y aproximadamente el 50 % en total en los siguientes 50 años¹⁰. La mediana de edad a la que se contrae matrimonio por primera vez ha aumentado de forma continua desde 1960 y alcanzó su máximo histórico en 2007 (26 años). La probabilidad de que las mujeres se casen disminuye con la edad: 84 % a los 25 años, 72 % a los 30, 52 % a los 35 y 41 % a los 40 años¹¹. Si las mujeres se casan, también tienen más probabilidades de divorciarse que en el pasado¹⁰⁻¹³. Los índices de divorcio entre las mujeres en edad fértil aumentaron con rapidez después de 1960 y se duplicaron de forma significativa en 1980 (40 por 1 000 mujeres casadas de 15-44 años) y sólo han disminuido ligeramente en los últimos 30 años. El National Center for Health Statistics calcula que aproximadamente un tercio de los nuevos matrimonios entre jóvenes acabarán en divorcio a los 10 años y el 43 % a los 15 años. También es menos probable que las mujeres divorciadas vuelvan a casarse. Los índices de segundos matrimonios alcanzaron su punto máximo en 1968 (166 por 1 000 divorciadas o viudas de 15-44 años) a medida que empezaron a aumentar las tasas de divorcio, pero desde entonces han disminuido a un ritmo constante en más de un tercio, de forma paralela a los índices de primeras nupcias¹⁰⁻¹³.

Las mujeres nacidas durante la explosión demográfica posterior a la Segunda Guerra Mundial, entre 1946 y 1964, fueron las primeras que contaron con medios para controlar su fecundidad de forma segura y eficaz. El mayor número de opciones anticonceptivas y el acceso a los servicios de planificación familiar y abortos legales en los últimos 50 años han contribuido definitivamente a la disminución de las tasas de natalidad y fecundidad en Estados Unidos. Sus efectos han sido tanto directos, al reducir el número de embarazos y partos no deseados, como indirectos, al ayudar a las mujeres a evitar el embarazo hasta alcanzar sus objetivos académicos y profesionales, y hasta que la familia se convierte en una prioridad.

El resultado neto de todos estos cambios sociales fue una tendencia de las estadounidenses a retrasar el momento de la maternidad. La media de edad a la que se tiene el primer hijo ha aumentado a un ritmo constante, y ha pasado de 21,4 años en 1970 a un máximo histórico de 25,2 años en 2004 (un aumento de 3,8 años y del 18 %). El porcentaje de primeros nacimientos en mujeres de 30 años o más

aumentó más de seis veces entre 1970 y 2002¹⁴. La media de edad de los siguientes nacimientos también se ha incrementado: el aumento mayor (3,6 años) correspondió al segundo parto de un hijo vivo (27,7 años), y fue disminuyendo con el tercero (2,5 años), el cuarto (1,6 años) y el quinto (0,4 años)¹⁵. Entre 1970 y 2007, los índices de natalidad disminuyeron entre las mujeres de 15-19 años (68,3 frente a 42,5/1 000), de 20-24 años (167,8 frente a 106,4/1 000) y de 25-29 años (145,1 frente a 117,5/1 000), y aumentaron a los 30-34 años (73,3 frente a 99,9/1 000) y 35-39 años (31,7 frente a 47,5/1 000), y entre aquellas con edades comprendidas entre 40-44 años (8,1 frente a 9,5/1 000)^{4,7,16}. Probablemente, el aumento de la edad a la que se tiene el primer hijo unido al descenso de los índices de fecundidad han dado como resultado un menor número de partos por mujer. Cuando la explosión demográfica alcanzó su apogeo, el índice total de fecundidad en Estados Unidos (partos hasta los 45 años) llegó a la cifra más alta de nuestro tiempo: 3,7 partos por mujer (1957). A partir de entonces, el índice de fecundidad total disminuyó hasta una cifra mínima de 1,8 en 1976, aumentó ligeramente hasta 2,1 en 2001⁷ y se ha mantenido estable desde entonces⁴. El índice de fecundidad total en algunos países europeos es mucho menor (Italia, 1,33; Grecia, 1,29; España, 1,32) e incluso insuficiente para garantizar el reemplazo de la población¹⁷.

El mayor número de mujeres nacidas durante la explosión demográfica tras la Segunda Guerra Mundial incrementó notablemente el número absoluto de mujeres con problemas de fecundidad. Durante un período de 20 años, un gran número de mujeres intentaron quedarse embarazadas, en muchos casos por primera vez, a una edad más avanzada y con una menor fecundidad biológica. Si en el pasado muchas de estas mujeres podrían haber optado por la adopción, la disponibilidad de la interrupción legal del embarazo y la mayor aceptación por la sociedad de las familias monoparentales han reducido mucho el número de recién nacidos en situación de poder ser adoptados. Las mujeres preferían consultar a especialistas en esterilidad y solicitar formas más enérgicas de tratamiento, ya que éstas ofrecían más probabilidades de éxito. Ahora, incluso los más jóvenes nacidos inmediatamente después de la Segunda Guerra Mundial tienen más de 45 años y han completado ya la edad para la procreación. En el año 2000, la mediana de edad de la población estadounidense era de 35,3 años y el 16 % de la población tenía entre 35 y 44 años, lo que representa el mayor segmento de 10 años de la totalidad de la población. Ese mismo año, el 14,2 % de la población tenía 25-34 años, el 13,9 % tenía 15-24 años y el 14,6 % tenía 5-14 años. ***Incluso exceptuando cualquier cambio en las causas y la prevalencia de la esterilidad, puede esperarse que las cifras absolutas de mujeres estériles en Estados Unidos disminuyan en los próximos años.***

Las tendencias en cuanto a la incidencia de la esterilidad entre las mujeres estadounidenses han sido difíciles de definir con seguridad, en parte debido a la confusión sobre el uso de dos medidas distintas: la alteración de la fecundidad y la esterilidad, que se definen de manera distinta, describen diferentes poblaciones y pueden generar datos contradictorios^{18,19}. No obstante, los datos señalan que la incidencia de esterilidad en Estados Unidos actualmente está disminuyendo²⁰. El primer cálculo nacional de la esterilidad, de la National Survey of Family Growth (NSFG) de 1965, fue del 11,2 %. En 1982, el 8,5 % de las estadounidenses casadas eran estériles, y en el año 2002, el 7,4 % era estéril, lo que representa un aumento del 10 % durante ese período de 20 años²⁰. Aunque la explicación no está totalmente clara, el porcentaje de mujeres tratadas alguna vez por enfermedad inflamatoria pélvica también disminuyó a un ritmo constante, y pasó del 17,1 % en 1982 al 12 % en 1988, al 8,2 % en 1995 y al 5,7 % en el año 2002²⁰. En un análisis realizado en el año 2007 de datos procedentes de 25 encuestas de población con una muestra de 172 413 mujeres, la mediana de prevalencia internacional de la esterilidad (12 meses) entre las mujeres de 20-44 años fue del 9 % (intervalo del 3,5 % al 16,7 %)²¹.

La variedad y la disponibilidad de servicios para el diagnóstico y tratamiento de la esterilidad han aumentado de forma espectacular durante los últimos 25 años. Los médicos han adquirido una mayor conciencia de este problema, y están mejor cualificados para evaluar y tratar sus causas. La población también tiene una mayor conciencia de la esterilidad y los tratamientos modernos, en buena parte gracias a la mayor atención, buena y mala, que los medios de comunicación prestan a los avances y a las polémicas relacionadas con las TRA. A medida que la esterilidad se ha hecho más visible, y más aceptable socialmente, las parejas se han vuelto menos reticentes a solicitar evaluación y tratamiento.

Según los datos procedentes de la NSFG llevada a cabo en 1995, 9,3 millones de mujeres de 15-44 años (15 %) habían sido atendidas alguna vez por servicios para el diagnóstico y tratamiento de la esterilidad, lo que supone un aumento respecto a los 6,6 millones de mujeres (12 %) de 1982²². Estos datos indicaron que la demanda de estos especialistas aumentó durante la década de 1980 y a principios de la de 1990, época que corresponde a la madurez de las mujeres nacidas de la explosión demográfica y a la rápida expansión de servicios especializados en TRA. En comparación con la población general, las mujeres que solicitaban tratamientos de fecundidad tenían más posibilidades de ser: mayores (35-44 años; 43 % frente al 36 %), nulíparas (36 % frente al 16 %), casadas (79 % frente al 64 %), con una situación desahogada (61 % frente al 51 %) y disponer de un seguro de salud (83 % frente al 74 %)²². De las pacientes que realizaron algún tratamiento de esterilidad, el 35 % había usado inductores de la ovulación y el 1,6 % se había sometido a alguna forma de TRA. En la NSFG de 2002, 7,3 millones de mujeres de 15-44 años declararon que habían utilizado alguna vez servicios para el diagnóstico y el tratamiento de la esterilidad, lo que representa un descenso considerable de aproximadamente el 20 % desde 1995²³. Los tipos de servicios recibidos con mayor frecuencia fueron asesoramiento (74 %) y pruebas (59 %), y casi la mitad de las mujeres declaró haber recibido fármacos para mejorar la ovulación²⁴.

Volver al principio

Edad y fecundidad femenina

La mejor forma de apreciar los efectos de la edad sobre la fecundidad femenina quizá sean los resultados de los estudios realizados en poblaciones «naturales», pues las parejas se reproducen sin restricciones voluntarias²⁵; los huteritas de Estados Unidos y Canadá son un ejemplo clásico. La anticoncepción está condenada en esta secta, que emigró originariamente de Suiza en el siglo xvi y se estableció finalmente en colonias comunitarias en Dakota del Sur a finales del siglo xix. Los estudios de fecundidad realizados en los huteritas ponen de manifiesto cómo disminuye la fecundidad a medida que aumenta la edad²⁶. Mientras que sólo el 2,4 % de las mujeres huteritas eran estériles, el 11 % no tenía hijos después de los 34 años, el 33 % era estéril a los 40 años y el 87 % era estéril a los 45. Aunque son reveladores, puede que ni estos datos ni otros obtenidos de estudios en poblaciones naturales reflejen con exactitud el verdadero potencial reproductor biológico por varios motivos:

- Las mujeres que tuvieron hijos en edad joven pueden tener menos deseos de volver a concebir años más tarde.
- La frecuencia de las relaciones sexuales suele reducirse con la edad, lo que refleja una disminución del deseo o la falta de pareja.
- Se desconoce la incidencia de abortos subclínicos.
- El efecto acumulado de otras enfermedades o afecciones que pueden repercutir negativamente en la fecundidad (p. ej., infecciones pélvicas, leiomiomas, endometriosis) es mayor en las mujeres de más edad.

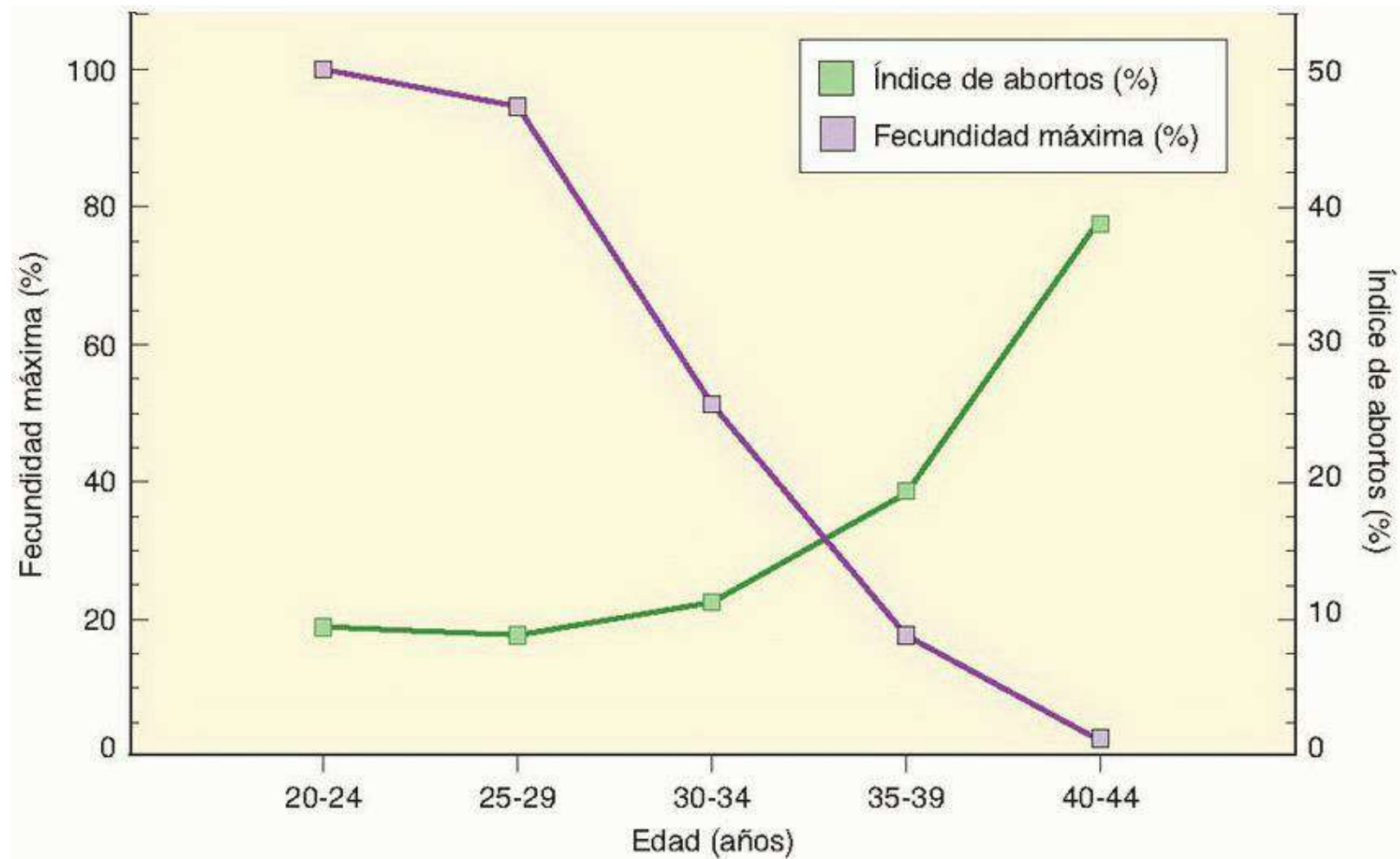
En conjunto, los datos de los estudios realizados en los huteritas y en otras poblaciones naturales indican que la fecundidad de la mujer alcanza el máximo entre los 20 y los 24 años; disminuye relativamente poco hasta los 30-32 años y después se reduce de forma progresiva, con más rapidez a partir de los 40 años. **En general, la tasa de fecundidad es entre un 4 % y un 8 % menor en las mujeres de 25-29 años, un 15-19 % menor entre los 30 y los 34 años, un 26-46% inferior en las mujeres de 35-39 años y hasta un 95 % menor entre los 40 y los 45 años**^{27,28}. Las variaciones en las tasas de fecundidad entre poblaciones naturales podrían reflejar diferencias en los factores genéticos o los niveles socioeconómicos en diferentes momentos y diferentes lugares.

Otro indicio del efecto adverso de la edad en la fecundidad procede de numerosos estudios de índices de concepción acumulados entre mujeres que intentan quedarse embarazadas por inseminación artificial con semen de donante. Los datos obtenidos de estudios sobre inseminación con un donante son informativos, ya que las mujeres participantes tienen menos probabilidades de presentar otros factores de esterilidad y porque las inseminaciones, cuidadosamente planificadas, eliminan factores adicionales como el descenso de la frecuencia del coito con la edad. En un estudio francés con más de 2 000 mujeres de estas características estudiadas durante 12 ciclos de inseminación, los índices de concepción más elevados correspondieron a las mujeres de 25 años o menos (73 %) y a las de 26-30 años (74 %), mientras que fueron un 16 % más bajos (62 %) en las mujeres de 31-35 años y un 27 % menor en las mayores de 35 (54 %)²⁹. En un estudio estadounidense sobre inseminación con donante se obtuvieron resultados similares, ya que se observó un índice de concepción total menor y el número de inseminaciones por concepción se duplicó en las mujeres mayores de 35 años³⁰. En otro estudio holandés se constató que la probabilidad de que naciera un bebé vivo y sano disminuía alrededor del 3,5 % por año a partir de los 30 años de edad¹⁸. En un amplio estudio británico de casi 3 000 ciclos de inseminación con semen de donante realizado en un único centro, los índices de concepción acumulados en mujeres mayores de 30 años fueron un 20-35 % más bajos que en las mujeres más jóvenes al cabo de 3 (17 % frente al 21 %), 6 (26 % frente al 40 %) y 12 ciclos de inseminación (44 % frente al 62 %)³¹.

Los índices de éxito logrados con las TRA también disminuyen con la edad. El número de ovocitos recuperados y de embriones viables es menor, las tasas de fragmentación embrionaria son más altas y las tasas de implantación son más bajas en las mujeres mayores que en las más jóvenes^{32,33}. Pese a que los índices de embarazos con TRA han aumentado a un ritmo constante en los últimos 20 años en las mujeres de todos los grupos de edad, los informes anuales extraídos de los datos obtenidos de los registros de los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) desde 1989 demuestran de forma constante que la edad es el factor aislado más importante que afecta a las probabilidades de éxito de las TRA. Las tasas de embarazos y de recién nacidos vivos en los ciclos de TRA que utilizan óvulos o embriones propios apenas varían en las mujeres menores de 32 años, pero a partir de esa edad disminuyen progresivamente de forma casi lineal conforme avanza la edad. Con independencia de si los índices de éxito se calculan por ciclo, por recuperación de ovocitos o por transferencia embrionaria, el resultado es el mismo. En el resumen nacional de Estados Unidos correspondiente al año 2007, el índice de recién nacidos vivos por transferencia embrionaria fue del 45,9 % en las mujeres menores de 35 años, del 36,9 % a los 35-37 años, del 27,1 % a los 38-40 años, del 16 % a los 41-42 años y del 8,4 % a los 43-44 años³⁴.

El descenso de las tasas de recién nacidos vivos con TRA relacionado con la edad no sólo refleja la reducción de la fecundidad, sino

también el aumento de los abortos. Al igual que la fecundidad disminuye con la edad, la incidencia de abortos identificados clínicamente aumenta conforme lo hace la edad. **Las tasas de abortos en los ciclos de concepción natural son generalmente bajas y estables antes de los 30 años (7-15 %) y aumentan con la edad, pero sólo ligeramente, entre los 30-34 años (8-21 %) y en mayor medida a los 35-39 años (17-28 %) y a partir de los 40 (34-52 %)**^{27,35-37}. Se observa este mismo patrón en las gestaciones obtenidas tras TRA. En el registro nacional de FIV de Estados Unidos del año 2007, las tasas de aborto fueron inferiores al 15 % en las mujeres menores de 35 años, de casi el 30 % a los 40 años y superiores al 50 % a partir de los 44 años³⁴. Los estudios longitudinales de mujeres jóvenes y sanas en los que se analizaron muestras diarias de orina para detectar la gonadotropina coriónica humana (GCh) han puesto de manifiesto que las tasas de abortos espontáneos verdaderos (incluidos también los embarazos «bioquímicos» clínicamente no identificados) son claramente mayores³⁸⁻⁴⁰. **Hasta el 60 % de todas las concepciones se interrumpen en las 12 primeras semanas de la gestación y el 20-40 % de todos los abortos precoces pasan desapercibidos.** No se ha determinado si la incidencia de abortos precoces ocultos también es superior en las mujeres de más edad que en las jóvenes. Si fuera así, la relación entre los índices de abortos espontáneos verdaderos y la edad podría ser aun más llamativa. Incluso en caso contrario, el riesgo total de aborto (identificado y no identificado) en las mujeres mayores de 40 años superaría fácilmente el 50 % y podría alcanzar o superar el 75 %^{39,41}.



Edad y reproducción en las mujeres

Herramientas de imágenes

Fisiología del envejecimiento reproductor

La tendencia social arraigada hacia el retraso de la procreación y la disminución de la fecundidad femenina relacionada con la edad han hecho que se preste mucha atención a la fisiología del envejecimiento reproductor. Por consiguiente, la comprensión de los mecanismos que determinan el ritmo de agotamiento folicular, la endocrinología del envejecimiento reproductor y las alteraciones de la dinámica folicular y la calidad del ovocito relacionadas con el envejecimiento han avanzado mucho durante los últimos 20 años. Hace mucho tiempo que se reconocieron las alteraciones de las características del ciclo menstrual que acompañan al envejecimiento, pero ahora se comprenden mucho mejor los mecanismos responsables de esas alteraciones. Ya hace muchos años que se reconoció que la fecundidad disminuye a medida que aumenta la edad, pero ahora se dispone de valores de medida del envejecimiento reproductor que ayudan a orientar los esfuerzos para superar sus limitaciones. Sabemos que el envejecimiento no puede evitarse, pero actualmente se puede ayudar mejor a las mujeres a establecer y alcanzar sus objetivos reproductores.

Agotamiento folicular

Durante la vida fetal, las células germinativas proliferan con rapidez por mitosis hasta producir aproximadamente 6 a 7 millones de ovogonios a las 16-20 semanas de la gestación⁴²⁻⁴⁴. A partir de este momento, la población de células germinativas inicia un descenso inexorable que está mediado principalmente por la apoptosis regulada por los genes⁴⁵. Después de iniciar la primera división meiótica y convertirse en ovocitos, el número de células germinativas disminuye hasta 1-2 millones en el momento del nacimiento⁴⁶ y hasta aproximadamente 300 000 al inicio de la pubertad^{43,47}. En los siguientes 35-40 años de vida reproductora, sólo ovularán unos 400 ovocitos; el resto se pierde por atresia. Hacia los 40 años, la reserva folicular disminuye hasta aproximadamente 25 000 y en la menopausia quedan menos de 1 000 folículos⁴⁸⁻⁵¹.

Es importante crear modelos exactos del patrón de agotamiento folicular en el ovario humano, porque la capacidad para determinar el envejecimiento reproductor o predecir el número de folículos residuales para saber en qué momento se encuentra el reloj biológico ayudaría a las mujeres a tomar decisiones informadas sobre sus planes de reproducción⁵². No obstante, por motivos evidentes, es difícil obtener determinaciones exactas del número de folículos primordiales durante toda la vida reproductora de una mujer. El primer intento para definir el patrón de agotamiento folicular relacionado con la edad se basó en un análisis de datos combinados de antiguos estudios morfométricos y generó un modelo biexponencial de envejecimiento ovárico, que describió un patrón bifásico de agotamiento de los ovocitos, con un claro aumento de la tasa de disminución a partir de aproximadamente los 37,5 años^{42,48,53,54}. El modelo bifásico se aceptó de manera generalizada, pese a la inverosimilitud biológica de un cambio fisiológico súbito en la tasa de agotamiento folicular en el conjunto de la población^{55,56}. El modelo todavía se cita con frecuencia^{57,58}, pero trabajos posteriores han demostrado que una función exponencial^{49,59} o potencial⁶⁰ más sencilla y biológicamente más verosímil se ajusta mejor a los datos disponibles en el ser humano y a los conceptos actuales acerca de los mecanismos que determinan la tasa de agotamiento folicular^{52,61}. ***El modelo de estudio actual describe una tasa de agotamiento folicular gradualmente creciente en que el ritmo de descenso aumenta a medida que el número de folículos residuales disminuye, y está avalado por indicios de que los factores paracrinos secretados por los folículos primordiales inhiben el reclutamiento y regulan la magnitud de la reserva folicular residual***^{52,61-63}. El modelo describe la trayectoria media del agotamiento folicular, pero no explica una parte importante de la variación en la población. Parte de la variación entre las mujeres sin duda está relacionada con las diferencias en la magnitud de la reserva folicular inicial, que podría ser aleatoria pero es probable que venga determinada por los genes, y en los factores del estilo de vida. El modelo actual de envejecimiento reproductor todavía está en evolución y no tiene utilidad clínica real porque no puede pronosticar la duración de la vida reproductora para una mujer en concreto^{52,60}.

Endocrinología del envejecimiento reproductor

A medida que el ritmo de reducción folicular aumenta durante los últimos años fecundos, pero antes de que se produzca algún cambio apreciable de la regularidad menstrual, la concentración sérica de folitropina (FSH) empieza a elevarse; las concentraciones de lutropina (LH) permanecen sin cambios. El aumento «monótopo» sutil de las concentraciones circulantes de FSH es muy evidente durante la transición entre ciclos, cuando el cuerpo lúteo experimenta una regresión y empieza la menstruación, y podría ser el resultado de alteraciones en el patrón de secreción pulsátil de la gonadoliberina (GnRH) relacionadas con la edad o del agotamiento progresivo de los folículos y unos niveles menores de retroinhibición de las hormonas ováricas. El peso de los datos disponibles respalda la segunda teoría^{64,65}.

Varios estudios realizados en animales y mujeres han detectado alteraciones en los patrones de secreción de hormonas hipotálamicas e hipofisarias durante la transición menopáusica. En los roedores, se ha observado un descenso de la secreción pulsátil de GnRH y LH, y una pérdida de la retroactivación estrogénica, antes del agotamiento de la reserva folicular⁶⁶⁻⁶⁹. En primates no humanos, la liberación pulsátil de GnRH aumenta durante el período que rodea a la menopausia y la retroactivación permanece intacta⁷⁰. Los estudios realizados en mujeres perimenopáusicas y posmenopáusicas han generado resultados contradictorios. Mientras que algunos autores han observado alteraciones en la sensibilidad a las señales de retroalimentación estrogénica^{71,72} o en la frecuencia o la amplitud de los pulsos de LH⁷³⁻⁷⁸, otros no⁷⁹⁻⁸¹. La respuesta a la estimulación con GnRH exógena también es incongruente^{77,82,83}. En conjunto, estos datos sugieren firmemente que las alteraciones, relacionadas con la edad, en la secreción pulsátil de LH y las concentraciones de gonadotropinas simplemente reflejan alteraciones en las señales de retroalimentación ovárica, y no son el resultado del envejecimiento del eje hipotálamo-hipofisario.

La mayor parte de los datos disponibles indica que el aumento progresivo de las concentraciones de FSH asociado al envejecimiento reproductor es consecuencia de un descenso progresivo de los niveles de retroinhibición de las cohortes más pequeñas de folículos reclutados en una reserva folicular menguante. Las concentraciones circulantes de inhibina B en la fase folicular (procedentes principalmente de folículos antrales pequeños) disminuyen cuando las concentraciones de FSH empiezan a aumentar o incluso antes^{64,84-91}. Las concentraciones de inhibina A también disminuyen, pero sólo en los estadios posteriores del

envejecimiento reproductor, después del comienzo de las irregularidades menstruales^{88,92-95}. Ambas inhibinas inhiben selectivamente la secreción de FSH hipofisaria. En consecuencia, la FSH aumenta progresivamente conforme disminuye la producción de inhibina a partir de pequeños grupos de folículos envejecidos, de forma más evidente al principio de la fase folicular. Mientras que el descenso de la producción de inhibina también podría reflejar una disminución de la capacidad funcional reducida de los folículos más antiguos⁹⁶, la observación de que las concentraciones de inhibina en el líquido folicular preovulatorio son similares en las mujeres jóvenes y en las de más edad que presentan ciclos menstruales indica que el número de folículos restantes es más importante⁸⁴. Las hormonas esteroideas ováricas no desempeñan un papel importante. El aumento inicial de la FSH sucede varios años antes de cualquier descenso mensurable de las concentraciones de estradiol^{65,97}. Los valores de estradiol en la fase folicular de las mujeres de mayor edad son similares a los obtenidos en las mujeres más jóvenes y a menudo son incluso mayores^{84,98}. Las concentraciones de estrógenos y progesterona en la fase lútea tampoco parece que varíen sistemáticamente con el aumento de la edad^{64,86,88,99-102}. Además, en los ciclos ovulatorios esporádicos de las mujeres de edad avanzada, las concentraciones séricas de estradiol y progesterona son comparables a las observadas en las mujeres más jóvenes¹⁰³. Con la edad y conforme aumenta la FSH, la fase folicular se acorta^{104,106}; los niveles de la LH y la duración de la fase lútea no varían. A medida que la fase folicular se acorta, las concentraciones de estradiol se incrementan antes, lo que indica que los valores más elevados de FSH estimulan un desarrollo folicular más rápido⁶⁴. **No obstante, los estudios minuciosos han demostrado que el aumento prematuro del estradiol no se debe a un crecimiento folicular acelerado, sino a un desarrollo folicular avanzado al comienzo del ciclo y una selección prematura del folículo dominante**^{99,105,107}. Con frecuencia, el aumento inicial de la concentración de FSH en la fase lútea también se traduce en más de un folículo dominante¹⁰⁸⁻¹¹⁰, lo que explica la mayor prevalencia de gemelos dicigóticos en las mujeres mayores con ciclos ovulatorios^{99,108,111}.

El envejecimiento reproductor ya está bastante avanzado cuando aparece el primer signo clínico. Los ciclos siguen siendo regulares, pero la duración y la variabilidad globales del ciclo disminuyen gradualmente y alcanzan el punto más bajo a los 42 años como término medio^{104,112}, cuando el período de fecundidad acaba o está a punto de acabar. No obstante, las mujeres generalmente sólo se dan cuenta cuando los ciclos se vuelven irregulares, lo que señala el inicio de la transición menopáusica¹¹³. La transición menopáusica empieza a los 46 años por término medio, pero puede presentarse ya a los 34 años o no hacerlo hasta los 54^{104,112,114-116}. A partir de entonces, la duración y la variabilidad medias del ciclo aumentan a un ritmo constante, mientras las ovulaciones se vuelven menos regulares y frecuentes¹¹². Independientemente de la edad, el intervalo de tiempo entre la pérdida de la regularidad menstrual y la menopausia es bastante constante y abarca aproximadamente 5-6 años^{47,117,118}. La edad de la menopausia, que sólo puede determinarse de forma retrospectiva, es de 51 años por término medio, pero varía mucho entre los 40 y los 60 años^{116,119-124}. La variación de la edad de la menopausia es muy parecida en todas las poblaciones y por lo general sigue una distribución normal ligeramente sesgada hacia las edades más jóvenes¹²⁴⁻¹²⁶.

Genética del envejecimiento reproductor

Salvo que la mujer sufra alguna enfermedad que destruya el tejido ovárico o motive su extirpación, o alguna agresión ambiental importante, el número total de folículos al nacer y la edad en que se agotan las reservas vienen determinados genéticamente^{47,127-135}.

Existe una estrecha relación entre la edad de la menopausia entre madres e hijas y entre hermanas, lo que sugiere que los factores genéticos desempeñan una función importante a la hora de determinar la edad de la menopausia¹³⁶⁻¹³⁸. **Alrededor de un 10 % de las mujeres se vuelven menopáusicas a los 45 años^{116,128}, tal vez porque tienen una reserva folicular ovárica menor que la media, que se agota funcionalmente a una edad más temprana.** El análisis de árboles genealógicos ha revelado que las características genéticas de la menopausia precoz (40-45 años) y la insuficiencia ovárica prematura (IOP) son similares, lo que sugiere la existencia de un patrón de herencia dominante a través de familiares maternos o paternos^{139,140}. Los mismos factores genéticos que determinan la edad de la menopausia también es probable que determinen la edad de los hitos reproductores que la preceden¹⁴¹. En las poblaciones naturales, la edad en el último nacimiento varía tanto como la edad de la menopausia, pero se produce un promedio de 10 años antes⁴⁷. Además, las mujeres que responden reiteradamente mal a la estimulación con gonadotropinas exógenas también suelen sufrir una transición menopáusica más temprana¹⁴¹⁻¹⁴⁴, lo que indica que su mala respuesta refleja un estadio avanzado de agotamiento folicular, que empieza años antes de lo que cabría prever normalmente¹⁴¹. Por el contrario, la fecundidad de las mujeres predestinadas a una menopausia más tardía que la media puede no disminuir considerablemente hasta después de los 40 años.

Los genes que afectan a las hormonas reproductoras (*FSH*, *FSHR*, *LH*, *LHR*, *CYP17*, *CYP19*) o que están implicados en el crecimiento inicial de los folículos primordiales (*BMP15*, *GDF9*, *GPR3*) influyen en la función del folículo ovárico; las mutaciones son raras en el ser humano, pero los polimorfismos podrían influir en la tasa de reclutamiento y agotamiento folicular y, por lo tanto, afectar a la duración de

la vida reproductora¹⁴⁵. Las variaciones en otros genes que codifican proteínas de unión a ADN y factores de transcripción (*NOBOX*, *LHX8*) y proteínas de unión a ARN (*NANOS*) expresados durante la ovogénesis podrían afectar a la formación de células germinativas; en algunas mujeres se han detectado mutaciones que provocan IOP¹⁴⁶. Las variaciones en otros genes relacionados con la IOP también podrían afectar al índice de agotamiento folicular en las mujeres sanas (*ADAMTs9*, *FOXL2*)^{147,148}. En un estudio de cohortes holandés, los polimorfismos frecuentes del gen que codifica el receptor de la hormona antimülleriana (*AMHR2*) se asociaron a la edad de la menopausia¹⁴⁹, lo que implica una disminución de la señalización de la hormona antimülleriana (AMH) que debilitaría la inhibición paracrina del reclutamiento de folículos primordiales, y causaría un agotamiento folicular más rápido. La investigación minuciosa de estos y otros genes candidatos identificados en estudios de asociación de genoma completo es probable que nos permita comprender mejor los mecanismos que determinan el envejecimiento reproductor.

Folículo y ovocito envejecidos

Aunque el número de folículos ováricos que quedan disminuye a ritmo constante con la edad, las observaciones realizadas en ciclos estimulados indican que los folículos que envejecen también pierden progresivamente la sensibilidad a la estimulación de las gonadotropinas. Con la edad, aumentan la dosis total y la duración del tratamiento necesario para estimular el desarrollo de varios folículos. El ritmo de incremento de las concentraciones de estradiol y el valor máximo alcanzado disminuyen, lo que refleja el menor número de folículos que pueden responder. Sin embargo, la cantidad de estradiol secretado por los folículos en crecimiento hasta su maduración es comparable a la observada en las mujeres más jóvenes¹⁵⁰. Pese a que puede demostrarse una disminución de la producción ovárica de andrógenos inducida por la GCh exógena antes de los 30 años, los valores circulantes de estradiol permanecen normales durante y después de los años fecundos, debido posiblemente a que el aumento de la FSH lo compensa¹⁵¹. Los estudios del desarrollo folicular ovárico y de las hormonas del líquido folicular preovulatorio realizados en mujeres mayores y jóvenes con ciclos menstruales no muestran ningún descenso de la función folicular relacionado con la edad una vez comenzados el crecimiento y el desarrollo. Los folículos preovulatorios de las mujeres mayores y jóvenes son similares en cuanto al tamaño y el contenido de inhibina, mientras que la concentración de progesterona en el líquido folicular y el cociente estrógenos/andrógenos son incluso superiores en las mujeres de más edad que en las jóvenes⁸⁴.

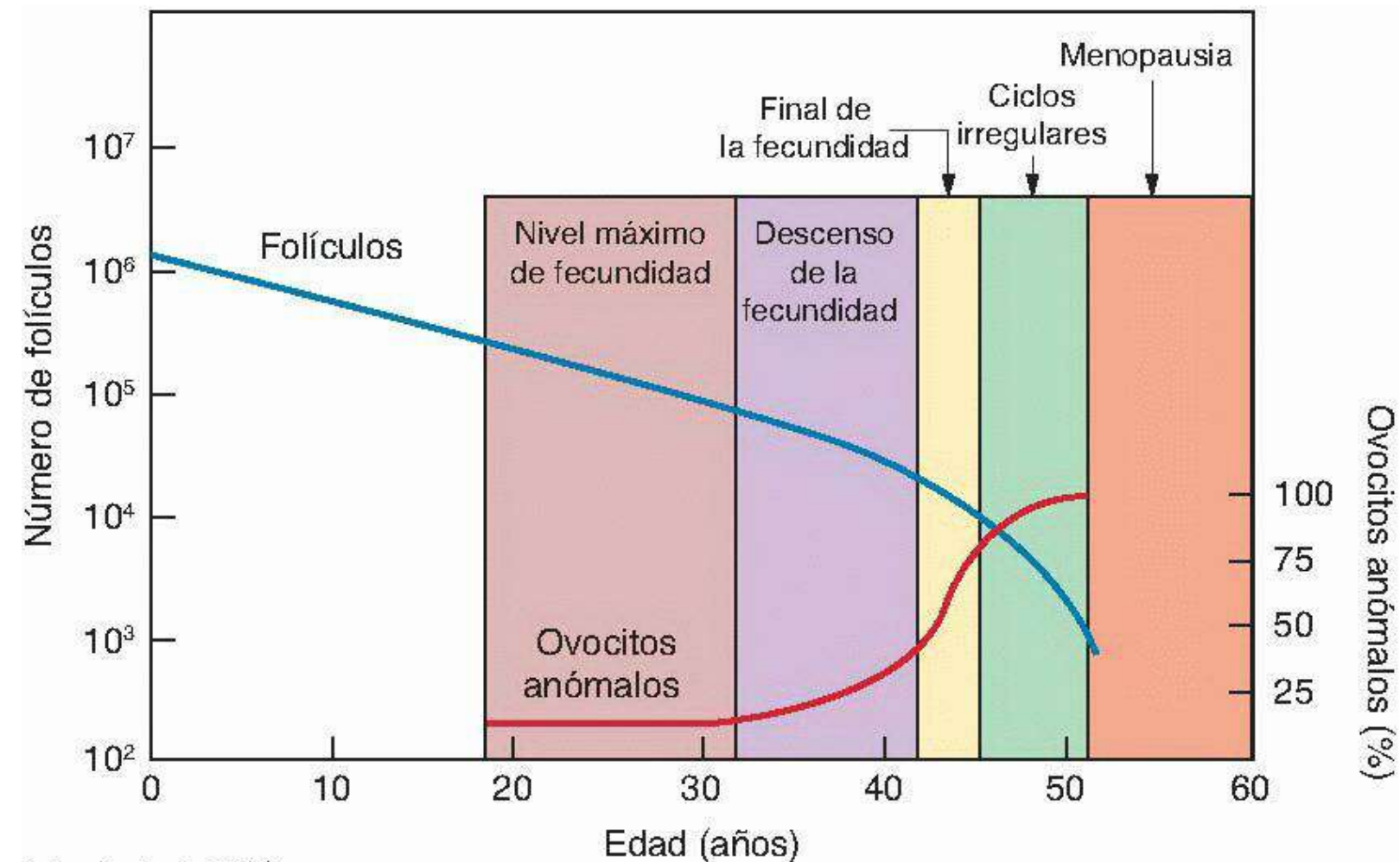
Las mujeres de más edad con ciclos menstruales ovulan con más frecuencia que las jóvenes, pero con la misma regularidad. Su incremento de la FSH compensa aparentemente con bastante eficacia cualquier disminución de la sensibilidad folicular a la estimulación de las gonadotropinas. Los folículos preovulatorios en las mujeres de más edad con ciclos menstruales aparecen antes, pero crecen a una velocidad normal y alcanzan un tamaño normal; las características del líquido folicular indican que también están bastante sanos. ¿Por qué entonces disminuye progresivamente la fecundidad de las mujeres con la edad? ***Los datos disponibles indican que tanto el descenso de la fecundidad femenina relacionado con la edad como el aumento del riesgo de aborto pueden atribuirse a un incremento del porcentaje de ovocitos anómalos en una reserva folicular envejecida y menguante.***

A medida que el número de folículos desciende, la calidad de los ovocitos también disminuye (como mínimo, a los 31-32 años), sobre todo debido a un aumento de la no disyunción meiótica, que se traduce en una tasa creciente de aneuploidía de los ovocitos y los embriones en las mujeres de edad avanzada^{50,152-154}. Se han utilizado muchas técnicas para estudiar la composición cromosómica de los ovocitos humanos. Los mejores datos disponibles, que proceden de un análisis citogenético detallado de ovocitos extraídos para la FIV que no se fecundaron, indican que la tasa global de aneuploidía de los ovocitos aumenta a medida que lo hace la edad de la madre^{155,156}. La aneuploidía de los ovocitos se debe sobre todo a la separación prematura de las cromátides hermanas durante la meiosis I (lo que da como resultado una sola cromátide en lugar de o además de uno o varios cromosomas completos) o bien a la falta de disyunción cromosómica durante la meiosis II¹⁵⁶. La prevalencia de ambos tipos de errores en la segregación meiótica aumenta de forma progresiva con la edad, pero algunos acontecimientos de las cromátides son los que más contribuyen a la mayor prevalencia de aneuploidía de los ovocitos dependiente de la edad¹⁵⁵⁻¹⁵⁹.

La disminución en la proporción de ovocitos normales (23,X) relacionada con la edad y el aumento correspondiente en la proporción de ovocitos aneuploides tienen una similitud sorprendente con el descenso de la fecundidad y la mayor incidencia de abortos espontáneos relacionados con la edad. La fecundidad y la prevalencia de ovocitos euploides disminuyen progresivamente con la edad. ***El riesgo de aborto y la prevalencia de ovocitos aneuploides son relativamente bajos y apenas varían hasta los 35 años (alrededor del 10 %); luego se elevan progresivamente hasta alcanzar casi el 30 % a los 40 años, el 50 % a los 43 años y prácticamente el 100 % después de los 45***¹⁵⁵. Estas observaciones ofrecen una explicación lógica de la mayor prevalencia de aneuploidía en los abortos espontáneos relacionada con la edad. Mientras que al menos la mitad de todos los abortos identificados clínicamente muestran un cariotipo anómalo y la frecuencia de abortos tanto euploides (normales) como aneuploides (anómalos) aumenta con la edad de la madre, la probabilidad de que un aborto sea cromosómicamente anómalo aumenta con la edad, desde menos del 35 % a los 20 años hasta casi el 80 % en las mujeres de más de 42 años³⁶. Las trisomías suponen con diferencia las anomalías más frecuentes, seguidas por las

poliploidías y la monosomía \times (45,X).

Los estudios de segregación meiótica han revelado que los factores que predisponen a la falta de disyunción guardan relación con la alteración del emparejamiento y la recombinación de los cromosomas^{160,161}. Se han implicado diversos mecanismos, pero todos ellos suponen un deterioro dependiente de la edad de los factores celulares necesarios para la formación y la función correctas del huso¹⁶². Las investigaciones moleculares sobre la cohesión y la separación de las cromátides han señalado la participación de las cohesinas, un grupo específico de proteínas que mantienen la cohesión entre las cromátides hermanas y se oponen a las fuerzas de escisión mediadas por los microtúbulos del huso meiótico¹⁶³⁻¹⁶⁶. La degradación o la deficiencia prematuras (relacionadas con la edad) de las cohesinas pueden dar lugar a cromátides con estructuras bivalentes inestables y predisponer a la separación prematura de las cromátides hermanas antes de alinearse en el huso meiótico. Los cromosomas más pequeños parecen más propensos a la separación prematura de las cromátides, debido posiblemente a que tienen un menor número de los quiasmas que ayudan a impedir esta disociación^{157,167,168}. Otros estudios en los que se utilizó la microscopía confocal de alta resolución para examinar el huso meiótico en ovocitos humanos han revelado que las anomalías en la matriz microtubular del huso de división o en la alineación de los cromosomas durante la meiosis II son cuatro a cinco veces más frecuentes en las mujeres de más edad (40-45 años) con ciclos menstruales que en las más jóvenes (20-25 años)⁵⁰. Éstas y otras observaciones de ovocitos humanos cultivados obtenidos de ovarios no estimulados indican además que la competencia meiótica de los ovocitos disminuye con la edad¹⁶⁹. **En resumen, los datos acumulados señalan claramente que la causa principal de la disminución, dependiente de la edad, de la capacidad de fecundación y del aumento de la incidencia de abortos, es una prevalencia creciente de aneuploidía en los ovocitos envejecidos derivada de las alteraciones de mecanismos de regulación que gobiernan la formación y la función del huso meiótico.**



Adaptada de^{17,156}.
Herramientas de imágenes

Envejecimiento y útero

Parece que la edad no tiene ningún efecto adverso significativo en el útero. Aunque la prevalencia de enfermedades uterinas benignas

(leiomiomas, pólipos endometriales, adenomiosis) aumenta con la edad¹⁷⁰⁻¹⁷², apenas hay datos de que tenga una repercusión general importante sobre la fecundidad de las mujeres¹⁷³⁻¹⁷⁶. Parece que la edad tampoco afecta negativamente al desarrollo ni a la función del endometrio en respuesta a la estimulación esteroidea¹⁷⁷. Los datos más claros proceden de la comparación de los resultados de los ciclos de FIV con óvulos donados y no donados. Mientras que los primeros estudios indicaban que los índices de gestación y parto mediante FIV con óvulos donados disminuían ligeramente con la edad de la receptora¹⁷⁸⁻¹⁸⁰, la mayoría de las experiencias más recientes refutan claramente esas conclusiones^{34, 181, 182}.

En el registro nacional estadounidense de los índices de éxito de las TRA en el año 2007, el índice de recién nacidos vivos disminuyó progresivamente con la edad en los ciclos con óvulos no donados, tal como se esperaba. Por el contrario, el índice global de recién nacidos vivos por transferencia en ciclos de FIV con óvulos donados alcanzó un promedio del 55 % y no varió de forma significativa con la edad de la receptora³⁴. ***Los índices de recién nacidos vivos en ciclos de FIV con óvulos de donante están relacionadas con la edad de la donante, no con la edad de la receptora.*** En una serie amplia, los índices de aborto espontáneo aumentaron del 14 %, en las mujeres que recibieron óvulos de donantes de 20-24 años, al 44 %, en las mujeres cuyas donantes eran mayores de 35 años¹⁸³.

Envejecimiento y fecundidad masculina

La relación entre la edad y la fecundidad en el hombre se expone con detalle en el capítulo 30 y se resume aquí. Se han observado descensos moderados relacionados con la edad del volumen de semen, la movilidad de los espermatozoides y el número de espermatozoides morfológicamente normales, pero no de la densidad de espermatozoides¹⁸⁴. Generalmente, las características del semen, y las variables endocrinas^{189,190}, no pronostican con exactitud la capacidad de fecundación¹⁸⁵⁻¹⁸⁸. En los estudios del efecto de la edad de la pareja masculina sobre los índices de embarazo, la edad de la pareja femenina y el descenso de la frecuencia del coito con el aumento de la edad son factores de confusión evidentes e importantes. Entre los pocos estudios que han realizado el ajuste con respecto a la edad de la mujer, los índices de embarazo para los hombres mayores de 50 años han sido un 23-38 % más bajos que para los hombres menores de 30 años¹⁸⁴. Un estudio británico que examinó el efecto de la edad de los hombres sobre el tiempo transcurrido hasta la concepción (con ajuste para los efectos de confusión tanto de la edad de la pareja como de la frecuencia del coito) detectó que el aumento de la edad de los hombres se asociaba a una prolongación del tiempo transcurrido hasta la concepción y a un descenso de los índices de embarazo globales; el tiempo transcurrido hasta la concepción fue cinco veces mayor para los hombres mayores de 45 años en comparación con los menores de 25 años, y el análisis restringido a los hombres con parejas jóvenes generó unos resultados parecidos¹⁹¹. Los resultados de dos estudios que realizaron el ajuste con respecto a la edad de la pareja femenina han sugerido que la fecundidad masculina puede empezar a disminuir antes, cerca de los cuarenta años^{192,193}.

Existen varios mecanismos biológicos posibles que podrían explicar un descenso de la fecundidad masculina relacionado con la edad. La frecuencia de las anomalías cromosómicas de los espermatozoides puede aumentar con la edad y afectar negativamente al desarrollo embrionario inicial¹⁹⁴. Existen al menos algunos indicios que sugieren que el aumento de la edad del varón puede incrementar el riesgo de aborto espontáneo en las mujeres jóvenes¹⁹⁵. Las concentraciones medias de FSH en el hombre aumentan de los 30 a los 39 años¹⁹⁶, lo que indica que las alteraciones del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal relacionadas con la edad pueden aparecer durante la madurez¹⁹⁷. Los testículos y la próstata también presentan alteraciones morfológicas con el envejecimiento que podrían afectar negativamente tanto a la producción de espermatozoides como a las propiedades bioquímicas del semen¹⁹⁸. Sea cual sea el mecanismo, la disminución de la fecundidad con el aumento de la edad del hombre en las parejas sanas indica que la hiperproducción de espermatozoides sanos puede no proteger totalmente contra los efectos del aumento de la edad.

En conjunto, los datos disponibles indican que los índices de embarazo disminuyen y que el tiempo transcurrido hasta la concepción aumenta conforme aumenta la edad del hombre. No obstante, puesto que el descenso mensurable global de la fecundidad masculina antes de los 45-50 años es pequeño o nulo, los factores relacionados con el hombre generalmente contribuyen relativamente poco al descenso global de la fecundidad relacionado con la edad.

Pruebas de reserva ovárica

Durante los últimos 20 años, los estudios sobre los mecanismos implicados en el envejecimiento del aparato reproductor y sus consecuencias clínicas han estimulado los esfuerzos para medir la «reserva ovárica», expresión que describe en general la reserva folicular ovárica tanto en número como en calidad. Actualmente se han descrito varios métodos, todos ellos con el objetivo de pronosticar la fecundidad o proporcionar información pronóstica respecto a la probabilidad de éxito del tratamiento en las mujeres estériles, reconociendo que aunque el número y la calidad de los ovocitos disminuyen con la edad, la fecundidad varía considerablemente entre mujeres de edad similar.

Al igual que todas las pruebas de detección, las pruebas de la reserva ovárica tienen el objetivo de identificar a las mujeres con riesgo de sufrir una enfermedad, en este caso una «disminución de la reserva ovárica» (DRO). ***Es importante hacer hincapié en que este tipo de pruebas no pueden confirmar y no confirman el diagnóstico de DRO; tan sólo identifican a las mujeres con más probabilidad de presentar una mala respuesta a la estimulación con gonadotropinas y con menos probabilidades de quedarse embarazadas con tratamiento.*** La utilidad de una prueba de cribado depende de su validez, que describe su capacidad para clasificar correctamente a las personas como afectadas (sensibilidad) o no afectadas (especificidad). La sensibilidad y la especificidad de una prueba de cribado variarán según el valor umbral escogido. Un umbral destinado a aumentar al máximo la sensibilidad reduce al mínimo el número de resultados falsos negativos (pacientes con DRO clasificadas como normales), pero aumenta el número de resultados falsos positivos (pacientes con una reserva ovárica normal clasificadas como pacientes con DRO). Por el contrario, un umbral que aumenta al máximo la especificidad reduce al mínimo los resultados falsos positivos, pero aumenta los falsos negativos. ***Para las determinaciones de la reserva ovárica, los umbrales de la prueba deben tener una especificidad alta para la DRO, a fin de reducir el número de resultados falsos positivos (clasificación incorrecta de una paciente con una reserva ovárica normal como una paciente con DRO), lo que evitará un tratamiento demasiado agresivo o la recomendación inapropiada de abandonar el tratamiento o buscar una adopción o la donación de ovocitos en mujeres con una reserva ovárica normal. No es aconsejable tratar a las mujeres en las que no se ha detectado una DRO (la consecuencia de la maximización de la especificidad), pero es un error menos grave.***

Las características más importantes de una prueba de cribado son su valor predictivo positivo (VPP) y su valor predictivo negativo (VPN), que varían según la prevalencia de la enfermedad de interés (DRO) en la población sometida a la prueba. El VPP describe la probabilidad de que una mujer con un resultado positivo tenga realmente DRO, y el VPN es la probabilidad de que una mujer con un resultado negativo tenga realmente una reserva ovárica normal. Si la prevalencia de la DRO es baja, como en las mujeres jóvenes, el VPP será bajo, aunque la sensibilidad y la especificidad sean altas. Por el contrario, si la prevalencia de la DRO es alta, como en las mujeres mayores, el VPP será alto si se escoge un umbral extremadamente específico. ***Si el objetivo de las pruebas de la reserva ovárica consiste en identificar correctamente a las mujeres con DRO, serán muy útiles en las mujeres con riesgo elevado de esta afección. Cuando se utilicen en una población de baja prevalencia, muchas mujeres con una reserva ovárica normal tendrán un resultado falso positivo y se clasificarán como pacientes con DRO.***

Las pruebas de la reserva ovárica comprenden determinaciones bioquímicas y ecográficas de la magnitud y (por deducción) de la calidad de la reserva folicular ovárica. Las pruebas bioquímicas comprenden determinaciones basales, como la determinación de la FSH, el estradiol, la inhibina B y la AMH, y pruebas de estimulación, como la prueba de estimulación con citrato de clomifeno. Las determinaciones ecográficas de la reserva ovárica comprenden el recuento de folículos antrales y el volumen ovárico. La forma más fácil y eficaz de evaluar la utilidad clínica de las pruebas de la reserva ovárica consiste en examinar la relación entre los resultados de las pruebas y las características y resultados del ciclo de FIV. Considerando los costes, la complejidad y los riesgos que reviste la FIV, además de la importancia de un pronóstico exacto cuando se asesora a las parejas candidatas, debe valorarse que posiblemente el éxito de la FIV sea el mejor marcador desde un punto de vista clínico.

Concentraciones basales de FSH y estradiol

Dado que las concentraciones crecientes de FSH son el primer indicio de envejecimiento reproductor en la mujer, era lógico pensar que la concentración sérica de FSH podría ser una prueba útil de la reserva ovárica. La concentración basal de FSH es la determinación más simple y todavía la más utilizada de la reserva ovárica.

Puesto que la concentración sérica de FSH varía considerablemente durante el ciclo, lo mejor es cuantificarla al inicio de la fase folicular (día 2-4 del ciclo). Las cifras de FSH varían según el método de análisis; aunque las cifras obtenidas con diferentes análisis se correlacionan muy bien, las cifras absolutas pueden diferir considerablemente. Los valores también varían según el patrón de referencia, que antes era un preparado de referencia internacional de gonadotropinas menopáusicas humanas (IRP-HMG) y ahora es el Second International Reference Preparation de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (IRP 78/549).

Se ha investigado en numerosos estudios la relación entre el valor de FSH el tercer día del ciclo o el cociente FSH/LH y los resultados de los ciclos de FIV; en todos ellos se ha observado que estas determinaciones se relacionan con la respuesta ovárica a la estimulación con gonadotropinas exógenas y, aunque en menor medida, con las probabilidades de éxito. Conforme aumentan los valores, disminuyen continuamente las concentraciones máximas de estradiol, el número de ovocitos recuperados y la probabilidad de conseguir un embarazo o de que nazca un hijo vivo¹⁹⁹⁻²⁰⁵. ***Con los análisis actuales (utilizando el IRP 78/549), unas concentraciones de FSH superiores a 10 UI/l (10-20 UI/l) tienen una gran especificidad (80-100 %) para predecir una mala respuesta a la estimulación, pero la sensibilidad para identificar a este tipo de mujeres es generalmente baja (10-30 %) y disminuye con la disminución del valor umbral***²⁰⁶. Aunque la mayoría de las mujeres que se someten a la prueba (entre ellas las que sufren DRO) tendrán un resultado normal, la prueba es útil de todos modos porque las que obtienen unos resultados anómalos es muy probable que presenten DRO. En un estudio de 2008, una concentración de FSH superior a 18 UI/l tuvo una especificidad del 100 % para la imposibilidad de tener un recién nacido

Puesto que las concentraciones de FSH pueden variar de forma considerable, muchos médicos prefieren repetir la prueba. No es de extrañar que las cifras sistemáticamente altas se asocien a un mal pronóstico, pero una única concentración elevada de FSH (> 10 UI/l) no tiene una especificidad elevada para predecir una mala respuesta a la estimulación o el fracaso de la concepción²⁰⁸. Las pruebas seriadas en un intento de seleccionar el ciclo ideal para el tratamiento no mejoran los resultados en las mujeres con concentraciones fluctuantes de FSH^{209,210}.

La concentración sérica basal de estradiol, por sí misma, tiene poca utilidad como prueba de la reserva ovárica²¹¹⁻²¹⁴, pero puede facilitar información adicional que ayuda a interpretar la concentración basal de FSH. Una elevación temprana del estradiol sérico refleja un desarrollo folicular avanzado y la selección temprana de un folículo dominante (como se observa clásicamente en las mujeres con envejecimiento reproductor avanzado) e inhibirá las concentraciones de FSH, ocultando posiblemente de ese modo una concentración de FSH por lo demás claramente alta que indica DRO. Cuando la FSH basal es normal y la concentración de estradiol está elevada (> 60-80 pg/ml), la probabilidad de una mala respuesta a la estimulación es mayor y la probabilidad de embarazo es menor²¹⁵⁻²¹⁸.

Prueba de provocación con citrato de clomifeno

La PPCC es una prueba posiblemente más sensible de la reserva ovárica que comprueba la dinámica endocrina del ciclo en condiciones tanto basales como con estimulación, antes (FSH y estradiol el día 3 del ciclo) y después (FSH el día 10) del tratamiento con citrato de clomifeno (100 mg/día, días 5-9 del ciclo)²¹⁹.

Las cohortes foliculares más pequeñas en las mujeres de edad avanzada producen menos inhibina B y estradiol, lo que se traduce en una menor retroinhibición de la liberación de FSH hipofisaria inducida por el clomifeno, que causa un aumento exagerado de las concentraciones de FSH^{85,220}. Por consiguiente, una concentración manifiestamente elevada de FSH el décimo día del ciclo puede identificar a mujeres con DRO que, de lo contrario, podrían pasar desapercibidas si se evaluaran solamente mediante las concentraciones basales de FSH y estradiol del tercer día del ciclo^{221,222}.

En estudios que han evaluado los resultados obtenidos en la PPCC, las concentraciones estimuladas de FSH, estradiol e inhibina B han variado mucho, lo que limita la utilidad de la prueba²²³⁻²²⁵. Una revisión sistemática de 2006 del valor predictivo de la PPCC a lo largo de un intervalo de concentraciones (10-22 UI/l) de FSH el décimo día del ciclo en mujeres con una probabilidad baja, media y alta de DRO concluyó que la prueba tenía una especificidad del 47 % al 98 % y una sensibilidad del 35 % al 93 % para predecir una mala respuesta a la estimulación, y una especificidad del 67 % al 100 % y una sensibilidad del 13 % al 66 % para predecir el fracaso del tratamiento²²⁶. **En términos generales, las concentraciones estimuladas de FSH tienen una sensibilidad más elevada pero una especificidad más baja que la concentración basal de FSH²²⁶.**

Inhibina B

La inhibina B es secretada principalmente durante la fase folicular por las células de la granulosa de los folículos antrales pequeños, y por lo tanto podría esperarse que tuviera cierta utilidad como prueba de la reserva ovárica²²⁷. Sin embargo, las concentraciones séricas de inhibina B aumentan en respuesta a la estimulación con FSH o GnRH exógena, y varían mucho en los ciclos menstruales y entre ellos^{213,228}. **Generalmente, la inhibina B no se considera una medida fiable de la reserva ovárica.**

Aunque generalmente las concentraciones de inhibina B son más bajas en las mujeres que responden mal a la estimulación con gonadotropinas exógenas que en las que responden con normalidad^{229,230}, incluso los umbrales bajos (40-45 pg/ml) tan sólo tienen una especificidad del 64 % al 90 % y una sensibilidad del 40 % al 80 % para predecir una mala respuesta. La inhibina B tiene un VPP relativamente bajo (19-22 %) pero un VPN relativamente alto para la detección de la DRO en una población de FIV general^{228,231}; en una población con una prevalencia elevada, el VPP de la inhibina B puede sobrepasar el 80 %²¹³. En la mayoría de los estudios, la inhibina B ha tenido un escaso VPP para el fracaso del tratamiento^{212,213,227,232,233}.

Hormona antimülleriana

Las células de la granulosa de los folículos preantrales y antrales pequeños producen la AMH, desde el momento que los folículos primordiales empiezan a desarrollarse y hasta que alcanzan un diámetro de 2 mm a 6 mm²³⁴⁻²³⁷. Es probable que los folículos antrales pequeños sean la principal fuente de AMH, porque contienen grandes cantidades de células de la granulosa y una microvasculatura más

desarrollada^{238,239}. Aunque la AMH actúa principalmente como un regulador autocrino y paracrino del desarrollo del folículo, está presente en cantidades mensurables en el suero²⁴⁰. El número de folículos antrales pequeños está relacionado con la magnitud de la reserva folicular residual, y las concentraciones de AMH disminuyen progresivamente hasta que se vuelven indetectables cerca de la menopausia²⁴¹⁻²⁴⁴.

Puesto que la AMH procede de los folículos preantrales y antrales pequeños, las concentraciones son independientes de las gonadotropinas y presentan poca variación en los ciclos y entre ellos²⁴⁵⁻²⁴⁷. En los estudios clínicos, la AMH se ha determinado utilizando dos análisis comercializados distintos, y aunque los resultados que generan se relacionan estrechamente, sus curvas típicas no son paralelas y no existe un factor de conversión aplicable; un estudio comparativo observó que las concentraciones determinadas con un análisis eran más de cuatro veces más bajas que las determinadas con el otro análisis²⁴⁸. Por consiguiente, al aplicar los resultados a la práctica clínica, es importante saber qué método de análisis se utilizó para determinar la AMH. Los análisis comercializados generan unos resultados uniformes con una escasa variación entre análisis (< 10 %)²⁴⁹.

El rendimiento de la AMH como prueba de cribado de la reserva ovárica se ha examinado en la población de FIV general, así como en poblaciones de mujeres con riesgo bajo o alto de DRO. En términos generales, las concentraciones bajas de AMH se han asociado a una mala respuesta a la estimulación ovárica, y escasa producción de ovocitos, baja calidad embrionaria y bajos índices de embarazo^{228,229,250-252}, pero los estudios que han relacionado las concentraciones medias de AMH con los resultados de la FIV no han proporcionado unos umbrales que puedan aplicarse con confianza en la atención clínica^{211,229,231,250}. **En la población de FIV general, los umbrales bajos de AMH (0,2-0,7 ng/ml) han tenido una sensibilidad del 40% al 97%, una especificidad del 78 % al 92 %, un VPP del 22 % al 88 % y un VPN del 97% al 100 % para la predicción de una mala respuesta a la estimulación (< 3 folículos o < 2-4 ovocitos), pero no han demostrado ser sensibles ni específicos para predecir un embarazo^{228,253-255}.** En las mujeres con escaso riesgo de DRO, unos valores de 2,5 ng/ml a 2,7 ng/ml han tenido una sensibilidad del 83 %, una especificidad del 82 %, un VPP del 67 % al 77 % y un VPN del 61 % al 87 % para el embarazo clínico^{212,256}. Los umbrales más altos reducen la especificidad, lo que se traduce en un VPP menor porque la prevalencia de DRO era baja. Un estudio realizado en mujeres con riesgo elevado de DRO (en el que participaron mujeres mayores, mujeres con una FSH elevada o mujeres con antecedentes de escasa respuesta a la estimulación) observó que una concentración indetectable de AMH tenía una sensibilidad del 76 %, una especificidad del 88 %, un VPP del 68 % y un VPN del 92 % para tres o menos folículos²²⁹. Un umbral más alto (1,25 ng/ml) tuvo una sensibilidad del 85 %, una especificidad del 63 %, un VPP del 41 % y un VPN del 57 % para la cancelación del ciclo²¹³.

La determinación de la AMH es una prueba de cribado para la DRO muy prometedora, pero es probable que sea más útil en una población de FIV general o en mujeres con riesgo elevado de DRO que en las mujeres con riesgo bajo. Los umbrales bajos tienen una buena especificidad para predecir una mala respuesta a la estimulación ovárica, pero no para predecir un embarazo.

Recuento de folículos antrales

Las mujeres en proceso de envejecimiento reproductor tienen aproximadamente unos 20-150 folículos en crecimiento en los ovarios en algún momento, aunque sólo algunos son lo suficientemente grandes como para poderse visualizar (> 2 mm) mediante ecografía transvaginal²⁵⁷⁻²⁵⁹. Los folículos de ese tamaño han alcanzado un estadio de desarrollo en que responden a la FSH, que estimula y sustenta estadios más avanzados de desarrollo. **Los estudios histológicos han revelado que el número de folículos antrales pequeños en los ovarios es proporcional al número de folículos primordiales residuales²⁶⁰. Por lo tanto, conforme las reservas de folículos primordiales disminuyen, el número de folículos antrales pequeños visibles también descende.** Así pues, el recuento de folículos antrales (RFA; número total de folículos antrales de más de 2-10 mm en ambos ovarios) proporciona una medida indirecta pero útil de la reserva ovárica^{258,261-264}.

El RFA se relaciona con el inicio de la transición menopáusica, lo que indica que está relacionado con el número de folículos residuales²⁴². Algunos, quizá hasta la mitad, de los folículos antrales que pueden visualizarse mediante técnicas de imagen se encuentran probablemente en proceso de atresia, pero la única forma de distinguirlos de los folículos en crecimiento viables es observando su respuesta a la estimulación con FSH¹⁷. No obstante, el RFA se relaciona bien con la producción de ovocitos en los ciclos de FIV²⁶⁵, lo que sugiere que la estimulación con gonadotropinas todavía puede rescatar folículos que pueden estar en estadios iniciales de atresia²⁶⁶. Varios estudios han observado una relación entre el RFA y la respuesta a la estimulación ovárica en los ciclos de FIV. En la población de FIV general, incluidas las mujeres con riesgo bajo y alto de presentar DRO, un umbral de RFA de tres a cuatro folículos tiene una especificidad elevada (73-100 %) para predecir una mala respuesta a la estimulación ovárica y el fracaso de la concepción (64-100 %), pero una sensibilidad relativamente baja para ambos criterios de valoración (9-73 % para una mala respuesta, 8-33 % para el fracaso de

la concepción)^{213,265,267-272}. El VPP y el VPN del RFA han variado mucho en los estudios.

Un RFA bajo tiene una gran especificidad para predecir una mala respuesta a la estimulación ovárica y el fracaso del tratamiento, lo que la convierte en una prueba útil, pero la baja sensibilidad limita su utilidad clínica global.

Volumen ovárico

No es de extrañar que el volumen ovárico disminuya con el agotamiento folicular progresivo^{273, 274}. No obstante, la determinación del volumen ovárico presenta una elevada variabilidad entre ciclos y entre observadores^{213,275-277} y, puesto que la mayoría de los estudios del volumen ovárico ha excluido a mujeres con patología ovárica como la endometriosis y la poliquistosis ovárica, los resultados tienen una posibilidad de generalización escasa^{274, 278}.

Generalmente, el volumen ovárico (longitud × anchura × profundidad × 0,52 = volumen) se relaciona bien con el número de ovocitos obtenidos, pero mal con el embarazo^{276,272,279-281}. Un volumen ovárico pequeño (< 3 ml) tiene una especificidad alta (80-90 %) y una sensibilidad muy variable (11-80 %) para predecir una mala respuesta a la estimulación ovárica²⁰⁶. El VPP para una mala respuesta puede ser de tan sólo un 17 % entre las mujeres con riesgo bajo de DRO y de hasta el 53 % en las mujeres con riesgo alto²¹³. ***En términos generales, el volumen ovárico tiene una utilidad clínica muy limitada como prueba de la reserva ovárica.***

Otras pruebas de la reserva ovárica

Se han investigado otras muchas pruebas de provocación de la reserva ovárica, entre ellas las concentraciones de estradiol, inhibina B o AMH estimuladas con FSH exógena^{250,282-286}, y las concentraciones de FSH, estradiol, inhibina B o AMH estimuladas con agonistas de la GnRH^{250, 282, 287-289}. En teoría, la respuesta ovárica y endocrina a la estimulación con FSH o agonistas de la GnRH debe proporcionar el mejor cálculo del número de folículos sensibles. ***Sin embargo, una revisión sistemática de 2006 no observó indicios de que estas pruebas más complejas y más caras predijeran la respuesta a la estimulación ovárica o un embarazo mejor que la FSH, la AMH y el RFA basales***²⁰⁶.

Pruebas combinadas de la reserva ovárica

Admitiendo que ninguna prueba de la reserva ovárica tiene una sensibilidad y una especificidad del 100 %, varios investigadores han examinado el rendimiento de distintas combinaciones de pruebas de la reserva ovárica. El análisis es difícil, principalmente debido a las diferencias en los umbrales escogidos para las pruebas específicas. Además, puesto que las diferentes pruebas presentan una gran relación, el uso de más de una determinación en un modelo de predicción no necesariamente mejora su rendimiento^{213, 230, 267}. Generalmente, las fórmulas complicadas tampoco son útiles en la práctica clínica. En un análisis que combinó la AMH, la inhibina B, el RFA y el volumen ovárico, se observó que sólo el RFA y la AMH predecían la respuesta a la estimulación y que la combinación no predecía el resultado mejor que las pruebas por separado²⁷⁵. Un metaanálisis de los estudios de cohortes que investigaron el rendimiento de distintas combinaciones de pruebas concluyó que los modelos que combinan pruebas no obtienen unos resultados significativamente mejores que las pruebas por separado, como por ejemplo el RFA²⁹⁰.

RESUMEN

Actualmente, no existe una definición unánimemente aceptada de la disminución de la reserva ovárica. Se han diseñado varias medidas distintas, principalmente para predecir el éxito con la FIV. La prueba ideal de la reserva ovárica debe proporcionar unos resultados homogéneos y tener una especificidad alta, para reducir al mínimo el riesgo de clasificar incorrectamente a mujeres sanas como mujeres con una disminución de la reserva ovárica. La prueba de la reserva ovárica que más se utiliza es la determinación de la FSH basal, pero el recuento de los folículos antrales y la determinación de la AMH son pruebas diagnósticas prometedoras que presentan posibles ventajas importantes.

Las pruebas de la reserva ovárica predicen razonablemente bien la respuesta a la estimulación con gonadotropinas exógenas, pero no está tan claro si la información obtenida realmente afecta a los resultados. ***Aunque con frecuencia el grado previsto de estimulación con gonadotropinas es mayor en las mujeres que se prevé que respondan mal, estos ajustes no mejoran la respuesta de manera previsible, probablemente porque la pequeña cohorte de folículos antrales sensibles es el factor limitante y ningún grado de estimulación puede aumentarse número de manera considerable***²⁹¹⁻²⁹³. Incluso en las mujeres que previamente presentaron una mala respuesta a la estimulación, la modificación de la pauta de tratamiento generalmente no ha mejorado los índices de respuesta o de embarazo en los ciclos posteriores^{292, 294-296}.

Ninguna de las pruebas de la reserva ovárica que se utilizan actualmente es una prueba exacta de predicción de embarazo en los ciclos de FIV, salvo que se apliquen unos umbrales extremadamente anómalos, que se traducen en una sensibilidad muy baja para identificar a las mujeres con mal pronóstico²⁰⁷. Las pruebas son apropiadas para predecir una mala respuesta, lo que tiene un valor pronóstico, aunque no tanto en las mujeres jóvenes como en las mayores²⁹⁷⁻²⁹⁹. Aunque las pruebas de la reserva ovárica se han convertido en un elemento habitual del estudio previo al tratamiento para las parejas que están pensando en someterse a FIV, puede argumentarse que las pruebas habituales tienen una utilidad clínica limitada en la gran mayoría de las pacientes y pueden inducir a error, especialmente en las mujeres con un riesgo bajo de disminución de la reserva ovárica¹⁷.

Las pruebas de reserva ovárica también han llegado a ser un elemento sistemático en la evaluación diagnóstica de la esterilidad. Los que aconsejan la aplicación liberal de estas pruebas argumentan que los resultados anómalos pueden ayudar a persuadir a las mujeres de edad avanzada a renunciar a tratamientos agresivos, costosos y probablemente inútiles, así como a convencer a las mujeres jóvenes a hacer exactamente lo contrario, para sacar el mayor provecho de una oportunidad que se acaba rápidamente. Hay otros que destacan correctamente que, en algunas mujeres jóvenes, el resultado de las pruebas será anómalo, y algunas de ellas serán clasificadas de forma incorrecta y, por consiguiente, aconsejadas y tratadas de forma inadecuada. ***La mejor estrategia general parece ser limitar las pruebas de reserva ovárica a las mujeres con un riesgo aumentado de presentar una disminución de la reserva ovárica y aplicar valores umbrales muy específicos para reducir al mínimo el riesgo de un resultado falso positivo.*** En este contexto, las pruebas de reserva ovárica pueden estar más justificadas en las mujeres con alguna de las características siguientes^{141, 300-303}:

- Edad superior a 35 años.
- Esterilidad sin causa aparente.
- Antecedentes familiares de menopausia precoz.
- Cirugía ovárica (quistectomía o perforación ovárica, ovariectomía unilateral), quimioterapia o radioterapia previas.
- Tabaquismo.
- Mala respuesta demostrada a la estimulación con gonadotropinas exógenas.

Las pruebas de reserva ovárica deben interpretarse siempre con precaución. La aplicación estricta de los resultados de las pruebas conlleva el riesgo de realizar recomendaciones inadecuadas de tratamiento y de no tratamiento, y ambas deben evitarse. Un resultado normal en las pruebas no impide la posibilidad de un embarazo. Salvo quizá cuando están claramente alterados, los resultados de las pruebas no deben usarse para negar el tratamiento, sino sólo para obtener información sobre el pronóstico que pueda ayudar a la elección terapéutica y al mejor uso de los recursos disponibles. Aunque la probabilidad de embarazo puede ser baja, muchas mujeres con resultados anómalos en las pruebas lograrán quedarse embarazadas si se les da la oportunidad. Finalmente, independientemente del pronóstico, el índice de éxito en cada mujer concreta será del 0 % o del 100 %

Volver al principio

Directrices para la evaluación y el tratamiento de la esterilidad

Desde el primer momento, la evaluación de la esterilidad debe centrarse en la *pareja* y no en un miembro o en el otro, con independencia de los antecedentes reproductores. Se alentará a ambos a que acudan a todas las visitas durante la evaluación siempre que sea posible. Cada uno puede aportar información y perspectivas que quizás el otro desconozca o haya olvidado. Las visitas conjuntas ayudan además a asegurarse de que ambos miembros de la pareja comprenden la información, las opciones y las recomendaciones que se les ofrecen, y de que cada uno tiene la oportunidad de hacer preguntas directamente.

Los médicos que atienden a parejas estériles tienen que tener en cuenta cuatro objetivos:

- Identificar y corregir las causas concretas de la esterilidad en la medida de lo posible. Con una evaluación y un tratamiento apropiado, la mayoría de las mujeres se quedarán embarazadas.
- Proporcionar información exacta y desterrar las ideas erróneas aprendidas a menudo de los amigos y los medios de comunicación.
- Proporcionar apoyo emocional a la pareja en el período en que intentan el embarazo. La imposibilidad de concebir hace que

muchas parejas sientan que han perdido el control de una parte importante y muy personal de su vida, y el proceso de evaluación agrava ese problema. Las parejas estériles suelen necesitar la oportunidad de expresar sus preocupaciones, frustraciones y temores; existen grupos de apoyo que ayudan a satisfacer esa necesidad. Las reuniones de grupo ayudan a las parejas a darse cuenta de que su problema no es único y a aprender cómo otras parejas afrontan obstáculos parecidos. La ansiedad intensa puede tener efectos adversos en la función ovulatoria y en la frecuencia coital, si bien no hay pruebas sustanciales de que la ansiedad habitual de las parejas que intentan concebir contribuya a la esterilidad o que la provoque.

- Orientar a las parejas que no logran concebir con otras formas de tratamiento, mostrándoles alternativas, como las TRA, el uso de gametos donados (ovocitos o semen) y la adopción, y ayudar a aquellas que rechazan estas alternativas o que no obtienen resultados a aceptar la situación.

El asesoramiento debe ser un proceso continuo durante la evaluación y el tratamiento. Visitas regulares para revisar y criticar los resultados y para esbozar recomendaciones de cara a la evaluación y el tratamiento posterior ayudan a garantizar que todas las necesidades y preocupaciones médicas, emocionales y económicas de la pareja se abordan con eficacia y de manera oportuna.

Estilo de vida y factores ambientales

Como es lógico, todas las parejas, y en especial las estériles, muestran mucho interés en aprender cualquier cosa que puedan hacer por sí mismos para aumentar al máximo las posibilidades de conseguir una gestación satisfactoria. Sin duda, los hábitos de vida y los factores ambientales influyen en la fecundidad, y merecen tenerse en cuenta y comentarse cuando tengan importancia. Alrededor del 35 % de las mujeres estadounidenses son obesas y otro 30 % tiene sobrepeso³⁰⁴. La obesidad se define como un índice de masa corporal (IMC) mayor de 30 kg/m² y el sobrepeso se define como un IMC entre 25 kg/m² y 30 kg/m². En la mujer, la obesidad se asocia a disfunción menstrual, disminución de la fecundidad, y aumento del riesgo de aborto espontáneo y complicaciones obstétricas y neonatales. En el hombre, la obesidad se asocia a unas características anómalas del semen y puede afectar negativamente a la fecundidad³⁰⁵.

Una de las pocas cosas que la pareja puede controlar específicamente es el consumo de sustancias tóxicas, la más importante de las cuales es el tabaco. Muchas personas no son conscientes en absoluto de los efectos adversos que puede tener el tabaquismo en la fecundidad y el desenlace de la gestación³⁰⁶. La motivación de la pareja dispuesta a aumentar su fecundidad al máximo ofrece una gran oportunidad para instruir a los fumadores y establecer una estrategia para que dejen de fumar. El tabaquismo tiene un efecto negativo indiscutible en el desenlace del embarazo y cada vez hay más datos de que la fecundidad es menor en los fumadores, tanto hombres como mujeres³⁰⁷⁻³¹¹. La prevalencia de esterilidad es mayor, la capacidad de fecundación es menor y el tiempo hasta la concepción es más prolongado en las fumadoras, y los efectos de la exposición pasiva al humo del tabaco parece que sólo son ligeramente menores que los del tabaquismo activo por cualquiera de los miembros de la pareja³¹². Los datos disponibles indican que los efectos adversos del tabaquismo en la fecundidad dependen de la dosis^{308, 313-315}. Los mecanismos implicados pueden comprender una reducción acelerada de los folículos³¹⁶⁻³¹⁸, anomalías menstruales³¹⁹ o mutagénesis de los gametos o el embrión inducidas por las toxinas del humo de los cigarrillos³²⁰⁻³²⁴. No se ha establecido una relación causal entre el consumo de cigarrillos y la esterilidad femenina. No obstante, según los datos obtenidos en un metaanálisis que incluía 12 estudios (razón de probabilidad [OR] global del riesgo de esterilidad en las mujeres fumadoras frente a las no fumadoras: 1,60) y suponiendo que la prevalencia del tabaquismo es del 25 % en las mujeres en edad fecunda, hasta el 13 % de la esterilidad femenina puede estar relacionada con el tabaquismo³¹⁰. Por consiguiente, parece prudente adoptar una actitud activa ante la prevención de la esterilidad desaconsejando el tabaco y ayudando a los fumadores a dejarlo³²⁵.

Hay otras sustancias cuyo consumo también afecta negativamente a la fecundidad. La marihuana inhibe la secreción de GnRH y puede inhibir la función reproductora tanto en las mujeres como en los hombres³²⁶. En las mujeres, su consumo puede interferir en la función ovulatoria³²⁷. El consumo de cocaína puede afectar a la espermatogénesis en el hombre^{326,328} y se ha asociado a un riesgo claramente elevado de enfermedad tubérgica en las mujeres³²⁷. El consumo excesivo de alcohol puede reducir la fecundidad de las mujeres³²⁹⁻³³¹; en los hombres, se ha asociado a una menor calidad del semen y a disfunción eréctil³³². Indicios contradictorios sugieren que el consumo moderado de alcohol puede reducir la posibilidad de fecundación^{333,334}. En ambos sexos, el consumo de alcohol, incluso de cantidades pequeñas, se ha asociado a un menor índice de embarazos con FIV³³⁵. Aunque el consumo moderado de cafeína (< 250 mg/día; dos tazas normales) parece no tener efectos adversos sobre la fecundidad, un nivel más elevado de consumo puede retrasar la concepción^{311, 336, 337} o aumentar el riesgo de pérdida del embarazo³³⁸.

Se han identificado otras exposiciones laborales y ambientales potencialmente nocivas, aunque son infrecuentes. La exposición al perclorileno en las tintorerías, al tolueno en las imprentas, al óxido de etileno y a disolventes mixtos se ha asociado a una menor fecundidad. Se han descrito anomalías en el semen de los hombres expuestos al calor radiante o a metales pesados. La exposición ambiental a los herbicidas o los fungicidas se ha asociado a una menor fecundidad en las mujeres³³¹, y la exposición a los pesticidas y

otros hidrocarburos clorados implica un mayor riesgo de aborto espontáneo³³⁹.

Para las parejas que intentan concebir, hay bastantes indicios que respaldan la recomendación de dejar de fumar y los esfuerzos para lograr un IMC de entre 20 kg/m² y 25 kg/m². Las recomendaciones de limitar el consumo de alcohol a 4 bebidas a la semana como máximo y el consumo de cafeína a menos de 250 mg/día también son razonables y compatibles con los datos disponibles. No obstante, no se han realizado estudios clínicos controlados aleatorizados que demuestren que estas modificaciones de los hábitos de vida mejoren la fecundidad.

Eficiencia reproductora normal

Al comienzo de la evaluación de la esterilidad, y nuevamente después de empezar el tratamiento, la educación sobre la eficiencia reproductora humana normal proporciona una perspectiva importante a las parejas estériles. Pocas personas se dan cuenta de que, en comparación con otros mamíferos e incluso con los primates no humanos, el ser humano no es muy fecundo. En los babuinos que viven en cautividad, la fecundidad por ciclo puede alcanzar el 80 % cuando se optimizan las condiciones y el momento³⁴⁰. ***En las parejas normalmente fecundas, la fecundidad por ciclo oscila en torno al 20 % y no supera el 35 %, aproximadamente, ni siquiera cuando se programa con cuidado el momento del coito***^{40,341,193}. Esta perspectiva es especialmente útil cuando se aborda y se compara la eficacia de diferentes opciones terapéuticas, contemplada por lo general en términos de capacidad de fecundación de los ciclos. Al hacerlo, es importante que las parejas sean conscientes de que el patrón de referencia para la comparación es del 20 % al 30 % y no del 100 %.

Dado que la posibilidad de fecundación en un ciclo es del 20 % como promedio, es fácil comprender las tasas acumuladas de gestaciones observadas con el tiempo en parejas fecundas normales. Los datos que se muestran en la siguiente tabla son un patrón de referencia desde 1956 y se han confirmado en estudios más recientes^{3,342,343}.

Tiempo de exposición Embarazadas (%)

3 meses	57
6 meses	72
1 año	85
2 años	93

Los espermatozoides normales pueden sobrevivir en el aparato reproductor femenino y conservar la capacidad de fecundar un óvulo durante 3 días como mínimo y 5 como máximo, pero la fecundación del ovocito sólo se consigue durante las 12-24 h siguientes a la ovulación³⁴⁴. ***Por consiguiente, prácticamente todos los embarazos como resultado del coito tienen lugar en algún momento dentro del intervalo de 6 días que finaliza el día de la ovulación***^{193,341,345}.

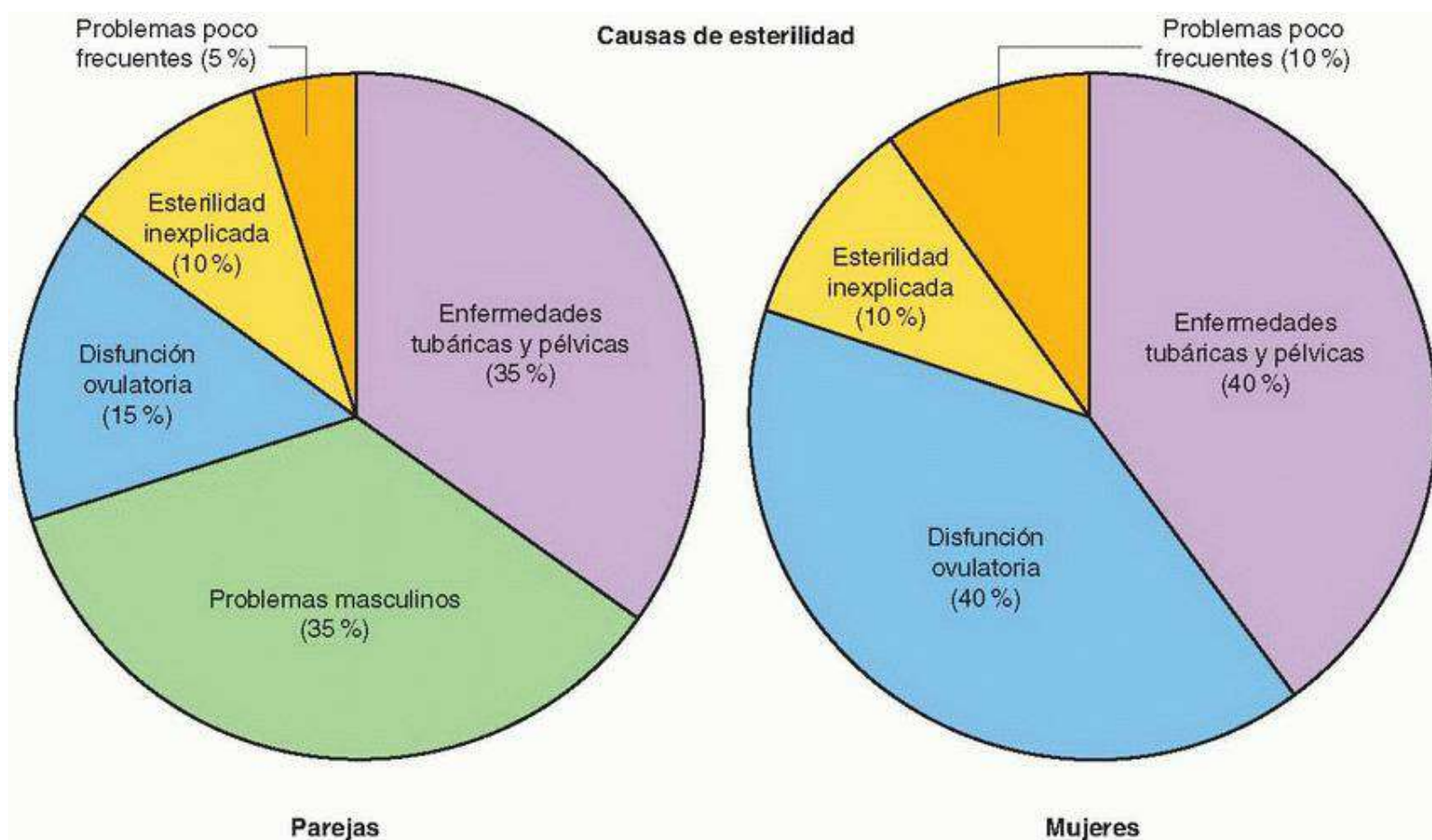
Los cálculos del momento en que la fecundidad alcanza su máximo varían según el método usado para determinar el momento de la ovulación. Cuando se supone que la ovulación se produce el día antes del aumento de la temperatura corporal basal (TCB) a la mitad del ciclo, el día de fecundidad máxima corresponde a 2 días antes de la ovulación¹⁹³; en general, la ovulación tiene lugar un día después del previsto³⁴⁵. Cuando el momento de la ovulación se basa en las concentraciones diarias de estrógenos en la orina, la probabilidad de concepción aumenta a un ritmo constante conforme la ovulación se aproxima y alcanza su valor máximo el día anterior y el día de la ovulación^{341,345}; esta probabilidad varía entre el 10 % y el 33 %. Cuando se controla la excreción diaria de LH en la orina para detectar el aumento intermenstrual que desencadena la ovulación, el colapso folicular (como lo determina la ecografía transvaginal seriada) y, presumiblemente, la liberación del óvulo se producen, generalmente, al cabo de 14-26 h y casi siempre antes de 48 h^{346,347}. Independientemente del método empleado, todos los estudios indican que la fecundidad cae en picado casi inmediatamente después, y disminuye casi hasta cero en las 24 h siguientes a la ovulación.

A menudo se recomienda a las parejas estériles calcular el momento ideal para el coito, con objeto de aumentar las probabilidades de gestación, aunque apenas hay datos que apoyen esta recomendación. Aunque la TCB y los dispositivos de predicción de la ovulación pueden ayudar a determinar el momento de ésta, deben utilizarse sólo cuando sea necesario. La programación de las relaciones sexuales incrementa la tensión que ya supone la esterilidad. Además, es posible que una gran parte del intervalo de máxima fecundidad del ciclo menstrual se deje pasar de forma involuntaria mientras se espera la «señal» adecuada.

En la mayoría de las parejas, la sencilla recomendación de que mantengan relaciones sexuales unas dos veces por semana evita una fuente de estrés innecesaria y ayuda al mismo tiempo a garantizar que el coito se produce en el intervalo de mayor fecundidad³⁴⁸. No obstante, el coito programado puede ser una recomendación razonable para las parejas que mantienen relaciones poco frecuentes por deseo propio o por cualquier circunstancia.

Causas de esterilidad

Antes de iniciar cualquier estudio formal, hay que explicar resumidamente a la pareja las principales causas de esterilidad y los componentes básicos del estudio de la misma. **Las principales causas de esterilidad son la disfunción ovulatoria (20-40 %), la patología tubárica y peritoneal (30-40 %) y factores relacionados con el hombre (30-40 %); la patología uterina es relativamente poco frecuente y el resto de casos son en su mayoría idiopáticos.** En cierta medida, la prevalencia de cada causa de esterilidad varía con la edad. La disfunción ovulatoria es más frecuente en las parejas jóvenes que en las mayores, los factores tubáricos y peritoneales tienen una prevalencia parecida, y los factores relacionados con el hombre y la esterilidad idiopática se observan con una frecuencia algo mayor en las parejas de más edad^{349,350}. La distribución de las causas también varía según la duración de la esterilidad y el nivel de atención



Herramientas de imágenes

La mayoría de las parejas que solicitan una evaluación de la esterilidad llevan 2 o más años intentando concebir, de modo que pocas tendrán una fecundidad normal. Generalmente, las que tienen una esterilidad más prolongada presentan problemas más graves o múltiples problemas, y tienden a agruparse en centros especializados. La duración media de la esterilidad en las parejas atendidas en centros especializados (42 meses)³⁵³ es el doble que la de las parejas atendidas en centros de atención primaria (21 meses)³⁵¹.

Como es de esperar, el porcentaje de parejas con disfunción ovulatoria fácilmente tratable es menor en el ámbito de la atención

especializada que de la atención primaria, y el porcentaje de parejas con patología tubárica/peritoneal más grave o factores relacionados con el hombre es mayor en el ámbito de la atención especializada.

El proceso reproductor humano es complejo, pero, a efectos de estudio, sus componentes más importantes y básicos pueden analizarse por separado:

- Los espermatozoides deben depositarse en el cuello del útero o cerca de él en el momento o cuando se acerca el momento de la ovulación, ascender por las trompas uterinas y tener la capacidad para fecundar el ovocito (factor relacionado con el varón).
- Tiene que producirse la ovulación de un ovocito maduro, idealmente de un modo habitual y previsible (factor ovárico).
- El cuello del útero tiene que capturar, filtrar, alimentar y liberar espermatozoides en el útero y las trompas uterinas (factor cervicouterino).
- El útero tiene que aceptar la implantación del embrión y ser capaz de sustentar el crecimiento y el desarrollo normales posteriores (factor uterino).
- Las trompas uterinas tienen que capturar los óvulos liberados y transportar eficazmente los espermatozoides y los embriones (factor tubárico).

El estudio de la esterilidad está destinado a aislar y analizar, dentro de lo posible, la integridad de cada componente, y a identificar cualquier anomalía que pudiera alterar o impedir la concepción. El ritmo y el alcance del estudio deben basarse en la edad, la duración de la esterilidad, los antecedentes personales patológicos, la exploración física y las preferencias de la pareja.

Algunos problemas de esterilidad que antes se consideraban insuperables ahora pueden abordarse con tratamientos modernos. La FIV puede eludir eficazmente la patología tubárica obstructiva irreparable, y la inyección intracitoplásmica de espermatozoides (IICE) puede superar las anomalías incluso graves de la calidad del semen.

Los tratamientos destinados a aumentar la densidad de los gametos, reuniendo más ovocitos y espermatozoides de lo habitual en el lugar y el momento adecuados, pueden aumentar la posibilidad de fecundación por ciclo en las parejas con esterilidad relacionada con la edad o sin una causa aparente, y comprenden la estimulación ovárica con inseminación intrauterina (IIU) o la FIV. En las mujeres con insuficiencia ovárica prematura, las que han superado la edad de procreación normal y las que carecen de ovarios, la FIV con ovocitos de donante tiene un éxito muy elevado.

La llegada de la medicina basada en la evidencia ha tenido un impacto considerable sobre el diagnóstico y el tratamiento de la esterilidad. Los análisis críticos de las pruebas diagnósticas clásicas y los tratamientos frecuentes han puesto en entredicho algunos de los métodos más consagrados de evaluación y tratamiento, y en ciertos casos han demostrado que no son válidos³⁵⁴. ***El objetivo principal del alcance y la secuencia del estudio actual de la esterilidad han cambiado, y se ha pasado de la realización de un diagnóstico específico al uso de las pruebas más eficientes y rentables. También ha cambiado el objetivo principal del tratamiento de la esterilidad, que ha pasado de la corrección sistemática de cada uno de los factores identificados a la aplicación del tratamiento más eficiente y rentable, que con frecuencia es una TRA.***

Indicaciones para la evaluación

¿Cuándo debe comenzar una evaluación formal para la esterilidad? Después de todo, la mayoría de las parejas estériles son sólo subféculdas, no realmente estériles, y muchas llegarán a concebir, finalmente, sin tratamiento. La esterilidad tiene una tasa de curación espontánea significativa que varía con la edad de la mujer, la duración, las concepciones previas y las causas. ***Las probabilidades de tener un hijo vivo sin tratamiento disminuyen con la edad y la duración de la esterilidad***^{351-353,355-357}. En total, las probabilidades de embarazo sin tratamiento se reducen aproximadamente un 5 % por cada año de edad adicional de la mujer, y un 15-25 % por cada año de esterilidad añadido³⁵³. ***La amplia mayoría de gestaciones espontáneas se produce en un plazo de 3 años y, a partir de ahí, el pronóstico de éxito sin tratamiento es relativamente desfavorable.*** Las parejas que han concebido antes suelen tener un pronóstico más favorable. La causa de esterilidad afecta también al pronóstico de éxito sin tratamiento, pero, como es lógico, no puede determinarse sin evaluación. Previsiblemente, los diagnósticos de anovulación y esterilidad sin causa aparente son los que tienen el mejor pronóstico. Las probabilidades de éxito sin tratamiento cuando existen factores masculinos, enfermedad tubárica o endometriosis varían enormemente en función de la gravedad; el pronóstico es razonablemente satisfactorio en caso de oligospermia leve, adherencias tubáricas y endometriosis leve, y bastante desfavorable en los casos de factores masculinos graves, obstrucción tubárica y endometriosis grave.

Se ofrecerá estudio a todas las parejas que no han logrado concebir después de mantener relaciones sexuales regulares sin

protección durante un año o más, si bien un año de esterilidad no es un requisito imprescindible. Está justificado realizar un estudio temprano en las mujeres con menstruaciones irregulares o infrecuentes, antecedentes de infección genital o endometriosis, o que tienen una pareja con una mala calidad, presunta o confirmada, del semen, y también está justificado después de 6 meses de intentos fallidos en las mujeres mayores de 35 años³⁵⁸.

Hay que ofrecer información a cualquier pareja que la solicite, independientemente de si ha realizado o no algún esfuerzo activo para concebir. Siempre es útil explicar el proceso de la reproducción, informar a las parejas de que la posibilidad de fecundación por ciclo normal es de alrededor del 20 % (mucho menor de lo que la mayoría piensa), y exponer la relación entre la edad y la fecundidad, cuando es pertinente. En las parejas preocupadas que todavía no han comprobado realmente su fecundidad y no presentan ningún problema evidente, es razonable efectuar evaluaciones preliminares básicas cuando así se solicite. Las pruebas para confirmar la ovulación y la calidad del semen son fáciles de realizar, relativamente económicas y mínimamente invasivas, y pueden identificar con rapidez algunos de los problemas reproductores más frecuentes. En las mujeres con riesgo elevado de disminución de la reserva ovárica, también es razonable realizar una prueba de esta reserva, porque los resultados pueden ayudar a determinar cuándo y cómo hay que recomendar más estudios y tratamiento.

Volver al principio

Evaluación preliminar de la pareja estéril

Toda evaluación de la esterilidad debe iniciarse con una anamnesis y una exploración física minuciosas que suelen identificar síntomas o signos que indican una causa específica y ayudan a centrar la evaluación en los factores más probables. En la mujer, los datos de la anamnesis y los resultados de la exploración física más importantes son³⁵⁹:

Anamnesis

- Gestaciones, partos, desenlace de los partos y complicaciones asociadas.
- Duración y características del ciclo, aparición e intensidad de la dismenorrea.
- Frecuencia coital y posibles disfunciones sexuales.
- Duración de la esterilidad y resultados de cualquier evaluación y tratamiento previos.
- Intervenciones quirúrgicas, indicaciones y evolución, y enfermedades anteriores o actuales, incluidos los episodios de enfermedad inflamatoria pélvica o exposición a infecciones de transmisión sexual.
- Resultados anómalos en citologías y tratamiento subsiguiente.
- Medicamentos actuales y alergias.
- Ocupación laboral y consumo de tabaco, alcohol y otras drogas.
- Antecedentes familiares de defectos congénitos, retraso mental, menopausia prematura o fracaso reproductor.
- Síntomas de enfermedad tiroidea, dolor pélvico o abdominal, galactorrea, hirsutismo y dispareunia.

Exploración física

- Peso e índice de masa corporal.
- Aumento del tamaño, nódulos o dolor con la palpación de la glándula tiroidea.
- Secreciones mamarias y su naturaleza.
- Signos de exceso de andrógenos.
- Dolor con la palpación, hipertrofia o masa en la pelvis o el abdomen.
- Anomalías, secreciones o flujo vaginales o cervicouterinos.

- Masa, dolor con la palpación o nódulo en los anejos o el fondo de saco.

Las menstruaciones irregulares o infrecuentes indican disfunción ovulatoria. El tratamiento previo de una neoplasia intraepitelial cervical o la observación de una cervicitis mucopurulenta o de estenosis cervical ayudan a identificar a las pocas mujeres en las que el cuello uterino representa un obstáculo. Los antecedentes de cirugía histeroscópica o cirugía uterina reconstructiva, o la aparición reciente de síntomas de menorragia sugieren una anomalía de la cavidad uterina; los abortos previos y sin complicaciones en el primer y el segundo trimestre no suelen afectar negativamente a la fecundidad posterior^{360,361}. El empeoramiento de la dismenorrea, la dispareunia reciente o los hallazgos físicos de dolor focal con la palpación o nódulos en el fondo de saco apuntan hacia una endometriosis. Los antecedentes de infección pélvica, aborto séptico, rotura del apéndice, gestación ectópica, miomectomía abdominal o cirugía de los anejos deben hacer sospechar una afección tubárica o peritoneal.

Pruebas de cribado

Se recomienda efectuar una **citología** a todas las mujeres sexualmente activas en edad de procrear que tienen cuello uterino. Se documentarán la fecha y los resultados de la citología más reciente, y se repetirá la prueba si es necesario. Si no se conocen, también se recomienda un análisis del grupo sanguíneo, el factor Rh y anticuerpos (en las mujeres Rh negativas).

El American College of Obstetricians and Gynecologists y el American College of Medical Genetics recomiendan ofrecer la prueba de cribado de la **fibrosis quística** (FQ) a las personas con antecedentes familiares de esta afección, las parejas reproductoras de las personas con FQ, y las parejas que están pensando en quedarse embarazadas o buscan atención prenatal y en las que uno o ambos miembros son caucásicos o de descendencia ashkenazí, y que la prueba se ponga a disposición de todos los pacientes³⁶². El cribado secuencial (hacer la prueba a un miembro de la pareja y sólo hacerla al otro si se detecta que el primero es portador) es el método más rentable. Curiosamente, un estudio de 2007 observó que sólo 22/1 006 (2 %) parejas caucásicas estériles que no eran de origen hispano a las que se ofreció orientación y pruebas de detección (frecuencia de portador 1/25, tasa de detección 88 %) optó por someterse a la prueba y la mayoría citó el coste de la prueba de detección como factor determinante³⁶³.

Todas las mujeres que intentan quedarse embarazadas con infección o vacunación previa por **rubéola** no documentada deben someterse a una prueba para comprobar si están inmunizadas o no, y deben vacunarse si son seronegativas. Dado que no ha habido ningún caso documentado de síndrome de rubéola congénita atribuido a la vacuna, los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) han determinado que las mujeres no tienen por qué evitar quedarse embarazadas durante más de un mes después de la vacunación³⁶⁴. Los CDC también recomiendan que todas las mujeres sin antecedentes de infección previa o indicios de inmunidad o vacunación contra la **varicela** reciban dos dosis de la vacuna y eviten quedarse embarazadas durante un mes después de cada dosis³⁶⁵.

Se recomienda efectuar pruebas de detección selectiva de **infecciones de transmisión sexual** (ITS) a todas las mujeres con un riesgo de infección moderado o alto. Las decisiones respecto al cribado de las ITS deben tener en cuenta que las recomendaciones actuales de los CDC comprenden el cribado de todas las mujeres embarazadas para detectar la infección por clamidias y la gonorrea (pruebas basadas en ácidos nucleicos), la sífilis (reagina plasmática rápida [RPR]) y la hepatitis B (antígeno de superficie de la hepatitis B [HBSAg]), y el cribado voluntario del virus de la inmunodeficiencia humana de tipo 1 (VIH1) en la primera consulta prenatal³⁶⁶. En las mujeres que reciben inseminaciones con semen de donante, la American Society for Reproductive Medicine (ASRM) considera obligatorio el cribado del VIH1, recomienda el cribado de la sífilis, la hepatitis B y C, el citomegalovirus (CMV), el VIH2 y el virus linfótropo de células T humano (VLTH) de tipo I y tipo II, y propone el cribado de la clamidiosis y la gonorrea según criterio del médico³⁶⁷. En las parejas masculinas de mujeres que reciben inseminaciones con semen de donante, la ASRM recomienda encarecidamente el cribado del VIH1 y de otras ITS. En las receptoras de ovocitos o embriones de donantes y en sus parejas masculinas, la ASRM recomienda la detección selectiva de sífilis, hepatitis B y C, CMV y VIH1³⁶⁷. El resto de pruebas de detección estarán basadas en la historia clínica y el criterio médico.

Volver al principio

Factor masculino: alteraciones de la calidad del semen

La evaluación y el tratamiento de la esterilidad masculina se aborda con detalle en el capítulo 30, pero debe mencionarse aquí brevemente, ya que los factores masculinos explican la esterilidad o contribuyen notablemente a ella en el 35 % de las parejas; por lo tanto, el análisis del semen siempre es una medida inicial apropiada e importante en la evaluación de la pareja no fecunda. Si no existen antecedentes conocidos de alteraciones, traumatismo o cirugía genitales, disfunción sexual ni impotencia, puede aplazarse la exploración física del varón hasta tener los resultados del análisis de semen inicial.

Cuando los resultados del espermatograma son ambiguos, se necesitan más análisis para definir mejor la presunta anomalía. Un espermatograma claramente anómalo es una indicación para una evaluación adicional, que puede realizar un ginecólogo con la formación y experiencia necesarias, pero que casi siempre efectúa un andrólogo u otro especialista en reproducción masculina³⁶⁸. En general, lo mejor es posponer los procedimientos diagnósticos invasivos en la mujer hasta completar la evaluación del hombre. Las opciones terapéuticas eficaces para las parejas con esterilidad por factores masculinos graves son algo limitadas, y con frecuencia indicará o incluso dictará qué otras evaluaciones adicionales son importantes en la mujer. Cuando la calidad del semen es normal, la atención se dirige lógicamente a la mujer.

Volver al principio

Factor ovárico: disfunción ovulatoria

Los trastornos de la ovulación representan alrededor del 20 % de la totalidad de los problemas identificados en las parejas estériles. Esta alteración a veces es lo suficientemente grave como para impedir la concepción (anovulación), mientras que otras veces es sólo un factor (oligoovulación). No obstante, dado que la posibilidad de fecundación de los ciclos es de sólo el 20 % aproximadamente, incluso en las parejas normalmente fecundas, la distinción es controvertida.

Pueden usarse varios métodos para determinar si hay ovulación y cuándo se produce. De forma directa o indirecta, todos se basan en uno u otro de los acontecimientos hormonales que caracterizan el ciclo ovulatorio normal (cap. 6). Cada una de las pruebas disponibles es útil y no hay ninguna que sea necesariamente mejor. Algunas son sencillas, incruentas y económicas, mientras que otras son más complejas, invasivas y costosas. Unas pocas predicen cuándo es probable la ovulación con una exactitud variable. Sin embargo, ninguna prueba, por muy sofisticada que sea, puede demostrar que se ha producido la ovulación; la única prueba positiva es la gestación. La prueba más apropiada varía dependiendo de la información necesaria. Se usan las mismas pruebas para diagnosticar la anovulación que para valorar la efectividad del tratamiento.

Antecedentes menstruales

A menudo basta con los antecedentes menstruales para establecer el diagnóstico de anovulación. Las menstruaciones de las mujeres que ovulan con normalidad suelen ser regulares y previsibles, tienen un volumen y una duración constantes, y suelen acompañarse de un patrón identificable de síntomas premenstruales y menstruales. Por el contrario, las de las mujeres que no ovulan suelen ser irregulares, imprevisibles o infrecuentes, tienen un flujo variable y no muestran ningún patrón constante de síntomas premenstruales. Las mujeres con menstruaciones regulares casi siempre ovulan. ***Las mujeres con menstruaciones irregulares o infrecuentes puede que ovulen, pero no de manera uniforme, y no necesitan pruebas diagnósticas específicas para demostrar lo que es evidente.***

Temperatura corporal basal

La temperatura corporal basal (TCB) es la temperatura corporal en condiciones basales, en reposo. A efectos prácticos, la TCB se mide todas las mañanas, al despertarse y antes de levantarse. Tradicionalmente, la TCB se mide con un termómetro bucal de vidrio-mercurio dotado de una escala ampliada, normalmente de 35,5 °C a 38 °C, dividida en décimas de grado; los termómetros electrónicos modernos pueden ser alternativas apropiadas, pero sólo si tienen la exactitud y la precisión necesarias. Cuando se usa para comprobar la ovulación, las lecturas diarias de la TCB se basan en las propiedades termógenas de la progesterona; conforme los valores aumentan tras la ovulación, también se eleva la TCB. Los efectos son más cualitativos que cuantitativos y también sutiles, pero aun así claros y en general fáciles de detectar cuando se trasladan las lecturas de la TCB en una gráfica³⁶⁹. ***Los progestágenos sintéticos usados con frecuencia para inducir la menstruación en las mujeres amenorreicas (acetato de medroxiprogesterona, acetato de noretindrona) tienen propiedades termógenas parecidas y también elevan la TCB.***

Típicamente, la TCB es baja y fluctúa entre 36,1 °C y 36,6 °C durante la fase folicular del ciclo; a continuación se eleva ligeramente (0,4-0,8 °C) y disminuye de nuevo hasta los valores basales justo antes o después de comenzar la menstruación. En las mujeres que ovulan, suele apreciarse fácilmente un patrón «bifásico». ***El registro ideal de la TCB evidentemente es bifásico y revela un ciclo de entre 25 y 35 días, en el que la menstruación comienza 12 días o más después del aumento de la temperatura.*** Cuando se produce el embarazo en un ciclo controlado, se retrasa el comienzo de la menstruación y la TCB permanece elevada, lo que refleja la producción sostenida de progesterona por el cuerpo lúteo estimulada por la GCh.

Además de aportar pruebas objetivas de ovulación, la TCB revela además el tiempo aproximado de la ovulación. Por desgracia, la relación temporal entre la variación termógena de la TCB y la ovulación a menudo se malinterpreta. En general, la TCB disminuye hasta su valor mínimo el día antes de la ovulación o el mismo día, pero no es posible identificar de forma fiable la inflexión de la TCB hasta que la temperatura aumenta y permanece elevada³⁷⁰. La variación de la TCB tiene lugar cuando las concentraciones de progesterona

aumentan por encima de 3 ng/ml a 5 ng/ml aproximadamente, 1 a 5 días *después* del pico de LH a mitad del ciclo y hasta 4 días *después* de la ovulación³⁷¹. El aumento de la temperatura suele ser algo súbito, pero a veces es gradual y difícil de definir, y una vez identificado (2 días o más con elevación de la temperatura), ha pasado el intervalo más fecundo. ***En ciclos controlados mediante la TCB, el período de mayor fecundidad abarca los 7 días que preceden al aumento intermenstrual de la TCB.*** Gran parte de la incertidumbre cuando se predice el momento de la ovulación puede evitarse revisando una serie de lecturas, anotando los primeros y los últimos días del ciclo en los que se produjo el cambio de temperatura. ***Puede optimizarse el momento idóneo para el coito sugiriendo a la pareja que mantenga relaciones sexuales en días alternos, empezando 7 días antes del primer aumento observado y terminando el día antes de la última variación observada de la TCB y finalizando el último día en que ha sido observada.***

La ventaja principal de la TCB sobre las demás pruebas de la ovulación reside en que es económica. Las lecturas de la TCB también pueden revelar una fase folicular anormalmente prolongada o una fase lútea extremadamente breve que, de lo contrario, pasaría desapercibida, y para la que el tratamiento está garantizado. El control de la TCB es fácil y no invasivo, pero puede llegar a ser bastante pesado. Para algunas mujeres también supone un incremento del estrés, ya que les recuerda a diario los esfuerzos infructuosos de concebir, de forma que empiezan el día pensando en una familia que todavía no tienen. En las pocas mujeres con menstruaciones regulares pero sin un patrón de TCB claramente bifásico, debe usarse un método alternativo para documentar la ovulación antes de suponer que se necesita tratamiento. Aunque existen métodos más fiables para evaluar la función ovulatoria, la TCB sigue siendo útil y es el método idóneo para las parejas que son reacias a someterse a evaluaciones más formales y costosas o no pueden hacerlo.

Concentración sérica de progesterona

La determinación de la progesterona sérica es la prueba más sencilla, habitual, objetiva y fiable de la función ovulatoria, siempre que se realice en el momento adecuado. Los valores permanecen generalmente por debajo de 1 ng/ml durante la fase folicular, aumentan ligeramente el día del máximo de LH (1-2 ng/ml) y se incrementan de forma constante a partir de entonces, hasta alcanzar su valor máximo 7 u 8 días después de la ovulación; posteriormente, disminuyen en los días que preceden a la menstruación. ***Una concentración de progesterona inferior a 3 ng/ml implica anovulación, excepto cuando se determina inmediatamente después de la ovulación o justo antes del inicio de la menstruación, cuando naturalmente podrían esperarse unas concentraciones más bajas***^{372,373}.

¿Cuál es el mejor momento para medir la concentración sérica de progesterona para documentar si hay ovulación? Lo ideal sería determinar la concentración sérica de progesterona más o menos una semana antes del inicio previsto de la menstruación, cuando la concentración se encuentra en su nivel máximo o está a punto de alcanzarlo. Contrariamente a lo que comúnmente se cree y se practica, el día 21 del ciclo no siempre es el mejor momento para determinar la concentración de progesterona sérica. El día 21 del ciclo es una buena opción para las mujeres que tienen ciclos de aproximadamente 28 días de duración, pero es una mala opción para las mujeres con ciclos de 35 días. El ciclo ovulatorio normal dura 25-35 días y muestra una fase lútea de 13-15 días. En los extremos de la normalidad, la ovulación puede producirse ya el día 10 del ciclo (en un ciclo de 25 días) o no producirse hasta el día 22 (en un ciclo de 35 días). Si la ovulación se produce el día 10, el día 21 cae 11 días después de la ovulación, mucho después de que las concentraciones de progesterona hayan alcanzado su nivel máximo y cuando vuelven a acercarse a las concentraciones basales. Si la ovulación se produce el día 22 del ciclo, el día 21 caerá 1 día *antes* de la ovulación, cuando todavía no han empezado a aumentar las cifras de progesterona. ***El momento idóneo para medirla variará dependiendo de la duración total del ciclo menstrual y corresponderá aproximadamente a una semana antes de la fecha prevista de la menstruación.***

La progesterona sérica también se ha usado para evaluar la calidad de la función lútea. Si bien la cantidad y la duración de la producción de progesterona reflejan la capacidad funcional del cuerpo lúteo, una evaluación realmente precisa requiere determinaciones diarias de la progesterona sérica costosas y poco prácticas³⁷⁴⁻³⁷⁶. Un cálculo basado en un número limitado de muestras, independientemente de que el momento elegido sea bueno, adolece de numerosos riesgos y no puede definir con fiabilidad la calidad de la función lútea^{374,377-381}. ***No existe acuerdo sobre la concentración mínima de progesterona sérica que define una función lútea normal.*** Una concentración de progesterona sérica en mitad de la fase lútea superior a 10 ng/mg es una referencia habitual³⁸², pero las concentraciones observadas en los ciclos normales y anormales, y en los ciclos con y sin concepción tanto en mujeres fecundas como no fecundas varían notablemente y se superponen en gran medida³⁸³. Un motivo es que el cuerpo lúteo secreta progesterona en pulsos diferenciados, que están asociados temporalmente a la secreción pulsátil de LH^{384,385}; se observan valores que aumentan desde sólo 4 ng/ml hasta 40 ng/ml en intervalos cortos de tiempo³⁸⁵. ***La concentración de progesterona sérica en mitad de la fase lútea no puede definir la calidad de la función lútea y tiene poca utilidad aparte de demostrar la ovulación.***

Excreción urinaria de lutropina

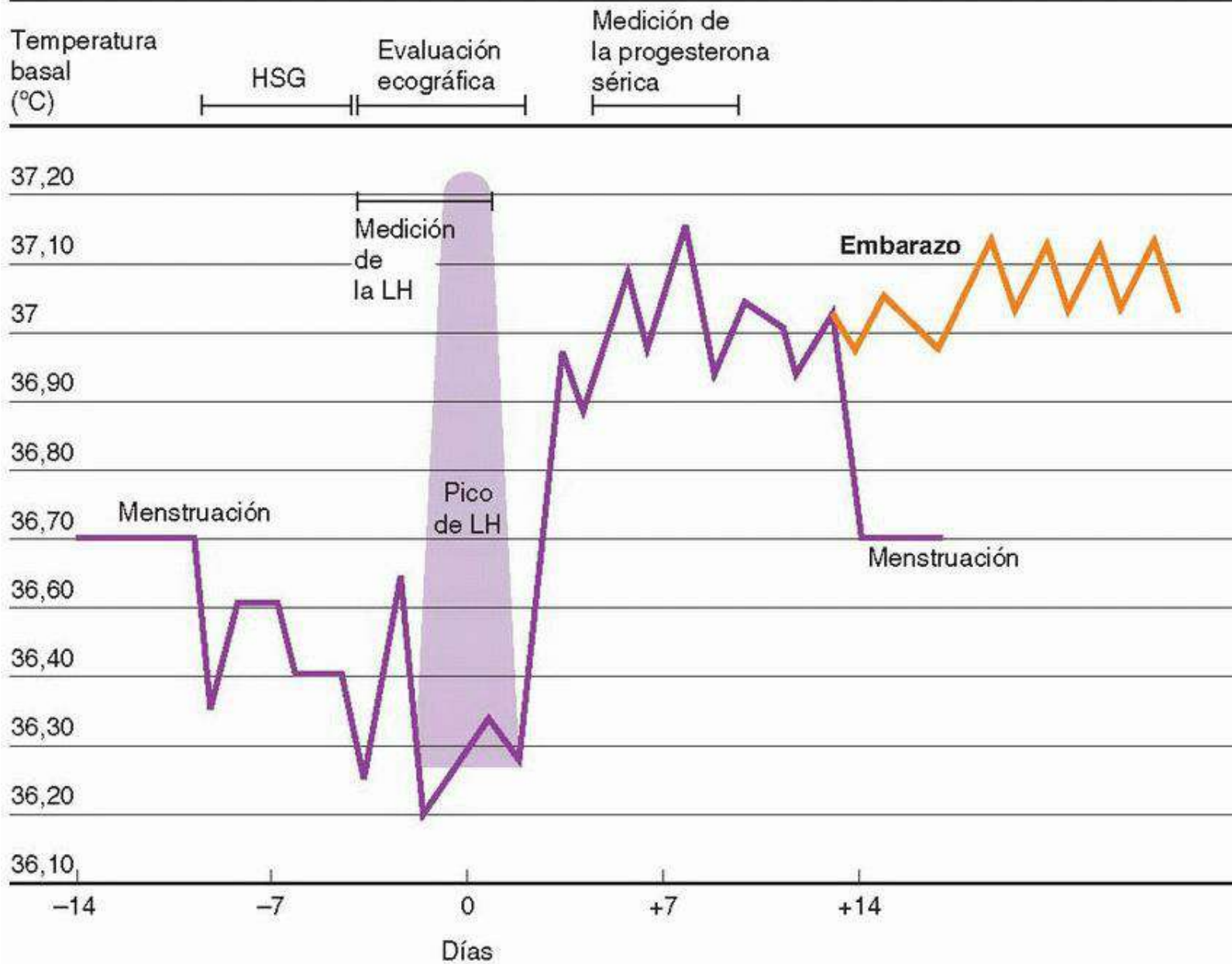
Una amplia gama de productos comercializados permiten a las mujeres determinar no sólo si ovulan, sino cuándo, antes de que llegue el

momento. Se denominan generalmente «sistemas de predicción de la ovulación» o «equipos LH», y se han diseñado para detectar en una muestra de orina el pico de lutropina (LH) de la mitad del ciclo. Los sistemas de predicción de la ovulación incorporan los avances de las técnicas de medición hormonal, reduciendo lo que antiguamente era un proceso muy laborioso realizado en los laboratorios de los hospitales a 1 o 2 sencillos pasos que requieren unos minutos en casa.

El pico de LH a la mitad del ciclo es un episodio relativamente breve que dura normalmente entre 48 h y 50 h desde que comienza hasta que finaliza. La LH tiene una semivida breve y se elimina rápidamente en la orina. Los sistemas de predicción de la ovulación dan un resultado positivo cuando la concentración urinaria de LH supera un umbral que normalmente se observa sólo durante el pico de LH. En la mayoría de los ciclos, el resultado es positivo un solo día y, en ocasiones, durante 2 días consecutivos. Para detectar de forma fiable el pico de LH, la prueba debe efectuarse a diario, empezando generalmente 2 o 3 días antes de la fecha prevista del aumento, basándose en la duración global del ciclo. El primer resultado positivo aporta toda la información importante; no es necesario realizar más análisis.

Los resultados son sensibles tanto al volumen de líquido ingerido como a la hora del día. No es preciso limitar el consumo de líquidos, pero debe recomendarse a las pacientes que eviten beber grandes cantidades poco antes de hacerse la prueba. Como es lógico, la primera micción de la mañana sería una muestra ideal porque suele ser la más concentrada. No obstante, la relación óptima de los resultados con el pico de LH sérica se obtiene cuando la prueba se efectúa por la tarde o en las primeras horas de la noche (entre las 16.00 h y las 22.00 h)³⁷¹, debido probablemente a que el pico de LH suele empezar por la mañana temprano y no se detecta en la orina hasta varias horas después. Si la prueba se repite dos veces al día, disminuye la frecuencia de resultados falsos negativos (cuando no se detecta el pico de LH en un ciclo ovulatorio), pero no suele ser necesario hacerlo. Si se efectúa a diario y a la hora apropiada, la prueba detectará el pico de LH en casi todos los ciclos ovulatorios. Los verdaderos resultados falsos positivos (detección de un aumento de la LH en un ciclo anovulatorio) se producen en aproximadamente el 7 % de los ciclos³⁸⁶; los resultados ambiguos o «en el límite de la normalidad» también son frecuentes, y pueden llevar a confusión y frustración.

La precisión de los sistemas de predicción de la ovulación es variable. Todos son útiles y razonablemente fiables, pero algunos son mejores y más fáciles de usar que otros^{347,387}. Los mejores de todos predicen la ovulación en las siguientes 24 h a 48 h, con una probabilidad superior al 90 %^{346,347}. ***En general, la ovulación se produce de 14 h a 26 h después de la detección del pico de LH y casi siempre después de 48 h***³⁴⁶. ***Por consiguiente, el intervalo de mayor fecundidad corresponde al día en que se detecta el pico de LH y los dos siguientes.*** El día *siguiente* al primer resultado positivo suele ser el óptimo para mantener relaciones sexuales programadas o para la inseminación^{346,388,389}. Los sistemas que predicen la ovulación son poco invasivos y fáciles de obtener, apenas requieren tiempo ni esfuerzo, e invitan a las mujeres a participar activamente en su propia asistencia. Su principal ventaja consiste en que son capaces de predecir el momento de la ovulación. La identificación precisa del pico de LH a la mitad del ciclo también determina la duración de las fases folicular y lútea, que pueden revelar otras anomalías del ciclo que, de lo contrario, pasarían desapercibidas y que justificarían el tratamiento. Lo mejor quizá sea reservar el control de la excreción urinaria de LH para las mujeres que ovulan (según sus antecedentes menstruales, las lecturas de TCB o una concentración sérica de progesterona medida en el momento oportuno), pero que mantienen relaciones sexuales con poca frecuencia o requieren inseminación.



Herramientas de imágenes

Biopsia endometrial e insuficiencia de la fase lútea

La biopsia endometrial puede utilizarse como prueba de la ovulación, basándose en las variaciones histológicas características provocadas por la progesterona. Durante la fase folicular del ciclo, el endometrio muestra un patrón proliferativo, que refleja el crecimiento por acción del aumento de las concentraciones estrogénicas derivadas del folículo ovárico dominante. Durante la fase lútea, la progesterona secretada por el cuerpo lúteo da lugar a la transformación «secretora» del endometrio. Las mujeres que no ovulan están siempre en la fase folicular; su endometrio siempre es proliferativo e incluso puede convertirse en hiperplásico con una exposición prolongada a un estímulo de crecimiento constante por los estrógenos. **Cuando no hay tratamiento con progesterona exógena o progestágenos sintéticos, un endometrio secretor indica ovulación reciente.**

La biopsia endometrial es un procedimiento relativamente sencillo que se realiza en la consulta, generalmente con una cánula de plástico desechable para aspiración, y presenta pocas complicaciones. El tratamiento previo con un antiinflamatorio no esteroideo (AINE) ayuda a reducir el dolor o los espasmos asociados al procedimiento. La sedación o la anestesia (bloqueo paracervical) son útiles cuando la biopsia es técnicamente difícil y en las mujeres con un nivel de ansiedad elevado. Cuando se realiza en el momento adecuado, la biopsia endometrial es una prueba eficaz en el diagnóstico de la ovulación, del mismo modo y por los mismos motivos que lo es la concentración sérica de progesterona. Sin embargo, es invasiva, incómoda y costosa, y no proporciona mucha más información de la que puede obtenerse con la TCB, la progesterona sérica o la excreción urinaria de LH. Por lo tanto, la biopsia endometrial tiene unas indicaciones más bien limitadas y específicas en la evaluación de la mujer estéril. En las mujeres con anovulación crónica de larga duración, la biopsia puede identificar o descartar una hiperplasia endometrial que requiera tratamiento específico. En las pocas mujeres con una presunta endometritis crónica, la biopsia es diagnóstica. **Hasta hace poco, la biopsia endometrial realizada para diagnosticar una**

insuficiencia en la fase lútea se consideraba un elemento básico de la evaluación de la esterilidad, pero ya no es así.

La producción inadecuada de progesterona en el cuerpo lúteo o «insuficiencia de la fase lútea» (IFL) se ha considerado durante mucho tiempo una causa importante de esterilidad y aborto espontáneo precoz^{390,391}. Los mecanismos supuestamente implicados eran distintos, pero estaban relacionados, y representan únicamente puntos distintos en un proceso fisiopatológico continuo. En teoría, debido a que el margen de implantación en la especie humana es relativamente estrecho (abarca el intervalo aproximado de 6 a 10 días después de la ovulación)³⁹²⁻³⁹⁴, las concentraciones reducidas de progesterona circulante podrían originar un retraso de la maduración endometrial, causar una variación en la ventana de implantación, y el fracaso o retraso de la implantación. Los retrasos prolongados podrían poner en peligro la viabilidad del embrión o impedir la implantación. Un período de espera más corto permitiría la implantación, pero se traduciría en una señal de rescate de la GCh tardía o de baja amplitud que no podría estimular las cantidades normales de progesterona de un cuerpo lúteo ya en regresión, o mantener la producción durante el tiempo necesario³⁹⁵⁻³⁹⁷, lo que provocaría un cambio luteoplacentario prematuro y la pérdida del embarazo³⁹⁸. En este contexto, la biopsia del endometrio fue considerada un bioanálisis de la función en la fase lútea, porque refleja tanto la capacidad funcional del cuerpo lúteo como la respuesta del órgano objetivo.

Noyes, Hertig y Rock describieron las características histológicas clásicas del desarrollo del endometrio secretor en el artículo principal del número inaugural de *Fertility and Sterility*³⁹⁹. El patrón se consideró lo suficientemente previsible como para permitir a los patólogos con experiencia «datar» el endometrio, asignando un día histológico que podía compararse con el día real de la obtención de la muestra, que se calcula contando hacia atrás a partir del inicio de la siguiente menstruación (suponiendo que la menstruación empezó 14 días después de la ovulación) o se determina por el número de días que han transcurrido desde la detección del aumento de la LH o la observación del hundimiento del folículo mediante ecografía seriada⁴⁰⁰. Históricamente, las fechas histológica y de obtención de la muestra que coincidían, con un margen de error de 2 días, se consideraban normales, mientras que las fechas que diferían en más de 2 días eran el criterio de referencia para el diagnóstico de IFL⁴⁰¹⁻⁴⁰³. Tradicionalmente, se exigía la constatación de resultados anormales en 2 ciclos (preferiblemente consecutivos), aduciendo que el fracaso de la reproducción sólo puede atribuirse a una insuficiencia de la fase lútea cuando es uniforme o recurrente y reconociendo que la IFL también puede producirse en mujeres fecundas normales, al menos de forma esporádica⁴⁰⁴⁻⁴¹⁰. Los médicos y anatomopatólogos han aceptado bien la datación endometrial. La práctica ha perdurado, a pesar de que muchas veces se han puesto en duda su precisión y utilidad clínica.

La primera crítica y la más importante de la datación histológica tradicional fue que el patrón normal se basaba en el análisis de muestras de tejido obtenidas de mujeres no fecundas³⁹⁹; la población del estudio era anómala por definición y probablemente también fuera bastante heterogénea porque la esterilidad tiene muchas causas distintas. En segundo lugar, la fecha de la muestra se calculó de forma retrospectiva después del inicio de la menstruación (suponiendo una fase lútea uniforme de 14 días), a pesar de numerosos estudios que constataban que la duración de la fase lútea variaba significativamente, incluso en mujeres sanas^{104,109,112,411,412}. Además, estimaciones retrospectivas de la fecha de la muestra se relacionaron mal con el momento de la ovulación definido por el máximo de LH o las observaciones ecográficas de la rotura del folículo^{382,400,413}, y no tuvieron en cuenta los posibles efectos de la biopsia en el comienzo de la menstruación ni en la fecha prevista^{400,409,414}. Un tercer defecto importante de los criterios histológicos tradicionales guarda relación con la subjetividad inherente de la datación del endometrio. Numerosos estudios habían descrito variaciones significativas entre observadores e incluso en cada uno de ellos en cuanto a la interpretación histológica, que eran lo bastante amplias como para afectar al diagnóstico y al tratamiento en el 20 % al 40 % de las mujeres^{403,415-418}.

En el año 2004, se demostró que la práctica habitual de la biopsia endometrial y la datación histológica para el diagnóstico de la IFL no era válida, a efectos prácticos. Un nuevo análisis sistemático de las características histológicas utilizadas para la datación del endometrio confirmó la secuencia clásica, pero reveló que los patrones estaban mucho menos diferenciados en el tiempo de lo que se había descrito originariamente, y demostró que las variaciones normales entre las mujeres, entre los ciclos en una misma mujer y entre diferentes observadores eran demasiado grandes como para definir de un modo fiable cualquier día específico de la fase lútea o incluso un estrecho intervalo de días⁴¹⁹. Poco después, un amplio estudio clínico multicéntrico demostró de manera concluyente que la datación histológica anómala no podía diferenciar a las mujeres estériles de las mujeres que se había demostrado que eran fecundas⁴²⁰. El segundo estudio invalidó la práctica de la datación del endometrio y el primero explicó por qué fracasó el método.

Indicios recientes ponen en entredicho incluso la premisa básica sobre la que se basa el concepto de la IFL: que una concentración circulante anormalmente baja de progesterona se traduce en un retraso de la maduración endometrial. En las mujeres sanas tratadas con una dosis fisiológica fija de estrógenos después del descenso regulado con un agonista de la GnRH, que luego se distribuyeron aleatoriamente para recibir tratamiento con concentraciones fisiológicas (concentración media de progesterona de 19 ng/ml) o extremadamente bajas (concentración media de progesterona de 5,5 ng/ml) de progesterona exógena, no se observaron diferencias perceptibles en la histología endometrial⁴²¹. Estas observaciones sugieren que las características histológicas del endometrio secretor están más relacionadas con la duración de la exposición a la progesterona que con la concentración. Los estudios que han utilizado un

diseño parecido han demostrado que las concentraciones muy variables de estradiol tampoco tienen un impacto perceptible sobre la maduración del endometrio secretor⁴²². En conjunto, estos datos indican que el desarrollo del endometrio secretor puede evolucionar normalmente pese a la gran variabilidad de las concentraciones de estradiol y progesterona, lo que pone en entredicho el paradigma tradicional, y sirven para invalidar todavía más el uso de la datación histológica del endometrio como instrumento diagnóstico. ***En resumen, la datación del endometrio no puede orientar el tratamiento clínico de la mujer con fracaso reproductor y no tiene cabida en el estudio diagnóstico de la esterilidad.***

La ausencia de un método válido para el diagnóstico de la IFL no niega su existencia ni su posible importancia en la fisiopatología del fracaso reproductor. Los mecanismos patogénicos resumidos anteriormente siguen siendo viables. Los datos avalan la noción de un margen de implantación limitado³⁹²⁻³⁹⁴, que la progesterona es imprescindible para la implantación del embrión⁴²³ y que el retraso de la implantación podría afectar negativamente a la función del cuerpo lúteo³⁹⁵⁻³⁹⁷, predisponiendo con ello al fracaso reproductor³⁹⁸. Es totalmente posible, por no decir probable, que las concentraciones anormalmente bajas de progesterona pudieran tener unas consecuencias funcionales importantes sin una correlación morfológica. Los marcadores bioquímicos o moleculares de la función endometrial proporcionan los medios para explorar todavía más esta posibilidad. El patrón de expresión génica endometrial define fases funcionales diferenciadas del ciclo⁴²⁴. Algunas proteínas endometriales muestran patrones de expresión o regulación génica durante el supuesto margen de implantación que indican que podrían usarse como marcadores de la receptividad endometrial. Se trata de citocinas (factor inhibidor de la leucemia, factor estimulador de colonias 1 e interleucina 1), moléculas de adhesión celular (la integrina $\alpha\beta 3$), glicodelina y la mucina polimorfa 1^{425,426}, osteopontina⁴²⁷⁻⁴²⁹, N-acetilglucosamina-6-O-sulfotransferasa (importante en la síntesis de los ligandos de la L-selectina)⁴³⁰ y el propio ligando de la L-selectina (supuesto mediador de la fijación del embrión)⁴³¹. Ninguna se ha validado todavía como medida fiable de la función o la receptividad endometrial, pero si esto sucede, puede que un marcador funcional se convierta en la base del diagnóstico de la IFL y vuelva a considerarse que la biopsia endometrial facilita información valiosa aparte de la que proporcionan otras pruebas de la ovulación.

Ecografía transvaginal

La última prueba de la ovulación, y la más complicada, implica el uso de la ecografía transvaginal (ETV) seriada, que permite la observación directa de los sucesos que tienen lugar en el ovario justo antes e inmediatamente después de la liberación del óvulo. Aunque todavía no aportan pruebas positivas de que hubo ovulación, las exploraciones seriadas mediante ETV proporcionan información detallada sobre el número y el tamaño de folículos preovulatorios y la estimación más exacta del momento de la ovulación.

En las últimas fases de desarrollo, el folículo preovulatorio crece a un ritmo previsible, aproximadamente 2 mm al día (intervalo: 1-3 mm/día). Después de la ovulación, el folículo disminuye de tamaño bruscamente, sus márgenes son menos diferenciados, la densidad de los ecos internos aumenta y el volumen del líquido del fondo de saco aumenta^{432,433}. También se observan patrones anormales de desarrollo folicular. El folículo puede crecer a una velocidad anómala y romperse cuando todavía es relativamente pequeño, o bien seguir creciendo, pero sin llegar a romperse, y permanecer en forma quística varios días después del pico de LH, lo que se denomina folículo luteinizado no roto^{434,435}. Estas formas sutiles de disfunción ovulatoria no pueden detectarse de otro modo, pero también son raras.

Debido a que el tratamiento con inhibidores de la prostaglandina sintasa (AINE) puede alterar el proceso ovulatorio y predisponer a la aparición de un folículo luteinizado no roto^{436,437}, su uso debe limitarse a la fase menstrual del ciclo en las mujeres que quieren concebir.

Los controles ecográficos transvaginales seriados para vigilar el número y el tamaño de los folículos en desarrollo son esenciales para garantizar la seguridad y la eficacia de la inducción de la ovulación con gonadotropinas exógenas (cap. 31), pero los costes y los problemas logísticos que suponen son difíciles de justificar. Por tanto, el método debe reservarse generalmente para los pocos casos en los que la seguridad o la eficacia del tratamiento se basan verdaderamente en la información detallada que éste ofrece.

RESUMEN

La evaluación de la ovulación es una parte fundamental de cualquier estudio de la esterilidad. Todos los métodos son útiles y no hay ninguno que sea mejor que el resto. Algunos son muy sencillos, no cruentos y económicos, mientras que otros son más complejos, invasivos y costosos. Algunos permiten determinar no sólo si hay ovulación, sino también cuándo se produce, con una precisión variable. La opción más adecuada depende de la información que se necesite. En las mujeres con oligomenorrea o amenorrea no se precisa ninguna evaluación formal para diagnosticar una disfunción ovulatoria, pero, dependiendo de su duración, podría ser prudente efectuar una biopsia endometrial para descartar una hiperplasia. Cuando el único objetivo es confirmar la función ovulatoria, como sucede con las mujeres con menstruaciones regulares, una determinación de progesterona sérica en el momento adecuado es el método más sencillo y fiable. Si las circunstancias exigen predecir la ovulación con precisión, como en las parejas que mantienen relaciones sexuales con poca frecuencia o en las que requieren inseminación, el control de la excreción urinaria de LH es generalmente la opción más apropiada y

rentable. En los pocos casos que requieren inseminación, pero no se detecta sistemáticamente el pico de LH de la mitad del ciclo, el control ecográfico transvaginal seriado aporta la información necesaria. Finalmente, el método elegido debe ajustarse a las necesidades de cada paciente.

Las mujeres estériles con disfunción ovulatoria son candidatas claras a la inducción de la ovulación. En general, sólo se precisa una evaluación adicional limitada para definir el tratamiento inicial de elección y casi todas las mujeres responderán de inmediato a una de las estrategias terapéuticas más sencillas (cap. 31). En la mayoría de los casos es totalmente apropiado y razonable comenzar el tratamiento de inmediato, incluso antes de investigar otras posibles causas de esterilidad. Si la anovulación supone el único obstáculo, la mayoría de las parejas concebirá enseguida sin más intervención. Las mujeres con amenorrea o anovulación hiperandrogénica requieren una evaluación preliminar adicional, aplicando los principios descritos en los capítulos 11, 12 y 13.

Volver al principio

Factor cervical: alteraciones de la interacción entre los espermatozoides y el moco

El cuello uterino participa a varios niveles en el proceso reproductor. El moco cervical acepta o captura los espermatozoides procedentes del semen y la vagina, excluye los elementos seminales y los espermatozoides morfológicamente anómalos⁴³⁸, nutre los espermatozoides bioquímicamente y constituye un reservorio, prolongando la supervivencia de los espermatozoides y el intervalo fecunda entre el coito y la ovulación. El moco es un gel de glucoproteínas con fases sólidas y líquidas, y tiene una ultraestructura en mosaico con canales intersticiales entre hebras de mucina que se expanden y se contraen en respuesta a las alteraciones cíclicas de hormonas esteroideas a lo largo del ciclo menstrual para facilitar o inhibir el paso de los espermatozoides⁴³⁹⁻⁴⁴³. Los estrógenos estimulan la producción de moco cervical y, a medida que aumenta su concentración con la fase folicular, el moco se hace más abundante, claro y acuoso, menos celular, y más fácil de penetrar por los espermatozoides⁴⁴⁴. La progesterona inhibe la producción de moco cervical y lo vuelve opaco, viscoso e impenetrable. Los cambios cíclicos de las características del moco cervical ayudan a explicar por qué las probabilidades de concepción específicas del día del ciclo aumentan de forma constante a medida que se acerca la ovulación y disminuyen inmediatamente después.

Durante la mayor parte del siglo pasado, la prueba poscoital para el diagnóstico de la esterilidad debida a factores cervicouterinos se consideró un elemento básico del estudio de la esterilidad. La prueba consistía en la obtención de moco cervicouterino (mediante aspiración o con pinzas para pólipos nasales) poco antes del momento previsto de la ovulación (según la TCB o el control de la LH en la orina en ciclos anteriores) unas horas (normalmente de 2 h a 12 h) después del acto sexual⁴⁴⁵. La muestra de moco se analizaba para determinar el pH, la transparencia, la celularidad, la viscosidad (la longitud hasta la que puede estirarse una columna de moco en centímetros, denominada «filancia») y la salinidad (determinada según la complejidad de la red de cristales que se forma cuando el moco se seca en un portaobjetos, lo que también se conoce como «cristalización»), y también para determinar el número y la movilidad de los espermatozoides supervivientes. La presencia de espermatozoides móviles confirma la eficacia de la técnica coital y la supervivencia de los espermatozoides, y el número de espermatozoides observados (por campo de gran aumento) se ha usado para predecir la calidad del semen (densidad y movilidad de los espermatozoides) y la posibilidad de fecundación por ciclo (relación inversa con el tiempo hasta la concepción o tasas de concepción acumuladas)⁴⁴⁶⁻⁴⁵¹. La mayoría de autores considera que la presencia de un solo espermatozoide móvil en casi todos los campos es un resultado «positivo» o normal⁴⁵¹⁻⁴⁵³.

Los resultados anómalos o «negativos» de las pruebas poscoitales eran frecuentes, generalmente porque la prueba se realizaba en un momento inadecuado, en una fase demasiado temprana del ciclo cuando el moco era relativamente escaso, o después de la ovulación, cuando la calidad del moco era deficiente⁴⁵⁴. El momento se optimizó realizando la prueba dentro de los 2 días anteriores al aumento de la LH o cuando la ecografía transvaginal ponía de manifiesto un folículo preovulatorio⁴⁵⁵. Otras explicaciones para la mala calidad del moco eran la cervicitis, el tratamiento previo por una neoplasia intraepitelial cervicouterina (p. ej., crioterapia) y el tratamiento con citrato de clomifeno. Las posibles explicaciones para la ausencia de espermatozoides móviles en el moco de buena calidad comprendían un acto sexual ineficaz, una eyaculación fallida (que frecuentemente es consecuencia de la ansiedad «escénica»), una mala calidad del semen y el uso de lubricantes espermicidas durante el acto sexual. La observación de espermatozoides degenerados, inmóviles, «agitados» o aglutinados se consideraba un motivo para realizar pruebas de anticuerpos antiespermáticos⁴⁴⁹. Un resultado anómalo se confirmaba mediante la repetición de la prueba para demostrar el diagnóstico de esterilidad debida a un factor cervicouterino^{445,451,456}, lo que llevaba al estudio adicional con una prueba de ácidos nucleicos para clamidias, y cultivos para ureaplasma y micoplasma (o tratamiento empírico con antibióticos)⁴⁵⁷⁻⁴⁵⁹, y un espermatograma. Un semen de calidad normal y la ausencia de espermatozoides en un moco de buena calidad se consideraban indicios de moco cervicouterino «hostil» o de una anomalía de la función de los espermatozoides, que se diferenciaban comparando la supervivencia y la movilidad de los espermatozoides de la pareja y de un donante en moco cervicouterino bovino *in vitro* y mediante pruebas de anticuerpos antiespermatozoides⁴⁶⁰⁻⁴⁶². Las estrategias para corregir o superar la esterilidad debida a factores cervicouterinos comprendían el tratamiento con estrógenos exógenos (para estimular la producción de moco⁴⁶³) o

mucolíticos (guaifenesina⁴⁶⁴), la ducha vaginal antes del acto sexual con una solución de bicarbonato sódico⁴⁶⁵ y la inseminación intrauterina (IIU)^{449,466-468}.

Los defensores de las pruebas poscoitales sistemáticas argumentaban que la prueba poscoital podía identificar a parejas que podrían beneficiarse de un tratamiento simple y que tenía valor pronóstico para predecir la probabilidad de embarazo sin tratamiento^{356,450}. Los críticos concluían que los resultados obtenidos incluso con la IIU sugerían tan sólo un beneficio moderado en el mejor de los casos⁴⁶⁹, que cualquier valor pronóstico que pudiera tener la prueba se limitaba a las parejas jóvenes con esterilidad idiopática de corta duración, porque la prueba seguramente no tenía valor predictivo en las mujeres con esterilidad debida a anovulación o enfermedad tubárica obstructiva, y que la esterilidad masculina que podía tratarse con IIU podría definirse de manera más exacta con los resultados del espermatograma. El argumento a favor de la conducta expectante en las parejas con esterilidad idiopática y una prueba poscoital normal se descartó calificándolo de discutible, porque pocas parejas que buscaban una evaluación y el tratamiento de la esterilidad aceptaban esa recomendación.

La prueba poscoital para el diagnóstico de un factor cervicouterino ya no está recomendada³⁵⁹. Las anomalías de la producción de moco cervicouterino o la interacción espermatozoides/moco muy rara vez son la única o la principal causa de esterilidad. La cervicitis o la estenosis cervicouterina crónicas que se deben a la conización u otro tratamiento para la patología cervicouterina que podría afectar a la interacción espermatozoides/moco pueden identificarse mediante una exploración con el espéculo y, en ausencia de esos signos, la probabilidad de que el moco cervicouterino represente un obstáculo importante es remota. El espermatograma identifica a las parejas con esterilidad importante debida a factores relacionados con el hombre. La prueba no tiene una metodología ni una interpretación normalizada^{445,453} y su reproducibilidad es escasa, incluso entre observadores cualificados⁴⁷⁰. En el único estudio clínico aleatorizado que ha comparado los resultados en mujeres con pruebas poscoitales normales y anómalas, se observó que la prueba no era válida porque ni los resultados de la prueba ni el tratamiento para las pruebas anómalas afectaban al resultado⁴⁷¹⁻⁴⁷³. La exploración realizada en el consultorio después de un acto sexual programado supone una intromisión inoportuna, embarazosa y desagradable para la mayoría de las parejas, que aumenta todavía más su carga de estrés. Finalmente, los resultados de la prueba poscoital casi nunca modifican el tratamiento clínico, porque los tratamientos actuales para la esterilidad idiopática comprenden la IIU (normalmente con estimulación ovárica) o la FIV, que invalidan cualquier factor cervicouterino predisponente.

Volver al principio

Factor uterino: alteraciones anatómicas y funcionales

Las anomalías del útero son una causa relativamente infrecuente de esterilidad, pero siempre deben tenerse en cuenta, aunque sólo sea porque pueden afectar negativamente al desenlace de los embarazos logrados con el tratamiento eficaz de factores más frecuentes, ya sean masculinos, ováricos o tubáricos. Las alteraciones anatómicas del útero que pueden afectar negativamente a la fecundidad comprenden malformaciones congénitas, leiomiomas y adherencias intrauterinas; también se ha implicado a los pólipos endometriales, si bien sus consecuencias en la reproducción no están claras. La única anomalía funcional del útero que tiene interés especial en la evaluación de la esterilidad es la endometritis crónica. Mientras que las anomalías de la receptividad endometrial (entre ellas la insuficiencia de la fase lútea) podrían considerarse otra anomalía funcional, no pueden tener trascendencia práctica hasta que existan indicios concluyentes de que la esterilidad puede ser consecuencia de una disfunción endometrial intrínseca que altera o impide la implantación y se haya validado un método diagnóstico. Mientras tanto, lo mejor es considerar la insuficiencia de la fase lútea como una forma sutil de disfunción ovulatoria, tal como se ha expuesto en un apartado anterior de este capítulo (v. Factor ovárico).

Las anomalías anatómicas y funcionales del útero que pueden alterar la fecundidad pueden afectar también al desenlace del embarazo. Se comentan aquí como causa de esterilidad, y en otras partes (cap. 28) como factores que pueden predisponer a abortos recurrentes. La embriología o la patogenia y las consecuencias obstétricas de las malformaciones uterinas congénitas y los leiomiomas se explican con detalle en el capítulo 4. Este capítulo se centra en el diagnóstico, el impacto en la fecundidad, y en el modo en que influyen durante la evaluación y el tratamiento.

Hay tres métodos básicos para evaluar la cavidad uterina: histerosalpingografía (HSG), ecografía transvaginal convencional o ecohisterografía con solución salina, e histeroscopia. Cada uno tiene sus ventajas y sus inconvenientes, y la elección deberá ajustarse a las necesidades de cada paciente. La HSG es el método tradicional y casi siempre sigue siendo la mejor prueba inicial porque también evalúa la permeabilidad de las trompas. Sin embargo, en las mujeres sin factores de riesgo de enfermedad tubárica y en aquéllas cuyo estado tubárico ya se conoce (de una intervención quirúrgica anterior por otras indicaciones) o es en buena parte irrelevante (como en las mujeres que necesitan FIV por esterilidad debida a factores importantes relacionados con el hombre), la ecografía ofrece una opción más simple y mejor tolerada que también puede revelar patología ovárica no sospechada (p. ej., quiste, endometrioma), sin exposición a radiación. Cuando los síntomas indican una lesión anatómica de la cavidad uterina (menorragia, oligometrorragia), la prueba más lógica y

sensible es la ecohisterografía. La histeroscopia es definitiva, pero apenas aporta ventajas diagnósticas sobre la ecohisterografía y generalmente puede reservarse sin problemas para el tratamiento de las anomalías ya identificadas con cualquiera de los otros dos métodos menos invasivos y costosos.

Histerosalpingografía

La HSG define con precisión el tamaño y la forma de la cavidad uterina, aporta imágenes claras de casi todas las alteraciones del desarrollo uterino (unicorne, tabicado, bicorne y didelfo) y, con excepciones, también identifica los miomas submucosos y las adherencias intrauterinas que pueden tener repercusiones importantes para la reproducción. Aunque la HSG puede revelar además la presencia de pólipos endometriales, la ecohisterografía es un método más sensible para su detección. La inyección lenta de un medio de contraste ayuda a reducir las probabilidades de que una lesión cavitaria quede oculta y pase desapercibida.

La cavidad uterina normal es simétrica, de forma más o menos triangular, más ancha a la altura de los orificios de los cuernos junto al fondo y tiene un contorno relativamente homogéneo. Las diversas anomalías del desarrollo del útero suelen tener un aspecto característico en la HSG. Un útero unicorne suele ser algo tubular, está desviado hacia la izquierda o hacia la derecha, y tiene una sola trompa de Falopio. Tanto el útero tabicado como el bicorne muestran normalmente un segmento inferior común que se divide en dos cuernos distintos adoptando una configuración en forma de Y con una distancia variable entre los brazos superiores^{474,475}. Las dos anomalías no pueden diferenciarse sólo mediante HSG; se necesita otra prueba para establecer un diagnóstico exacto (ecografía clásica o tridimensional; ecohisterografía, resonancia magnética [RM] o laparoscopia)⁴⁷⁶. Estas dos anomalías también pueden confundirse con un útero unicorne si sólo se visualiza uno de los dos cuernos uterinos porque se dividen cerca o debajo de la punta de la cánula o el catéter introducido en el cuello del útero o el útero. Para estudiar correctamente un útero didelfo o un útero completamente tabicado, hay que visualizar ambos hemiúteros a través de sus orificios uterinos separados, que con frecuencia se encuentran en lados opuestos de un tabique vaginal longitudinal de longitud variable. Los miomas y los pólipos de mayor tamaño suelen producir defectos de relleno curvilíneos, de tamaño y forma diferentes. En las mujeres con adherencias intrauterinas, la HSG muestra a menudo contornos muy irregulares y defectos de relleno y, en casos graves, no se detecta la cavidad.

La exactitud de la HSG para detectar la patología intrauterina en la mujer estéril varía según la naturaleza de la anomalía. Un amplio estudio realizado en 300 mujeres que comparó la HSG con la histeroscopia (el método de referencia) observó que, en conjunto, la HSG tenía una sensibilidad del 98 %, una especificidad del 35 %, un valor predictivo positivo del 70 % y un valor predictivo negativo del 92 %, con una tasa de resultados falsos positivos del 30 % y de falsos negativos del 8 %; casi todos los errores diagnósticos estaban relacionados con la distinción entre pólipos y miomas submucosos y, por lo tanto, tuvieron una importancia relativamente menor⁴⁷⁷. En otro estudio de diseño parecido, la HSG tuvo una sensibilidad del 75 % para la detección de las adherencias intrauterinas y una sensibilidad de tan sólo el 50 % para la detección de los pólipos endometriales⁴⁷⁸.

Los aspectos específicos relativos a la programación y preparación de la HSG, y los detalles acerca de la técnica y la interpretación que se relacionan con la evaluación de la esterilidad por factor tubárico se abordan en la siguiente sección (v. a continuación «Factor tubárico»).

Ecografía transvaginal y ecohisterografía con solución salina

La ecografía transvaginal (ETV) es otro método para evaluar los factores uterinos en las mujeres estériles. La ecohisterografía con solución salina, que consiste en una ETV durante o después de la introducción de solución salina a través de un catéter diseñado a tal efecto, define cuidadosamente los contornos de la cavidad y revela de inmediato lesiones intrauterinas incluso pequeñas pero potencialmente importantes⁴⁷⁹.

En todas las fases del ciclo, la superficie de contacto entre el miometrio y el endometrio está bien definida. A veces, es complicado identificar la superficie de contacto entre las dos capas del propio endometrio (que rodea la cavidad uterina) al principio del ciclo y durante la fase secretora, pero es visible durante la última mitad de la fase proliferativa. Juntas, las dos capas del endometrio componen la «línea endometrial», que cambia de aspecto y de grosor a lo largo del ciclo. Durante la fase proliferativa, el endometrio es relativamente hipoecoico y aumenta de grosor mostrando una «triple línea» llamativa o patrón trilaminar. Durante la fase secretora, el endometrio crece muy poco o nada, y aumenta su ecodensidad, debido posiblemente a que la red de vasos basales espirales en desarrollo presenta una superficie mucho más reflectante. También se han descrito alteraciones dependientes del ciclo de los parámetros del flujo sanguíneo de la arteria uterina (velocidad e índice de pulsatilidad), determinados mediante ecografía Doppler en color y pulsado^{480,481}. No obstante, las variaciones diurnas y las diferencias entre las dos arterias uterinas (homolateral o contralateral al folículo ovárico dominante) complican la interpretación. En un esfuerzo por definir el endometrio receptivo, varios estudios han examinado la relación entre el espesor y el patrón de la línea endometrial o los parámetros del flujo sanguíneo de las arterias uterinas con los índices de implantación o de gestación en ciclos de FIV⁴⁸²⁻⁴⁸⁷, pero los datos existentes no son concluyentes. Mientras que algunos han

descubierta relaciones entre una o más variables y los resultados del tratamiento, otros no. Los pocos estudios que han examinado el endometrio durante ciclos no estimulados en mujeres estériles no han puesto de manifiesto ninguna relación importante entre el grosor, el patrón o el riego sanguíneo del endometrio y la causa de la esterilidad o el pronóstico⁴⁸⁸⁻⁴⁹⁰. ***En el estudio diagnóstico de las mujeres estériles, la ecografía transvaginal puede detectar patología uterina importante, pero no proporciona ninguna medida útil de la función o la receptividad endometrial.***

En cuanto a la identificación de malformaciones congénitas, la ecografía transvaginal bidimensional convencional complementa la HSG y mejora la precisión diagnóstica para diferenciar entre el útero tabicado y el bicorne, ya que muestra la forma del contorno del fondo uterino. El útero tabicado presenta un solo fondo unido que a menudo es algo más ancho de lo normal y a veces ligeramente cóncavo; el útero bicorne tiene dos fondos totalmente separados, divididos por una hendidura diferenciada en la línea media de profundidad variable^{474,476}. La exactitud de la ecohisterografía sola es superior a la de la HSG, ya que muestra tanto la doble cavidad uterina como la forma del contorno del fondo. La ecografía tridimensional moderna puede generar imágenes reconstruidas en el plano coronal y ofrece una exactitud diagnóstica que es mejor que la de la RM o la combinación de la laparoscopia y la histeroscopia (el patrón de referencia)^{465,476,491}.

Los resultados de los estudios que evalúan la precisión de la ecografía transvaginal para la detección de miomas submucosos y pólipos endometriales han variado, pero, en general, tanto la ecografía transvaginal bidimensional como la tridimensional son más sensibles que la HSG, y se acercan a la precisión de la histeroscopia⁴⁹²⁻⁴⁹⁵. Mientras que un aumento global o focal del grosor endometrial o la asimetría entre las dos capas sugiere la presencia de un pólipo o un mioma, la ecohisterografía revela una proyección polipoide en la cavidad llena de líquido. Para el diagnóstico de las adherencias intrauterinas, la ETV clásica es razonablemente específica, pero bastante insensible^{478,496}; una franja endometrial local estrecha o discontinua es indicativa del diagnóstico. La ecohisterografía con solución salina es comparable a la HSG, con una sensibilidad (75 %) y una especificidad (superior al 90 %) relativamente altas, un valor predictivo positivo moderado (en torno al 50 %) y un valor predictivo negativo excelente (superior al 95 %) para la detección de las adherencias.^{478,497} Las mujeres con patología leve presentan unas bandas ecógenas móviles y finas que cruzan una cavidad endometrial con una distensibilidad normal. Las mujeres con patología grave presentan unas bandas de base más ancha o ausencia total de cavidad⁴⁹⁸.

Histeroscopia

La histeroscopia es el método de referencia tanto para el diagnóstico como para el tratamiento de la patología intrauterina que puede tener efectos adversos en la fecundidad. Tradicionalmente, la histeroscopia se reservaba para el tratamiento de la patología identificada con otros métodos menos cruentos. Sin embargo, los histeroscopios quirúrgicos más actuales, con un diámetro externo de 2 mm o 3 mm, permiten ahora realizar procedimientos diagnósticos y pequeñas intervenciones quirúrgicas en la consulta⁴⁹⁹. Las enfermedades intrauterinas importantes requieren por lo general la histeroscopia quirúrgica más tradicional con instrumentos de mayor calibre y capacidad.

Anomalías uterinas congénitas

Hace mucho tiempo que las anomalías uterinas congénitas se han asociado a pérdida del embarazo y complicaciones obstétricas, pero generalmente las mujeres afectadas no son estériles. La prevalencia de las anomalías uterinas en las mujeres estériles y las mujeres fecundas con resultados reproductores normales es parecida, y se sitúa en torno al 2-4 %⁵⁰⁰⁻⁵⁰⁵. La prevalencia es mayor entre las mujeres con evoluciones desfavorables del embarazo, como el aborto espontáneo recurrente (10-13 %). Por lo tanto, cuando se descubren durante la evaluación de la esterilidad, las anomalías no pueden considerarse la causa probable de esterilidad ni un factor importante, sino únicamente un obstáculo más que debe tenerse en cuenta en la planificación del tratamiento una vez finalizada la evaluación. Por ejemplo, los tratamientos que se asocian a un riesgo importante de gestación múltiple (estimulación ovárica/IIU, FIV) suponen un riesgo incluso mayor para las mujeres con malformaciones uterinas. En la mayoría de las series, el útero tabicado es la anomalía más frecuente (35 %), seguida del útero bicorne (26 %), arqueado (18 %), didelfo (8 %) y la agenesia uterina (3 %)⁵⁰⁵.

El útero tabicado es la anomalía que más se asocia a fracaso de la reproducción y complicaciones obstétricas, como aborto en el primer y el segundo trimestre, parto prematuro, presentación fetal inadecuada, retraso del crecimiento intrauterino y esterilidad^{476,505}. No se conocen bien los mecanismos responsables, pero los más habituales son el riego sanguíneo insuficiente del tabique, que se asocia a una escasa eficiencia de la implantación y un crecimiento embrionario insuficiente, y la incompetencia del cuello uterino⁵⁰⁶⁻⁵⁰⁹.

Aunque el diagnóstico de útero tabicado no es un indicio automático de metroplastia, el rendimiento reproductor global de las mujeres con un tabique localizado (como mínimo las que se identifican) es más bien desfavorable, con unos índices de parto a término de aproximadamente el 40 %. La mayoría de las pérdidas se producen en el primer trimestre (alrededor del 65 %). ***En la población selecta***

de mujeres con útero tabicado y pérdida recurrente del embarazo, los índices de recién nacidos vivos son de un 10 % antes de la resección del tabique mediante histeroscopia y del 75 % al 80 % después de la intervención quirúrgica^{476,505}, lo que indica que la metroplastia histeroscópica casi restablece un pronóstico normal de parto a término. Una revisión sistemática de 2010 de los estudios relacionados con los resultados obtenidos tras la resección histeroscópica del tabique concluyó que la intervención da lugar a un menor número de embarazos en las pacientes estériles que en las que presentan abortos espontáneos recurrentes (riesgo relativo [RR] = 0,7; intervalo de confianza [IC] = 0,5-0,9)⁵¹⁰. Anteriormente, la corrección quirúrgica de un útero tabicado consistía en una metroplastia abdominal, con el riesgo de producir adherencias posquirúrgicas que podrían alterar la fecundidad, y obligar a practicar una cesárea en todos los siguientes embarazos a término. El tratamiento quirúrgico se reservaba para las mujeres en las que los beneficios de la cirugía superaban más claramente los riesgos, pero la cirugía histeroscópica moderna ha cambiado la ecuación. La resección histeroscópica del tabique suele ser un procedimiento ambulatorio, de corta duración y relativamente directo, asociado a una morbilidad escasa, ningún riesgo de aparición de adherencias en los anejos ni de parto por cesárea obligado, y con una recuperación rápida y sin problemas; actualmente, las indicaciones quirúrgicas son adecuadamente más liberales.

Las evaluaciones sistemáticas de la esterilidad identificarán inevitablemente a mujeres nuligrávidas con un tabique uterino que sin duda representan un dilema terapéutico. Debido a la elevada probabilidad de que la cirugía histeroscópica tenga éxito y a su escasa morbilidad, es razonable considerar la corrección quirúrgica preventiva de un útero tabicado, especialmente en mujeres mayores de 35 años, en aquellas con esterilidad de larga duración, en mujeres con otras indicaciones para el tratamiento quirúrgico, y en mujeres que precisan FIV u otros tratamientos asociados a un mayor riesgo de embarazo múltiple y aborto^{476,505,511}. Siempre es importante comentar detenidamente los riesgos relativos y los efectos beneficiosos de la cirugía, pero sobre todo cuando las indicaciones para la cirugía son menos evidentes.

Miomas uterinos

Pueden detectarse miomas en el 20-40 % de todas las mujeres en edad de procreación y en el 5-10 % de las mujeres estériles^{173, 512, 513}; los miomas son el único hallazgo anómalo en el 1-2 % de las mujeres estériles. Aunque son una causa comprobada de hemorragia anómala, dolor y síntomas relacionados con la presión sobre los órganos adyacentes, el impacto de los miomas sobre la fecundidad ha sido más difícil de definir, y la mayor parte de los datos procede de estudios que han comparado la prevalencia de los miomas en mujeres fecundas y estériles, o el rendimiento reproductor de las mujeres con esterilidad por lo demás idiopática antes y después de la miomectomía^{173,174}. La esterilidad relacionada con los miomas se ha atribuido a todos los siguientes mecanismos⁵¹⁴:

- Desplazamiento del cuello del útero, que reduce la exposición a los espermatozoides.
- Aumento de tamaño o deformidad de la cavidad uterina, que interfiere en el transporte de los espermatozoides.
- Obstrucción del segmento intersticial de las trompas de Falopio.
- Deformación de la anatomía de los anejos uterinos, que interfieren en la captura del óvulo.
- Deformación de la cavidad uterina, o aumento o alteración de las contracciones del miometrio, que inhibe el transporte de los espermatozoides o el embrión.
- Alteración del flujo sanguíneo uterino o endometritis crónica, que interfiere en la implantación.

Mientras que son relativamente escasos los indicios que respaldan la mayoría de estos mecanismos, diversas observaciones acreditan la idea de que los miomas pueden afectar a la fecundidad al interferir en la implantación. Con frecuencia se observa atrofia glandular en el endometrio que recubre los miomas, en función de su proximidad, y también puede observarse en el endometrio contrario, lo que sugiere que se debe a la presión mecánica⁵¹⁵⁻⁵¹⁷. Estudios moleculares recientes indican que los miomas submucosos e intramurales también inducen un descenso local de la expresión del gen *HOX*, al que se ha implicado en la cascada de acontecimientos moleculares que intervienen en la implantación⁵¹⁸.

El mejor método para evaluar los efectos de los miomas sobre la fecundidad son los estudios que comparan los resultados de la FIV en mujeres estériles con y sin miomas, porque la FIV controla eficazmente los efectos de las variables de confusión sobre otros factores relacionados con la fecundidad. Numerosos estudios han examinado los efectos de miomas de distinto tamaño y localización⁵¹⁹⁻⁵²¹. En conjunto, estas observaciones permiten extraer algunas conclusiones respecto a los efectos de los miomas sobre los resultados de la FIV y, por deducción, sobre la fecundidad global.

Existe una clara unanimidad respecto a que los miomas submucosos tienen un efecto adverso importante sobre los índices de embarazo

clínico (razón de posibilidades [OR, *odds ratio*] = 0,3; IC = 0,1-0,7) y los índices de partos (OR = 0,3; IC = 0,1-0,8)^{174,514,522-526}. Los datos disponibles también avalan la conclusión de que los miomas submucosos multiplican por más de 3 el riesgo de aborto espontáneo^{525,526}. Los resultados de los estudios iniciales que investigaron el efecto de los miomas intramurales sobre los resultados de la FIV fueron contradictorios: algunos observaron efectos adversos^{520,521,527-529} y otros no^{519,525,530-534}. En una revisión sistemática de 2005 que incluyó seis estudios, se observó que los miomas intramurales tienen un impacto negativo considerable sobre los índices de implantación (OR = 0,62; IC = 0,48-0,8) y los índices de recién nacidos vivos (OR = 0,69; IC = 0,5-0,95), y se llegó a la conclusión de que merecía la pena considerar la miomectomía, especialmente en las mujeres con ciclos previos de FIV fallidos⁵²³. Un metaanálisis de 2007 de datos procedentes de siete estudios relevantes también observó indicios de que los miomas intramurales afectan negativamente al índice de embarazos clínicos (OR = 0,8; IC = 0,6-0,9) y el índice de partos (OR = 0,7; IC = 0,5-0,8)⁵²⁴, y una revisión sistemática de 2009 que incluyó 23 estudios concluyó que los miomas intramurales aumentan el riesgo de aborto espontáneo (RR = 1,7; IC = 1,2-2,4)⁵²⁶.

Todos los datos relativos a los efectos de los miomas subserosos indican que no tienen efectos adversos sobre los resultados de la FIV.

En resumen, el conjunto de datos acumulados indica que los miomas submucosos reducen las tasas de éxito de la FIV aproximadamente en un 70 %, los miomas intramurales alrededor de un 30 %, y que los miomas subserosos no tienen un impacto negativo sobre los resultados. Los miomas submucosos como mínimo triplican el riesgo de aborto espontáneo después de una FIV satisfactoria, y los miomas intramurales lo aumentan más de la mitad.

Lógicamente, las decisiones relativas al tratamiento de las mujeres estériles que presentan miomas deben basarse en los indicios de su probable importancia y en los resultados de la intervención quirúrgica. Parece claro que los miomas submucosos (que deforman la cavidad uterina) tienen efectos adversos importantes sobre la fecundidad y los desenlaces del embarazo, y que la miomectomía mejora ambos. Una revisión sistemática de 2009 de los estudios que examinaron los resultados tras una miomectomía submucosa concluyó que las tasas de embarazo clínico obtenidas con la FIV eran el doble tras la cirugía que en las mujeres con miomas submucosos localizados, y eran comparables a las observadas en las mujeres sin miomas⁵²⁶. Un estudio clínico aleatorizado que comparó los efectos de la miomectomía y de la conducta expectante en 181 mujeres con una combinación de miomas submucosos, intramurales y subserosos observó que la miomectomía mejoraba considerablemente las tasas de embarazo entre las mujeres con miomas submucosos (43 % frente al 27 %) y las que tenían tanto miomas submucosos como intramurales (26 % frente al 15 %), sin otras intervenciones⁵³⁵. Las mujeres más jóvenes con un solo mioma submucoso pequeño y esterilidad sin otra causa aparente tienen el mejor pronóstico. Los resultados son menos favorables en las mujeres mayores o con miomas submucosos grandes o múltiples. A pesar de que las complicaciones de la miomectomía histeroscópica son relativamente escasas, el riesgo de aparición de adherencias intrauterinas postoperatorias aumenta con el tamaño, el número y el grado de extensión intramural de los miomas submucosos.

Los indicios a favor de los beneficios de la miomectomía en las mujeres con miomas intramurales (que no deforman la cavidad uterina) son menos convincentes, probablemente porque su impacto sobre la fecundidad no es tan grande. Los resultados de un estudio de cohortes sugieren que la miomectomía puede mejorar los índices acumulados de embarazo clínico y de recién nacidos vivos después de hasta 3 ciclos de FIV en mujeres que como mínimo tienen un mioma intramural de más de 5 cm de diámetro⁵³⁶. Un estudio clínico aleatorizado observó una tendencia clínicamente significativa hacia una mejora de la fecundidad en las mujeres con miomas intramurales después de una miomectomía (56 % frente al 41 %)⁵³⁵. Por el contrario, los resultados de otros dos estudios ponen en entredicho el valor terapéutico de la miomectomía en las mujeres estériles asintomáticas con miomas intramurales^{537,538}. Los índices acumulados de concepción durante los dos primeros años después de la intervención guardaban relación básicamente con la duración de la esterilidad y la presencia o ausencia de otros factores de esterilidad, pero *no* con el tamaño ni el lugar (relación con la cavidad uterina) del mioma de mayor tamaño extirpado. La edad y los miomas posteriores (asociados a un mayor riesgo de adherencias postoperatorias pélvicas y de los anejos) se asociaron a un pronóstico más desfavorable, y los síntomas (menorragia), a un mejor pronóstico.

Las decisiones relativas al tratamiento de las mujeres estériles con miomas intramurales asintomáticos son unas de las decisiones clínicas más difíciles. Deben tener en cuenta no sólo el tamaño, el número y la localización de los miomas, así como los riesgos y los beneficios de la intervención, sino también la edad, la duración de la esterilidad, la reserva ovárica, otros factores de esterilidad y los tratamientos que necesitan. En la mayoría de los casos, los beneficios de la miomectomía son moderados o dudosos, y la intervención no está exenta de posibles riesgos significativos. La miomectomía suele producir adherencias postoperatorias pélvicas y en los anejos uterinos, que pueden reducir la fecundidad si son graves^{538,539}, pero son menos preocupantes en las mujeres que necesitan FIV por otros motivos. Generalmente, la miomectomía conduce a la paciente a someterse a una cesárea para evitar el riesgo de rotura uterina durante el parto, algo que se ha documentado tras la miomectomía⁵⁴⁰⁻⁵⁴³. Mientras que sería razonable prever que la extirpación de miomas intramurales grandes y profundos que están contiguos a la cavidad uterina o la desplazan mejorará la fecundidad, la extirpación de miomas pequeños sin ninguna relación anatómica directa con la cavidad probablemente no lo hará. Entretanto la extirpación de miomas en la parte anterior y el fondo del útero no es probable que se traduzca en adherencias graves en los anejos uterinos, las incisiones en la parte posterior del útero se prestan a esta complicación. Posiblemente, la extirpación de cualquier mioma

intramural lo suficientemente grande o profundo como para justificar una miomectomía probablemente también justifique la recomendación de una cesárea. Mientras que la miomectomía ofrece escasas ventajas, si es que ofrece alguna, a las mujeres jóvenes con esterilidad de corta duración y otros factores de esterilidad que pueden tratarse con métodos no quirúrgicos, es menos difícil de justificar en mujeres mayores con esterilidad idiopática de larga duración que están pensando en someterse a FIV.

El cumplimiento de los principios microquirúrgicos básicos (manipulación delicada de los tejidos, hemostasia meticulosa y mínima exposición de las suturas) ayuda a garantizar los mejores resultados quirúrgicos. Técnicas complementarias como la inyección local de pitresina acuosa, los torniquetes para comprimir las arterias uterinas y las barreras contra las adherencias quirúrgicas van dirigidas a estos objetivos. La miomectomía laparoscópica y robótica, llevadas a cabo por personas con la formación y la experiencia necesarias, pueden ofrecer los mismos beneficios que la miomectomía abierta tradicional o por minilaparotomía en las mujeres estériles con miomas intramurales, y tienen la ventaja añadida de que acarrearán una menor morbilidad (menor hemorragia y menor tiempo de recuperación)⁵⁴⁴⁻⁵⁴⁸. Un estudio clínico aleatorizado multicéntrico que comparó los resultados de la reproducción tras la miomectomía laparoscópica y por minilaparotomía en mujeres con esterilidad idiopática no observó diferencias en los índices acumulados de embarazo, recién nacidos vivos y aborto espontáneo entre ambas intervenciones⁵⁴⁵. ***La selección cuidadosa de las pacientes que tienen mayor probabilidad de beneficiarse de la miomectomía es mucho más importante que la elección de la técnica quirúrgica. Si la intervención tiene poco o ningún beneficio, la elección de la técnica es intrascendente.***

Adherencias intrauterinas (síndrome de Asherman)

Las adherencias intrauterinas aparecen como resultado de un traumatismo⁵⁴⁹⁻⁵⁵². Toda agresión lo bastante grave para eliminar o destruir el endometrio puede causar adherencias, y el útero grávido parece especialmente sensible a los traumatismos, sobre todo durante la segunda y la cuarta semana del puerperio⁵⁵³. La inflamación o la infección también pueden predisponer a la aparición de adherencias⁵⁵⁴⁻⁵⁵⁶. En aproximadamente el 90 % de los casos, las adherencias intrauterinas están relacionadas con el legrado practicado por complicaciones del embarazo, como un aborto retenido o incompleto, o la retención de los productos de la concepción⁵⁵⁷. Las adherencias también pueden aparecer tras una miomectomía abdominal o histeroscópica, la resección de un tabique u otra intervención quirúrgica uterina. En el mundo en desarrollo, la tuberculosis genital es una causa importante de adherencias intrauterinas; aunque es infrecuente en Estados Unidos, hay que tener en cuenta esta posibilidad en las emigrantes de regiones en las que la enfermedad es prevalente⁵⁵⁸.

Las adherencias intrauterinas pueden ser asintomáticas o provocar trastornos menstruales (hipomenorrea, amenorrea, dismenorrea), dolor, aborto espontáneo recurrente o esterilidad^{551,552}. La incidencia global de las adherencias intrauterinas no está clara, pero puede estar aumentado^{557,559}. El riesgo de aparición de adherencias intrauterinas asociado a la terminación voluntaria del embarazo es generalmente bajo, pero la prevalencia y la gravedad de las adherencias aumentan con el número de procedimientos⁵⁶⁰. Una relación temporal entre los síntomas y un episodio predisponente, la incapacidad de introducir una sonda uterina o una prueba negativa de provocación con un progestágeno en una mujer amenorreica apuntan hacia este diagnóstico. En caso de sospecha, una HSG y una ecohisterografía confirman la presencia de adherencias intrauterinas. En comparación con la histeroscopia (el método de referencia), la HSG tiene una sensibilidad y una especificidad de aproximadamente el 80 % para el diagnóstico de las adherencias⁵⁶¹. Un estudio que comparó la HSG y la ecohisterografía con la histeroscopia concluyó que las dos técnicas de imagen tenían la misma sensibilidad para la detección de las adherencias⁴⁷⁸, pero la histeroscopia es necesaria para definir la localización y el alcance de la enfermedad.

La histeroscopia puede revelar diversos hallazgos^{549,556,562}. Las bandas centrales de adherencias pueden aparecer como columnas o puentes entre las paredes opuestas de la cavidad, dividiéndola en cámaras irregulares más pequeñas, de tamaño y forma variables. Las adherencias en los márgenes de la cavidad suelen adoptar el aspecto de unas cortinas medio descorridas que ocultan uno de los orificios de los cuernos o ambos. Dependiendo de su composición (mucosa, fibromuscular, tejido conjuntivo), las adherencias pueden tener o no una superficie de endometrio; las adherencias de tejido conjuntivo denso no suelen tenerla. Las adherencias mucosas tienen en general un aspecto similar al tejido normal adyacente y son fáciles de liberar, mientras que las adherencias fibromusculares y de tejido conjuntivo son más gruesas y típicamente pálidas, y deben fraccionarse o diseccionarse con medios mecánicos. Se han propuesto numerosos sistemas de clasificación, pero ninguno ha conseguido aceptación general ni tiene un valor pronóstico validado en estudios prospectivos⁵⁵². Por tanto, es complicado interpretar y comparar los estudios de resultados.

La histeroscopia es el método de elección para el tratamiento de las adherencias intrauterinas, y es más seguro y eficaz que el legrado a ciegas. A menudo, se consigue liberar las adherencias usando sólo el extremo del histeroscopio y con la ayuda de la presión ejercida por la infusión continua del medio de distensión. En caso necesario, existen diversos instrumentos mecánicos, electroquirúrgicos y con láser que permiten liberar o cortar las adherencias bajo visión directa. En general, los mejores resultados se logran cuando se liberan primero las adherencias centrales, empezando por el segmento uterino inferior y desplazándose hacia el fondo y después hacia los márgenes de la

cavidad, con lo que se recupera gradualmente la estructura normal de ésta. Cuando la afectación es grave y las referencias anatómicas están mal definidas, una ecografía transabdominal o una laparoscopia simultáneas ayudan a mantener la orientación y limitar el riesgo de perforación uterina⁵⁶³.

Se han empleado diversos métodos para facilitar la cirugía histeroscópica o mejorar los resultados. En un estudio clínico aleatorizado en el que se examinó la eficacia del misoprostol (200 µg) administrado por vía vaginal para ablandar el cuello uterino antes de una histeroscopia quirúrgica, el tratamiento redujo o eliminó la necesidad de dilatación mecánica y la incidencia de complicaciones quirúrgicas⁵⁶⁴. A menudo se citan diversas barreras físicas, como los DIU sin medicación y los catéteres con globo, entre los medios para mantener la separación entre las capas opuestas de endometrio durante el postoperatorio inmediato^{554,557,565}. En un estudio en el que se compararon los resultados tras la inserción de un DIU o un catéter con globo, se observó una normalización más frecuente de la menstruación (81 % frente al 63 %) y unos índices más elevados de concepción (34 % frente al 23 %) en las mujeres en las que se utilizó un catéter⁵⁶⁶. Con frecuencia, se usa el tratamiento postoperatorio con estrógenos exógenos para estimular una rápida reepitelización y reducir el riesgo de adherencias recurrentes, pero su eficacia no se ha comprobado⁵⁶⁷; una pauta terapéutica típica consiste en la administración de 2,5 mg a 5 mg de estrógenos conjugados al día durante 4 semanas, añadiendo un progestágeno (p. ej., 10 mg de acetato de medroxiprogesterona al día) durante la última semana.

Las complicaciones de la liberación de adherencias mediante histeroscopia son las típicas de cualquier procedimiento quirúrgico histeroscópico, y relativamente infrecuentes. Las complicaciones agudas son la perforación uterina, la sobrecarga de líquidos y el desequilibrio electrolítico, la hemorragia y la infección; las tardías son las adherencias recurrentes y la rotura uterina en un embarazo posterior⁵⁶⁸.

Deben evaluarse los resultados quirúrgicos mediante HSG o ecohisterografía tras la menstruación⁵⁶⁹. A veces, se necesita una segunda intervención para liberar las adherencias persistentes o recurrentes cuando la enfermedad es grave. Otra posibilidad es usar un lavado a presión con suero salino fisiológico guiado por ecografía transvaginal como método de hidrodisección de las adherencias recurrentes que no son especialmente densas o extensas⁵⁷⁰. Se ha descrito también la lisis con un catéter con globo bajo control radioscópico y anestesia local o sedación intravenosa⁵⁷¹. Dependiendo de la gravedad, entre el 70 % y el 90 % de las mujeres con adherencias intrauterinas recuperará las menstruaciones cíclicas normales⁵⁴⁹. Los índices de concepción y parto a término documentados tras una liberación histeroscópica satisfactoria oscilan entre el 25 % y el 75 %^{549,556,572-578}; es de prever que el pronóstico sea más favorable en las mujeres con una afección leve.

Pólipos endometriales

Los pólipos endometriales son hiperplasias endometriales con un centro vascular y una forma sésil o pedunculada que se extienden a la cavidad uterina. Generalmente, son infrecuentes en las mujeres jóvenes y su incidencia aumenta con la edad. La prevalencia global de los pólipos en las mujeres estériles oscila entre el 3 % y el 10 %^{478,579-584}. Una serie de mecanismos moleculares se han implicado en su patogenia, entre ellos la hiperplasia endometrial⁵⁸⁵, la hiperexpresión de la aromatasas endometrial^{586,587} y mutaciones génicas⁵⁸⁸. La ecohisterografía con solución salina es la técnica de imagen más útil para la detección de pólipos endometriales^{494,589,590}, aunque los resultados falsos positivos debidos a coágulos sanguíneos, moco y el desgarro del endometrio sano no son infrecuentes.

La evaluación sistemática y minuciosa identificará inevitablemente lesiones cavitarias polipoides en algunas mujeres estériles. Es complicado diferenciar pequeños miomas submucosos y pólipos endometriales con técnicas distintas de la histeroscopia⁴⁷⁷. Mientras que en las mujeres sintomáticas (hemorragia disfuncional) están justificados la evaluación y el tratamiento histeroscópicos, no está tan claro si la cirugía tiene efectos beneficiosos en la mujer estéril asintomática con pólipos. La observación de que los pólipos no responden a las acciones de la progesterona sugiere que podrían interferir en la implantación⁵⁹¹; también se han implicado las alteraciones inflamatorias locales o la deformación de la cavidad uterina⁵⁹².

Los datos procedentes de estudios que han investigado el rendimiento reproductor tras la polipectomía histeroscópica son más bien poco convincentes y contradictorios^{175,176,592,593}. En un estudio realizado en mujeres estériles con pólipos endometriales demostrados pero no extirpados (> 2 cm), no existieron diferencias en cuanto a los resultados de la FIV en las mujeres tratadas (polipectomía histeroscópica preliminar) y las mujeres no tratadas¹⁷⁶. En dos estudios que examinaron los resultados obtenidos en mujeres con pólipos (< 1,5-2 cm) identificados mediante ecografía durante la estimulación ovárica para la FIV, los índices de embarazo en las mujeres que procedieron a la extracción de ovocitos y la transferencia embrionaria, o que se sometieron a una polipectomía histeroscópica tras la extracción y posteriormente a una transferencia de embriones congelados, no fueron diferentes de las tasas obtenidas en las mujeres sin pólipos que se sometieron a transferencia de embriones en fresco o congelados^{594,595}. El único dato que indica que los pólipos afectan

negativamente a la fecundidad procede de un estudio que comparó los resultados obtenidos después de hasta cuatro ciclos de IIU en un grupo de 215 mujeres estériles con pólipos, que fueron distribuidas aleatoriamente para ser tratadas con una polipectomía preliminar o no someterse a tratamiento alguno; entre un total de 93 embarazos, 64 se produjeron en mujeres a las que se practicó una polipectomía, y 29 en mujeres a las que no se les practicó (RR = 2,1; IC = 1,5-2,9)⁵⁹³. **En conjunto, los datos disponibles sugieren que la polipectomía puede mejorar el rendimiento reproductor de las mujeres estériles. Hay que individualizar el tratamiento según el tamaño del pólipo, los síntomas asociados y las circunstancias que han llevado a su detección**^{584,596}.

Endometritis crónica

La endometritis crónica se ha considerado tradicionalmente una causa clara, pero muy infrecuente, de fracaso reproductor, si bien se ignora su verdadera prevalencia en las mujeres estériles⁵⁹⁷. Los datos disponibles señalan que la endometritis subclínica crónica es relativamente frecuente en las mujeres con infecciones sintomáticas del aparato genital inferior, como la cervicitis y la vaginosis bacteriana⁵⁹⁸⁻⁶⁰¹, y que no es inusual en las mujeres estériles asintomáticas⁶⁰². La cervicitis mucopurulenta está muy asociada a infecciones por clamidia (*C. trachomatis*) y micoplasma (*M. genitalium*); ambos microorganismos, a su vez, se asocian a endometritis crónica, que desempeña un papel en la patogenia de la esterilidad por factor tubárico^{459,601,603-605}. Aunque puede ser difícil justificar la realización sistemática de pruebas serológicas por exposición a clamidias en el pasado, de cultivos cervicouterinos y de biopsias endometriales, es adecuado y prudente efectuar más evaluaciones y tratar a las mujeres estériles con cervicitis clínica o con vaginosis bacteriana crónica o recurrente, o con otros síntomas que sugieran una infección pélvica.

Volver al principio

Factor tubárico: oclusión de las trompas y adherencias anexiales

Las afecciones tubáricas y peritoneales figuran entre las causas más frecuentes de esterilidad y están implicadas como causa de esterilidad en el 30-35 % tanto de mujeres mayores como jóvenes³⁴⁹.

Los antecedentes de enfermedad inflamatoria pélvica (EIP), aborto séptico, ruptura apendicular, cirugía tubárica o embarazo ectópico indican la posibilidad de lesión de las trompas. La EIP es sin duda la principal causa de esterilidad por factor tubárico y de gestaciones ectópicas. Los estudios clásicos realizados en mujeres con EIP diagnosticada mediante laparoscopia mostraron que el riesgo de esterilidad tubárica posterior aumenta con el número y la gravedad de las infecciones pélvicas; en total, la incidencia es aproximadamente del 10 % al 12 % después de un episodio, del 23 % al 35 % después de dos y del 54 % al 75 % después de tres episodios de EIP aguda⁶⁰⁶⁻⁶¹⁰. El riesgo de gestación ectópica se multiplica por 6 o 7 tras una infección pélvica. Aunque muchas mujeres con enfermedad tubárica o con adherencias pélvicas carecen de antecedentes conocidos de infección previa, las pruebas indican claramente que la infección ascendente «asintomática» es la causa más probable^{601,605}. Muchas de estas mujeres presentarán un título elevado de anticuerpos frente a clamidias, lo que indica una infección previa (se aborda más adelante). Otras causas de esterilidad por factor tubárico son procesos inflamatorios relacionados con endometriosis, enfermedad intestinal inflamatoria o traumatismo quirúrgico. La endometriosis se aborda con detalle en el capítulo 29; aquí se expone la enfermedad tubárica intrínseca.

El mecanismo responsable de esterilidad por factor tubárico obviamente comporta alteraciones anatómicas que impiden la unión del óvulo y el espermatozoide. Las obstrucciones proximales de las trompas impiden que los espermatozoides lleguen al extremo distal de la trompa de Falopio, donde normalmente se produce la fecundación. Las oclusiones distales impiden la captura del óvulo procedente del ovario adyacente. La obstrucción tubárica proximal es básicamente un fenómeno de todo o nada, mientras que la distal puede ser leve (aglutinación de las fimbrias), moderada (diferentes grados de fimosis de las fimbrias) o grave (obstrucción completa). La probabilidad o la eficiencia de captura del óvulo mantienen probablemente una relación inversa con la gravedad del proceso. No es fácil detectar una lesión inflamatoria de la estructura mucosa interna de las trompas, pero ésta puede afectar a las funciones de transporte de los espermatozoides o del embrión.

La HSG y la laparoscopia son los dos métodos clásicos para evaluar la permeabilidad tubárica en las mujeres estériles, y no se excluyen, sino que se complementan; cada una aporta información que la otra no muestra, y ambas tienen sus ventajas e inconvenientes. La HSG muestra imágenes de la cavidad uterina y revela la estructura interna de la luz tubárica; ninguna de las dos puede evaluarse mediante laparoscopia. La laparoscopia aporta información detallada de la anatomía pélvica que no ofrece la HSG, como adherencias, endometriosis y afecciones ováricas. La HSG es un procedimiento ambulatorio, es mucho menos costoso que la laparoscopia y puede tener cierto valor terapéutico⁶¹¹; también suele ser incómodo o doloroso, implica exposición a la radiación y tiene el riesgo de complicaciones infecciosas que pueden afectar aún más a la fecundidad⁶¹². La laparoscopia es más cruenta, precisa normalmente anestesia general, no ofrece información de la cavidad uterina (salvo que también se lleve a cabo una histeroscopia) y supone los riesgos

habituales de la cirugía. La ecohisterosalpingografía es similar a la HSG, pero se basa en la ecografía en lugar de la radioscopia y usa suero salino estéril en lugar de un medio de contraste; y representa otro método, menos común, para evaluar el factor tubárico, pero menos frecuente. Las pruebas de anticuerpos frente a clamidias constituyen un cuarto método de evaluación, aunque indirecto, que es relativamente económico y mínimamente cruento⁶¹³⁻⁶¹⁶. Las pruebas de anticuerpos frente a clamidias se han usado sobre todo como método de cribado de las mujeres estériles a fin de identificar a las que corren un riesgo elevado de presentar una enfermedad de las trompas que requieren evaluación con laparoscopia.

Histerosalpingografía

Lo ideal es programar la HSG durante el intervalo de 2-5 días inmediatamente posterior al final de la menstruación para reducir al mínimo el riesgo de infección, evitar la interferencia de la sangre y los coágulos intrauterinos e impedir la posibilidad de realizar la HSG después de la concepción. Ni siquiera los análisis más sensibles de GCh pueden descartar la posibilidad cuando la HSG se efectúa durante la fase lútea temprana del ciclo. La HSG no requiere preparación específica, aunque el tratamiento previo con un AINE (30-60 min antes) ayuda a reducir las molestias asociadas al procedimiento; por lo general, no se precisan analgésicos más potentes ni sedantes. Las complicaciones infecciosas derivadas de la HSG son relativamente infrecuentes, incluso en las mujeres de alto riesgo (1-3 %)^{612,617}. No obstante, la profilaxis sistemática con antibióticos también es razonable, teniendo en cuenta las posibles consecuencias de una infección posterior al procedimiento. ***El tratamiento con antibióticos (doxiciclina, 100 mg dos veces al día durante 5 días, empezando 1-2 días antes de la HSG) es prudente cuando haya claras sospechas de enfermedad tubárica, y está indicado específicamente cuando la HSG muestra una obstrucción tubárica distal, ya que el riesgo de salpingectomía grave es mayor (alrededor del 10 %) y el tratamiento puede evitar la infección clínica***^{612,618}. Para reducir al mínimo el riesgo de infección, lo mejor es evitar la HSG durante al menos varias semanas después de cualquier episodio de EIP aguda.

La técnica para realizar una HSG es bastante convencional. El estudio debe efectuarse con una radioscopia intensificada y con un número limitado de radiografías. La HSG media exige únicamente de 20 a 30 s de radioscopia y una exposición mínima a la radiación, y conlleva un riesgo muy bajo. Normalmente, se requieren sólo 3 proyecciones básicas (una de exploración, una para documentar el contorno uterino y la permeabilidad de las trompas, y una después de la evaluación para detectar cualquier zona de localización del contraste). A veces se precisan más proyecciones cuando el útero oculta las trompas o cuando la cavidad uterina tiene un aspecto anormal. En los demás casos, no aportan más información útil e incrementan innecesariamente la exposición a la radiación⁶¹⁹. El contraste puede introducirse usando una cánula metálica común o mediante un catéter con globo. En general, esta última técnica requiere un menor tiempo de radioscopia y un menor volumen de contraste, produce menos dolor y es más fácil de realizar⁶²⁰. La inyección lenta del contraste (normalmente 3-10 ml) ayuda a reducir al mínimo las molestias asociadas a la HSG.

El debate encarnizado acerca de las ventajas y los inconvenientes relativos de los medios de contraste liposolubles e hidrosolubles se ha prolongado durante años. Los partidarios de los medios hidrosolubles subrayan que los liposolubles son demasiado viscosos como para mostrar la estructura interna de las trompas (que tiene importancia pronóstica)⁶²¹, se difuminan mal en la pelvis (y, por tanto, no pueden detectar las adherencias anexiales) y comportan riesgos importantes (reacciones granulomatosas, intravasación y embolia)^{622,623}. Los defensores de los medios de contraste liposolubles sostienen que las reacciones granulomatosas son poco frecuentes, y que la intravasación y la embolización son infrecuentes y casi siempre benignas⁶²⁴, y citan datos que indican que los medios liposolubles aumentan la fecundidad en los meses inmediatamente posteriores a la HSG en las mujeres con trompas permeables⁶¹¹. Una revisión sistemática de 2007 de 12 estudios en la que participaron 2 079 pacientes concluyó que la perfusión tubárica con contraste liposoluble en aceite aumentaba considerablemente la probabilidad de embarazo, en comparación con la ausencia de intervención (OR = 3,30; IC = 2-5,43), pero no en comparación con la perfusión con contraste hidrosoluble (OR = 1,21; IC = 0,95-1,54). Por consiguiente, cualquiera de estos dos medios de contraste es apropiado.

La HSG puede mostrar la existencia de permeabilidad tubárica bilateral (60-75 %) o bien una oclusión unilateral (15-25 %) o bilateral (15-25 %)^{625,626}. Se obtienen resultados tanto falsos negativos (obstrucciones que no son reales) como falsos positivos (permeabilidad que no es real), siendo los primeros mucho más frecuentes. La inyección del contraste puede causar «espasmo cornual» (contracciones uterinas que cierran de forma transitoria el segmento intersticial e impiden la perfusión distal) que puede confundirse con una oclusión tubárica proximal. La HSG puede poner de manifiesto la existencia de permeabilidad unilateral y oclusión contralateral proximal. Aunque la observación puede representar una verdadera obstrucción unilateral proximal, algo que no es frecuente, la causa más habitual es la colocación del catéter que permite que el contraste siga el camino de menor resistencia; casi siempre, la trompa que no se visualiza es normal. Puede obtenerse un resultado falso positivo en la HSG cuando el contraste que entra en una gran hidrosalpinx se diluye mostrando una «mancha» que se confunde con un signo de permeabilidad. Las adherencias peritubulares que rodean una trompa permeable y normal pueden retener el contraste a medida que se escapa de la trompa, dando lugar a una loculación focal que puede confundirse con una obstrucción distal.

En comparación con la laparoscopia (el método de referencia) como prueba para valorar la permeabilidad de las trompas, la sensibilidad (capacidad para detectar permeabilidad cuando las trompas están abiertas; 65 %) de la HSG es sólo moderada, mientras que su especificidad (precisión cuando se detecta permeabilidad; 83 %) es relativamente elevada en una población estéril típica^{627,628}. **Las implicaciones clínicas son que, cuando la HSG muestra obstrucción, todavía hay una probabilidad relativamente elevada (del 60 %, aproximadamente) de que la trompa esté realmente abierta, pero cuando revela permeabilidad, apenas existen posibilidades de que esté obstruida (alrededor del 5 %).** Sin embargo, existe una gran variabilidad en cuanto a la interpretación de los resultados de la HSG entre los distintos observadores^{629,630}. Por lo tanto, cuando el médico encargado del tratamiento no ha realizado la HSG, es prudente revisar y volver a interpretar las imágenes personalmente antes de recomendar una evaluación adicional o tratamiento. La probabilidad de que se produzca un embarazo independientemente del tratamiento es óptima cuando la HSG revela una permeabilidad bilateral, notablemente menor cuando ninguna de las trompas parecen estar abiertas y sólo ligeramente menor cuando hay una trompa permeable^{625,626}. Estas observaciones ayudan a decidir si se precisa una laparoscopia antes de elegir un plan de tratamiento.

Laparoscopia

En general, la laparoscopia se considera la prueba definitiva para la evaluación del factor tubárico. La programación del proceso, el uso de antibióticos y los riesgos de complicaciones infecciosas son los mismos que con la HSG. La laparoscopia diagnóstica se realiza normalmente con anestesia general, pero a veces precisa sólo sedación profunda y anestesia local; la laparoscopia quirúrgica para solucionar los problemas suele requerir anestesia general. Con algunas excepciones, una inspección sistemática y minuciosa de la pelvis definirá con precisión la localización y el alcance de cualquier patología. La exploración debe incluir el útero, los fondos de saco anterior y posterior, las superficies y fosas ováricas y las trompas de Falopio. La inyección de un colorante diluido a través de una cánula unida al cuello uterino o de un manipulador intrauterino permite evaluar la permeabilidad de las trompas («cromotubación»). Se prefiere el indigo al azul de metileno, que en raras ocasiones puede inducir metahemoglobinemia aguda, especialmente en personas con déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa^{631,632}. Al igual que sucede en la HSG, la inyección lenta del líquido ayuda a reducir la incidencia de resultados falsos negativos.

La laparoscopia proporciona tanto una imagen panorámica de la anatomía reproductora pélvica como una imagen ampliada de las superficies uterina, ovárica, tubárica y peritoneal. Por lo tanto, puede identificar grados más leves de enfermedad oclusiva distal de las trompas (fimosiis o aglutinación de fimbrias), adherencias pélvicas o de los anejos, y endometriosis que afecta negativamente a la fecundidad y no se detectan mediante HSG. Lo más destacable es que la laparoscopia ofrece la oportunidad de tratar la enfermedad cuando se diagnostica. La liberación de las adherencias finas o focales, y la ablación o extirpación de la endometriosis superficial son procedimientos relativamente sencillos al alcance de la mayoría de los cirujanos. La extirpación de endometriomas ováricos, la liberación de adherencias densas o extensas que afectan al fondo de saco o al intestino, la extirpación o la ablación de endometriosis muy invasiva o diseminada, y la fimbrioplastia o salpingoneostomía exigen una mayor pericia técnica y experiencia.

Aunque la laparoscopia predice mejor la fecundidad futura que la HSG, no es una prueba perfecta para diagnosticar una enfermedad tubárica. La cromotubación intraoperatoria adolece de los mismos problemas causantes de resultados falsos negativos que la HSG. Los falsos positivos son infrecuentes con la laparoscopia, pero se producen, sobre todo cuando las trompas de Falopio están obstruidas por adherencias. Las obstrucciones de las trompas detectadas mediante HSG casi nunca se confirman en la laparoscopia, a diferencia de la permeabilidad. La laparoscopia predice mejor la gestación futura independiente del tratamiento que la HSG, ya que aporta información más precisa. De nuevo, el pronóstico es óptimo cuando ambas trompas de Falopio son permeables, desfavorable cuando ambas están obstruidas e intermedio cuando sólo una está abierta^{623,633}. Dado que muchas de las obstrucciones detectadas mediante HSG no son reales y que todas (salvo algunas) las identificadas en la laparoscopia lo son, el pronóstico asociado a una oclusión unilateral y bilateral diagnosticada por laparoscopia es claramente peor que cuando se establece ese mismo diagnóstico sólo mediante la realización de la HSG.

Ecohisterosalpingografía

Se ha admitido que la ecohisterografía tiene una sensibilidad mayor que la HSG para detectar enfermedades intrauterinas. Una extensión natural de la técnica, la ecohisterosalpingografía, se considera un método para evaluar al mismo tiempo la permeabilidad de las trompas, de forma muy parecida a la HSG. Según se describió al principio, la detección en la ecohisterosalpingografía de acumulación de líquido en el fondo de saco indicaba la permeabilidad de las trompas. Sin embargo, la técnica no ofrecía información sobre la anatomía de las trompas ni podía determinar si una o las dos eran permeables. Un nuevo medio de contraste ecográfico consistente en un agente tensioactivo que produce microburbujas cuando se estimula con ultrasonidos mejoró la sensibilidad para detectar la permeabilidad de las trompas, pero las imágenes bidimensionales convencionales en los planos sagital y transversal todavía eran insuficientes para visualizar la anatomía tridimensional de las trompas.

Los avances tecnológicos introducidos en la ecografía han ampliado más la capacidad de la ecohisterosalpingografía; la ecografía

transvaginal tridimensional permite generar imágenes coronales y las técnicas de Doppler han mejorado la visualización del movimiento del líquido a través de las trompas de Falopio. Sin embargo, incluso con estas mejoras, es improbable que la ecohisterosalpingografía sustituya en breve a la HSG tradicional. Los estudios que comparan directamente los resultados de la ecohisterosalpingografía con los obtenidos mediante HSG o laparoscopia han aportado resultados contradictorios⁶³⁴⁻⁶³⁸. Sigue siendo complicado visualizar las trompas de Falopio mediante ecografía, incluso con equipos tridimensionales, y la ecohisterosalpingografía adolece de sus propios inconvenientes⁶³⁹. Un estudio de 2006 que comparó los resultados obtenidos con la laparoscopia observó que la ecohisterosalpingografía tridimensional tenía una sensibilidad excelente (100 %) y una especificidad moderada (67 %) para la detección de la permeabilidad tubárica (100 %), pero el 30 % de las pacientes consideró la intervención inaceptable⁶⁴⁰. Aun así, la ecohisterosalpingografía puede convertirse en una alternativa viable a la HSG, aunque actualmente no lo es.

Pruebas de anticuerpos frente a clamidia

En varios estudios se ha comprobado que las pruebas de anticuerpos frente a clamidia pueden ser tan exactas como la HSG o incluso la laparoscopia para detectar procesos tubáricos, como obstrucción, hidrosalpinge y adherencias pélvicas^{613,614,641}. El rendimiento de las diferentes pruebas varía mucho según el método de análisis. Los análisis comerciales difieren en cuanto al método de detección (inmunofluorescencia, microinmunofluorescencia, ELISA, inmunoperoxidasa) y a la fuente de antígeno que utilizan (principales proteínas de la membrana externa generales o específicas de género, un microorganismo inactivado, inclusión de células enteras). Algunos métodos tienen una elevada especificidad por la especie de clamidia de interés (*C. trachomatis*), mientras que otros no discriminan los anticuerpos frente a *C. trachomatis* de los dirigidos contra otras especies de clamidia (*C. pneumoniae*, *C. psittaci*). Como cabría esperar, las pruebas con la mayor especificidad por *C. trachomatis* funcionan mejor para detectar procesos tubáricos^{614,642,643}. Las consideraciones prácticas sugieren que un análisis rápido, de gran sensibilidad pero menor especificidad, es la prueba más adecuada para el cribado, utilizando una prueba más específica para confirmar la especificidad de los anticuerpos de los sueros seleccionados mediante el análisis de cribado.

El valor predictivo de cualquier prueba diagnóstica depende de la prevalencia de la enfermedad de interés en la población evaluada. Si ésta es muy baja o muy alta, las pruebas diagnósticas tienen un valor escaso o nulo, ya que el resultado casi nunca afecta al tratamiento, y los resultados falsos positivos (cuando la prevalencia es muy baja) o falsos negativos (cuando la prevalencia es muy elevada) son frecuentes. Las pruebas diagnósticas suelen ser más útiles cuando la prevalencia de la enfermedad se encuentra en algún punto entre los extremos⁶²⁸. Algunos han propuesto que las pruebas de anticuerpos frente a clamidia podrían usarse para elegir a las pacientes con más probabilidades de obtener el máximo beneficio de la laparoscopia, si bien el valor predictivo de las pruebas, incluso de las más específicas, no siempre es suficiente para justificar esta estrategia⁶⁴⁴.

Todavía no se ha definido la importancia de las pruebas de anticuerpos frente a clamidia en la evaluación de las mujeres estériles. Los anticuerpos frente a clamidias pueden resultar útiles como prueba preliminar para seleccionar a las mujeres que merecen una evaluación precoz o más detallada⁶⁴⁵. Si se aplica como herramienta de cribado al principio de la evaluación, los resultados positivos pueden alertar de la posibilidad de que existan factores tubáricos relacionados con una infección previa por clamidia que de lo contrario no se hubiera sospechado. Aunque puede estar injustificado el uso selectivo de la laparoscopia según los resultados de las pruebas de anticuerpos frente a clamidias en todas las mujeres estériles⁶⁴⁴, podría ser eficaz si se limitara a aquellas con esterilidad sin causa aparente (y que tengan una HSG normal), lo que identificaría a las que muy probablemente tendrán factores tubáricos no detectados que conviene abordar antes de instaurar tratamientos empíricos agresivos y costosos. La utilidad de las pruebas en estos casos u otros similares no está clara, pero debe investigarse. **En resumen, las pruebas de anticuerpos contra clamidias pueden proporcionar información útil, pero también tienen inconvenientes que limitan su utilidad clínica.**

La cirugía tubárica en la era de las TRA

Las opciones terapéuticas para las mujeres con esterilidad por factores tubáricos son la cirugía reconstructora y la FIV. En los últimos 20 años, los índices de éxito de la FIV han aumentado a un ritmo constante (del 10 %, aproximadamente, a más del 40 %) y ahora superan con frecuencia las alcanzadas con la cirugía³⁴. Por consiguiente, la FIV se ha convertido en el tratamiento de elección en muchos o en la mayoría de los casos de esterilidad por factores tubáricos, sobre todo para las parejas con otros factores o con enfermedad grave de las trompas. Sin embargo, la cirugía sigue siendo una opción apropiada en determinadas circunstancias y para las parejas con objeciones éticas o religiosas o con limitaciones económicas que impiden la FIV. Las indicaciones, la evaluación preliminar, las técnicas, los riesgos y los resultados de la FIV y otros tipos de TRA se abordan con detalle en otro capítulo (cap. 32); en este apartado, se comentan únicamente los tratamientos quirúrgicos de la esterilidad por factores tubáricos y la elección entre la cirugía y la FIV.

Inversión de la esterilización

Alrededor de un millón de mujeres estadounidenses se someten a un procedimiento programado de esterilización tubárica al año; más del

7 % se arrepienten con el tiempo y casi el 1 % solicita más tarde la reconstrucción^{22,646}. Las razones aducidas con más frecuencia cuando se solicita que se invierta la esterilización son las nuevas relaciones, los cambios en los objetivos familiares y la muerte de un hijo. El arrepentimiento es más frecuente en las mujeres más jóvenes, en las que ignoraban la variedad de opciones anticonceptivas, en aquellas cuya decisión estuvo influida por una tercera persona (pareja, familiar, amigo o médico), y en las esterilizadas después del parto o tras un aborto^{647,648}. En comparación con las mujeres mayores, las de 30 años o menos tienen una probabilidad dos veces mayor de expresar arrepentimiento, de 3,5 a 18 veces mayor de solicitar información sobre la inversión de la intervención y unas ocho veces mayor de someterse realmente a la inversión de la esterilización o la FIV⁶⁴⁹. La permeabilización de las trompas es una opción legítima para las mujeres que quieren volver a concebir. Una HSG preoperatoria puede ser útil para valorar los segmentos proximales y confirmar el tipo de esterilización que se realizó. A veces se precisa una laparoscopia para valorar si es viable la reparación quirúrgica cuando se desconoce el tipo de procedimiento y cuando se sabe o se sospecha que se extirparon o destruyeron grandes segmentos tubáricos, o cuando hay indicios de otra enfermedad pélvica; en los demás casos, menos del 5 % de las mujeres tienen trompas irreparables⁶⁵⁰.

El pronóstico para lograr una gestación que llegue a buen fin tras la inversión de la esterilización por microcirugía guarda relación con la edad, el tipo y la localización del procedimiento, y la longitud final de las trompas de Falopio reparadas. Las mujeres más jóvenes, aquellas que fueron esterilizadas usando anillos y pinzas, y las mujeres que no tienen ningún otro factor de esterilidad son las que tienen el mejor pronóstico; los índices de éxito son menores en las mujeres de más edad, en las esterilizadas por cauterización (en especial, con técnicas de varias quemaduras) y en las mujeres con otros factores de esterilidad⁶⁵¹⁻⁶⁵⁸. Los índices acumulados de embarazo son similares cuando se reparan una trompa o las dos, si bien se tarda más tiempo en concebir tras una permeabilización unilateral⁶⁵⁷. ***En las candidatas debidamente seleccionadas, los índices totales de concepción son en general bastante buenos (45-82 %) tras una inversión por microcirugía.*** El riesgo de embarazo ectópico oscila entre el 1 % y el 7 %, y es mayor tras una anastomosis entre el istmo y la ampolla que tras una entre istmos^{659,660}. Entre todos los tratamientos quirúrgicos de la esterilidad por factor tubárico, la inversión de la esterilización es el que tiene una mayor posibilidad de fecundación postoperatoria. ***Las mejores candidatas a la intervención son las mujeres jóvenes que desean tener más de un embarazo adicional y no presentan otros factores de esterilidad.*** En comparación con la FIV, las principales ventajas de la cirugía son la posibilidad de concebir de manera natural y un menor riesgo de gestación múltiple; los inconvenientes de la cirugía son la agresión quirúrgica en sí, un mayor riesgo de embarazo ectópico y la necesidad de anticoncepción en el futuro. La ligadura de trompas por laparoscopia es una opción para cirujanos muy cualificados y con experiencia en la técnica, aunque los índices de éxito pueden ser algo menores (25-53 %) ^{661,662}. La experiencia inicial con la ligadura de trompas asistida por robot indica que el tiempo quirúrgico es moderadamente mayor, pero la estancia hospitalaria y el tiempo de recuperación son menores en comparación con las intervenciones microquirúrgicas^{663,664}; los índices de embarazo son comparables, pero el riesgo de embarazo ectópico puede ser mayor⁶⁶⁴.

Obstrucción tubárica distal

La enfermedad oclusiva distal de las trompas tiene un amplio espectro de gravedad, que va desde la formación de pliegues de franjas adherentes hasta diversos grados de fimosis y la obstrucción completa con hidrosalpinge. En general, la HSG pone de manifiesto obstrucciones distales completas, pero no puede detectar de forma fiable ni definir con exactitud los grados más leves de enfermedad cuando las trompas todavía son permeables. La laparoscopia es el método definitivo para el diagnóstico de la enfermedad oclusiva distal de las trompas y proporciona también el medio de tratamiento. El término fimbriólisis designa la separación de las fimbrias adheridas; la fimbrioplastia describe la corrección de fimbrias con fimosis pero permeables, y la neosalpingostomía consiste en volver a abrir una trompa completamente obstruida. Previsiblemente, los resultados de la cirugía se relacionan de forma inversa con la gravedad de la enfermedad. El grado y la naturaleza de las adherencias tuboováricas asociadas, el espesor de las trompas y el estado de la estructura mucosa interna de la ampolla son variables que afectan al pronóstico^{665,666}. En las formas más leves de enfermedad tubárica distal, los índices de gestación a término tras la cirugía pueden superar el 50 %⁶⁶⁷⁻⁶⁶⁹. Los resultados logrados con la cirugía por procesos más graves son muy variables, pero las tasas de éxito son menores (10-35 %) y el riesgo de gestación ectópica es mayor (5-20 %) ^{666,670-672}. Las tasas de permeabilidad postoperatoria superan con mucho las de embarazo; es más fácil recuperar la permeabilidad que la función porque la regeneración de la mucosa es lenta y a menudo fracasa^{673,674}.

La mayoría de los embarazos se producen en los dos años siguientes al tratamiento quirúrgico de la obstrucción tubárica distal. En general, los resultados obtenidos por cirujanos con experiencia que utilizan las técnicas microquirúrgicas tradicionales o los métodos laparoscópicos han sido parecidos. En una serie de casos de 35 mujeres con obstrucción tubárica distal tratada mediante fimbrioplastia laparoscópica, seguidas como mínimo durante 2 años tras la cirugía, el índice de concepción global fue del 74 %, el índice de embarazo intrauterino fue del 51 %, el índice de recién nacidos vivos fue del 37 % y el índice de embarazo ectópico fue del 23 %⁶⁷⁵. ***En las mujeres más jóvenes con enfermedad oclusiva distal leve de las trompas, la cirugía laparoscópica puede considerarse una alternativa a la FIV, pero cuando la enfermedad es grave o no se produce gestación en el primer año de postoperatorio, la***

elección lógica es la FIV. Para las mujeres de más edad con un grado significativo de enfermedad tubárica distal, la FIV suele ser la primera opción y la mejor, porque la posibilidad de fecundación de los ciclos tras la cirugía tubárica distal es baja (1-2 %), el tiempo es limitado y la FIV es más efectiva y eficaz⁶⁷⁶.

A medida que han aumentado los índices de éxito de la FIV, las indicaciones de la cirugía reconstructora en las mujeres con oclusión distal de las trompas han disminuido aún más. No obstante, las mujeres con enfermedad distal grave todavía pueden beneficiarse de la cirugía (salpingectomía), ya que hay pruebas sustanciales que indican que las hidrosalpinges grandes pueden afectar negativamente a los resultados de la FIV. Se han propuesto varios mecanismos para explicar la observación, como la interferencia mecánica en la implantación y los efectos tóxicos en el embrión o el endometrio⁶⁷⁷⁻⁶⁷⁹. Una revisión sistemática de 2010 que incluyó cinco ensayos clínicos controlados aleatorizados en que participaron 646 mujeres observó que la probabilidad de conseguir un embarazo que progresara era dos veces mayor tras una salpingectomía laparoscópica por hidrosalpinge antes de la FIV (OR = 2,14; IC = 1,23-3,73)⁶⁸⁰. La oclusión laparoscópica de las trompas uterinas aumentaba la probabilidad de embarazo clínico en comparación con la ausencia de intervención (OR = 4,66; IC = 2,47-10,01) y ninguna de las dos intervenciones quirúrgicas fue mejor⁶⁸⁰. ***Los datos ponen de manifiesto claramente que la salpingectomía o la oclusión tubárica laparoscópica mejoran las tasas de embarazo de la FIV en las mujeres con hidrosalpinge.***

Se han propuesto otras estrategias terapéuticas, como la aspiración guiada por ecografía del líquido de la hidrosalpinge en el momento de la extracción de los ovocitos⁶⁸¹, pero su eficacia no se ha demostrado y los indicios dejan entrever que vuelve a acumularse líquido rápidamente⁶⁸².

Obstrucción tubárica proximal

Las oclusiones proximales de las trompas representan aproximadamente un tercio de todas las obstrucciones observadas con HSG, muchas de las cuales no son reales (20-40 %). ***Los esfuerzos para establecer un diagnóstico definitivo de obstrucción tubárica proximal verdadera están justificados; de lo contrario, puede que muchas mujeres se sometan innecesariamente a cirugía mayor o FIV.*** La repetición de la HSG puede reducir el número de resultados falsos negativos en las pruebas de permeabilidad tubárica; en una serie de casos que incluyó a 98 mujeres estériles con un diagnóstico de obstrucción tubárica proximal basado en la HSG, la repetición del procedimiento reveló permeabilidad tubárica bilateral en 14 pacientes (14 %), permeabilidad de una trompa en otras 12 (12 %) y obstrucción bilateral confirmada en 72 pacientes (74 %)⁶⁸³.

En muchas mujeres, por no decir en la mayoría, es necesaria la laparoscopia para realizar un diagnóstico exacto, y también ofrece la posibilidad de tratar la patología tubárica y ovárica coexistente que puede observarse hasta en el 20 % de las mujeres⁶⁸⁴⁻⁶⁸⁶. No se conoce bien la patogenia de la oclusión proximal; se supone que obedece a una infección o una inflamación crónica. Los estudios histológicos indican que el factor más frecuente es la fibrosis obstructiva de la luz, seguida de salpingitis ístmica nudosa, inflamación crónica y endometriosis intratubárica^{687,688}.

La resección y anastomosis tubárica segmentaria microquirúrgica es un tratamiento probado para la obstrucción tubárica proximal verdadera. Los cirujanos con experiencia pueden conseguir unas tasas de embarazo que oscilan entre el 50 % y el 60 %^{688,691}, pero el número de cirujanos que poseen los conocimientos y la experiencia necesarios está disminuyendo rápidamente. Los resultados varían según la causa de la obstrucción; las tasas de nueva oclusión son relativamente altas con causas distintas de la salpingitis ístmica nudosa. La canulación proximal de las trompas empleando métodos guiados por histeroscopia o radioscopia es una alternativa demostrada a la reparación microquirúrgica tradicional. En series de casos, se han observado unos índices de permeabilidad del 60 % al 80 % y unos índices de embarazo del 20 % al 60 %^{635,683,684,692-695}, con menos morbilidad y menos costes. Los sistemas de catéteres especializados que se usan requieren formación y experiencia, pero permiten una perfusión selectiva de las trompas para establecer un diagnóstico definitivo (oclusión real o no) y son un medio de tratamiento en caso necesario.

La enfermedad tubárica bipolar se caracteriza por obstrucción tanto proximal como distal. En general, los índices de éxito alcanzados con la cirugía han sido sumamente desfavorables y la FIV representa la mejor opción terapéutica^{690,696,697}.

RESUMEN

Dado que, por lo general, sólo los mejores cirujanos publican sus resultados, es muy probable que las mejores estimaciones procedentes de series quirúrgicas representen también los mejores resultados posibles. Aun así, los avances continuos en las TRA han mejorado los resultados de la FIV, y en la actualidad se aproximan o superan a los que pueden obtenerse con la cirugía reconstructora. Por tanto, los tratamientos quirúrgicos de la esterilidad por factor tubárico están por lo general en una fase de declive; la cirugía laparoscópica ha sustituido a los procedimientos abiertos sencillos y las TRA han reemplazado a otras técnicas más complicadas. La cirugía tubárica sigue

siendo una opción de tratamiento legítima para las mujeres que quieren quedarse embarazadas después de una esterilización previa, para aquellas con afectación tubárica distal leve (en especial, si son jóvenes) y para algunas con oclusión proximal. Prácticamente en todas las demás circunstancias, la FIV es la mejor opción. La salpingectomía o la oclusión tubárica proximal laparoscópica duplica las tasas de éxito de la FIV y debe recomendarse a todas las mujeres con hidrosalpinxe que están pensando en someterse a FIV.

Volver al principio

Esterilidad idiopática

La esterilidad sin causa aparente o idiopática es un diagnóstico de exclusión, después de que un estudio sistemático no haya identificado una causa. La incidencia de la esterilidad idiopática oscila entre el 10 % y el 30 % entre las poblaciones estériles, según los criterios para el diagnóstico⁶⁹⁸⁻⁷⁰⁰. **Como mínimo, el diagnóstico de esterilidad idiopática implica signos de calidad normal del semen, función ovulatoria, una cavidad uterina normal y permeabilidad tubárica bilateral.** Antes, el diagnóstico también exigía una prueba poscoital «positiva» (que excluía la esterilidad debida a factores cervicouterinos) y una datación endometrial «concordante» (que excluía insuficiencia de la fase lútea), pero ya no, porque se ha demostrado que las pruebas no son válidas. Antes, el diagnóstico también exigía una laparoscopia (que excluía adherencias pélvicas y endometriosis), pero la laparoscopia ya no se practica de manera sistemática, porque los datos sugieren que tiene un impacto muy reducido sobre los resultados globales entre las mujeres con esterilidad idiopática. En cambio, se realiza una ecografía transvaginal para detectar patología ovárica no sospechada, como endometriomas. Por consiguiente, buena parte de la esterilidad que antes se atribuía a factores cervicouterinos, insuficiencia de la fase lútea y endometriosis o adherencias leves ahora es «idiopática».

Si se descartan los resultados falsos negativos de las pruebas diagnósticas habituales, que se producen pero son infrecuentes, existen dos explicaciones posibles para la esterilidad idiopática: 1) realmente no hay ninguna anomalía y la fecundidad natural de la pareja se encuentra en el límite inferior extremo de la normalidad, posiblemente debido a la edad o al envejecimiento reproductor avanzado de la mujer, y 2) existe una causa específica, pero nadie puede identificarla con las pruebas diagnósticas existentes.

Sin duda, buena parte de la esterilidad idiopática está relacionada con el descenso natural de la fecundidad que se produce al aumentar la edad. La esterilidad idiopática es más frecuente en las mujeres mayores de 35 años; en un estudio en que participaron más de 7 000 mujeres estériles, las mayores de 35 años tenían casi el doble de probabilidades de sufrir esterilidad idiopática (OR = 1,8; IC = 1,4-2,7)³⁵⁰. **Lógicamente, las causas ocultas más probables de esterilidad están relacionadas con anomalías en los gametos o la implantación, para lo cual no existe ninguna prueba diagnóstica válida.** Las anomalías genéticas o funcionales en las proteínas de la zona pelúcida podrían interferir en la penetración de los espermatozoides y provocar el fracaso de la fecundación⁷⁰¹. Las anomalías en el centrosoma podrían interferir en la formación y la función normales del huso, lo que impediría la fecundación o se traduciría en una detención precoz del desarrollo embrionario⁷⁰². Aunque el fracaso de la fecundación se produce en menos del 5 % de los ciclos de FIV y no siempre se repite en ciclos posteriores^{703,704}, un descenso notable de la eficiencia de la fecundación podría traducirse fácilmente en esterilidad idiopática. Se ha observado una mayor incidencia de fracaso de la fecundación en varios estudios de resultados de la FIV, pero no en todos, en parejas con esterilidad idiopática⁷⁰⁵⁻⁷⁰⁸. Los datos de que hasta el 75 % de los embarazos en el ser humano fracasan poco después de la concepción implican embriopatía y fracaso de la implantación precoces como causas probables de esterilidad idiopática^{39,709,710}. Aunque la aneuploidía es frecuente en los embriones humanos en estadios iniciales^{711,712}, un defecto genético no aleatorio recurrente en el embrión o trofocotodermo podría provocar una pérdida precoz del embarazo. Las anomalías genéticas intrínsecas de la función y la receptividad endometriales podrían interferir en la aposición, la adhesión, la fijación o la invasión del embrión, y provocar el fracaso de la implantación⁷¹³⁻⁷¹⁵.

Es importante hacer hincapié en que todas las posibles causas de esterilidad idiopática podrían coexistir con causas conocidas de esterilidad, lo que ayudaría a explicar por qué muchas parejas con factores de esterilidad identificados ováricos, relacionados con el varón, uterinos o tubáricos no consiguen un embarazo satisfactorio pese a recibir tratamientos de eficacia probada⁷¹⁶.

Es probable que la esterilidad idiopática represente el extremo inferior de la distribución normal de la eficiencia reproductora o bien anomalías de la función de los espermatozoides o del ovocito, la fecundación, la implantación o el desarrollo embrionario que no pueden detectarse de un modo fiable con los métodos habituales de evaluación. Aunque puede preverse que muchas parejas con esterilidad idiopática conciban sin tratamiento, su fecundidad por ciclo ya de por sí baja y en constante descenso justifica sobradamente el ofrecimiento de tratamiento a las parejas lo suficientemente preocupadas como para buscar una evaluación de la esterilidad. El objetivo terapéutico es aumentar la posibilidad de fecundación mensual a un nivel que se aproxime más al observado en las parejas con fecundidad normal.

El pronóstico de las parejas con esterilidad idiopática no tratadas es parecido al de las parejas con factores de esterilidad leves, como la oligospermia o la endometriosis leves; la edad de la mujer y la duración de la esterilidad son las principales variables que afectan a los índices de embarazo^{353,717,718}. ***En estudios que han evaluado tratamientos contra la esterilidad idiopática, las pacientes no tratadas tienen una posibilidad de fecundación por ciclo que suele oscilar entre el 2 % y el 4 %⁷¹⁹, o aproximadamente un 80-90 % menor que en las parejas con fecundidad normal (20-25 %). La probabilidad de embarazo independiente de tratamiento disminuye de forma progresiva con la edad de la mujer y con la duración de la esterilidad^{353,720}.*** Después de 3 años de esterilidad, las probabilidades de gestación sin tratamiento disminuyen hasta el 40 % aproximadamente y, tras 5 años, al 20 %, del valor que existía cuando se iniciaron los esfuerzos por concebir³⁴³. Sólo aproximadamente el 14 % de las parejas con esterilidad idiopática tratadas con conducta expectante durante un período de hasta 7 años consiguen un embarazo que se traduce en un recién nacido vivo al cabo de 1 año; el pronóstico es mejor cuando la mujer es menor de 30 años^{335,718}.

Es importante comprender el efecto de la duración de la esterilidad. Puesto que los índices de embarazo espontáneo son más altos entre las parejas con una duración relativamente corta de la esterilidad, y los índices de éxito alcanzados con todos los tipos de tratamiento contra la esterilidad idiopática, aparte de la FIV, son similares, puede parecer que los tratamientos son más eficaces en las parejas con una esterilidad de mayor duración que tienen una menor probabilidad de concebir sin tratamiento.

Por definición, se desconoce la causa de la esterilidad idiopática. Por lo tanto, todos los tratamientos contra la esterilidad idiopática son empíricos. Aunque los métodos difieren, la estrategia básica es la misma para todos: reunir más ovocitos y espermatozoides de lo habitual en el lugar y el momento adecuados. A este efecto, los tratamientos más frecuentes son la IIU, la estimulación ovárica con clomifeno o gonadotropinas e IIU, y la FIV. Es importante comprender que ninguno de los tratamientos actuales contra la esterilidad idiopática va dirigido a las causas más probables, que implican acontecimientos que tienen lugar durante o después de la fecundación. No puede esperarse que los tratamientos empíricos para trastornos idiopáticos alcancen unos resultados espectaculares. En los estudios pequeños, los efectos moderados pueden ser difíciles de demostrar y los grandes efectos pueden producirse por casualidad.

Inseminación intrauterina

Aunque varios estudios han investigado la eficacia de la IIU como tratamiento contra la esterilidad idiopática en ciclos naturales^{449,467,719,721,722}, un metaanálisis de 2006 concluyó que ninguno de estos estudios proporcionaba datos fiables debido a problemas de diseño, como estudios clínicos cruzados que no incluyen datos de la primera fase del estudio o poblaciones que no se limitan a parejas con esterilidad idiopática⁷²³. Los dos estudios más informativos se publicaron más recientemente, y sólo incluyeron parejas con esterilidad idiopática o una prueba poscoital anómala, con conducta expectante como tratamiento de referencia^{724,725}. En el primer estudio clínico (media de edad 32 años, duración media de la esterilidad 2,5 años), se observaron 43 recién nacidos vivos entre 191 parejas tratadas con IIU (23 %) durante 6 meses, en comparación con 32 en 193 parejas (17 %) tratadas con conducta expectante⁷²⁴. Aunque la diferencia en el efecto (6 % durante 6 meses) no fue significativa (OR = 1,46; IC = 0,88-2,43), un mayor número de mujeres asignadas aleatoriamente al tratamiento con IIU consideró su tratamiento aceptable. En el segundo estudio clínico (media de edad 30 años, duración promedio de la esterilidad 1,7 años), se observaron 11 embarazos en curso entre 51 parejas tratadas con IIU (22 %), en comparación con 9 en 48 parejas (19 %) tratadas con conducta expectante⁷²⁵. ***Los mejores datos disponibles sugieren que el tratamiento con IIU en ciclos naturales no tiene unos efectos clínicamente importantes.***

Citrato de clomifeno e inseminación intrauterina

Numerosos estudios han investigado la eficacia del tratamiento con clomifeno sin IIU como tratamiento contra la esterilidad idiopática⁷²⁶⁻⁷²⁹. No obstante, tan sólo dos estudios clínicos son realmente informativos, pues sólo incluyeron pacientes con esterilidad idiopática y utilizaron un placebo o la conducta expectante como tratamiento de referencia^{724,730}. En un estudio (media de edad 30 años, duración media de la esterilidad 4,3 años), se observaron 10 embarazos entre 76 parejas (13 %) que recibieron tratamiento con clomifeno durante 290 ciclos (3 %/ciclo), en comparación con 4 en 72 parejas (6 %) que recibieron un placebo durante 274 ciclos (1 %/ciclo)⁷³⁰. En el otro estudio (media de edad 32 años, duración media de la esterilidad 2,5 años) se observaron 26 embarazos entre 192 parejas que recibieron clomifeno (14 %), en comparación con 32 en 193 parejas (17 %) tratadas con conducta expectante⁷²⁴. Las diferencias entre los índices de embarazo en los grupos de tratamiento y de referencia (por pareja o por ciclo) no fueron significativas en ninguno de los estudios clínicos. ***Aunque el clomifeno se utiliza habitualmente como tratamiento contra la esterilidad idiopática, los mejores indicios disponibles dejan entrever que no tiene ningún efecto beneficioso significativo.***

El tratamiento combinado con clomifeno e IIU suele recomendarse para las parejas con esterilidad idiopática, pero los indicios de su eficacia son bastante escasos. En una revisión de ocho estudios que implicaron 932 ciclos de tratamiento, la fecundidad por ciclo

calculada fue del 5,6 % con clomifeno y del 8,3 % con clomifeno e IIU⁷¹⁹. El único estudio clínico (media de edad 33 años, duración promedio de la esterilidad 3,5 años) que incluyó un grupo de referencia no tratado (acto sexual programado) incluyó a pacientes con esterilidad idiopática o endometriosis tratada⁷³¹. Si se limita el análisis a los ciclos observados antes del cruce de grupo, se observaron ocho embarazos en 23 parejas (35 %) que recibieron clomifeno e IIU durante 73 ciclos de tratamiento (11 %/ciclo), en comparación con cuatro en 28 parejas (14 %) durante 103 ciclos (4 %/ciclo). La diferencia absoluta del 7,1 % (IC = 1-15,2) en la posibilidad de fecundación por ciclo no fue significativa, y aunque lo hubiera sido, el efecto del tratamiento fue bastante moderado; el número calculado de pacientes que es necesario tratar fue de 15, lo que implica que podría preverse un embarazo adicional por cada 15 ciclos de tratamiento.

Los resultados de otros tres estudios clínicos con grupos cruzados que incluyeron grupos de referencia que recibieron un tratamiento activo (en lugar de un placebo o de ningún tratamiento) son difíciles de interpretar con confianza, porque no se facilitaron datos sobre la primera fase del estudio⁷³²⁻⁷³⁴. Un cuarto ensayo clínico de tratamiento (el estudio Fast Track and Standard Treatment, «FASTT») comparó los resultados de dos grupos, uno asignado aleatoriamente para recibir tres ciclos de tratamiento con clomifeno e IIU, seguidos de hasta seis ciclos de FIV, y el otro asignado para recibir tres ciclos de clomifeno e IIU, seguidos de tres ciclos de tratamiento con gonadotropinas e IIU, seguidos por hasta seis ciclos de FIV⁷³⁵. En concreto, se observaron 55 embarazos entre 233 parejas durante 646 ciclos de tratamiento (8,5 %/ciclo) en el primer grupo y 68 en 242 parejas durante 648 ciclos de tratamiento (10,5 %/ciclo) en el segundo; en conjunto, se observaron 123 embarazos en 475 parejas (26 %) durante 1 294 ciclos (9,5 %/ciclo). La tasa global de embarazo es mejor que la posibilidad de fecundación por ciclo prevista (2-4 %) entre parejas con esterilidad idiopática, lo que avala el uso del clomifeno y la IIU en el tratamiento de la esterilidad idiopática. En dos amplios estudios retrospectivos que implicaron un total de más de 8 000 ciclos de tratamiento con clomifeno e IIU, la posibilidad de fecundación por ciclo osciló entre el 5 % y el 10 % por cada ciclo después de 4 a 6 ciclos en las mujeres de 40 años o menos, y fue inferior al 5 % en las mujeres mayores de 40 años^{736,737}.

En resumen, los indicios de la eficacia del tratamiento combinado con clomifeno e IIU no son convincentes. No obstante, teniendo en cuenta que el coste y la complejidad son relativamente moderados (en comparación con las otras opciones, que se exponen a continuación), parece que el tratamiento con clomifeno e IIU está justificado, porque la posibilidad de fecundación por ciclo que se ha observado en amplios estudios prospectivos y retrospectivos es significativamente mayor de lo que puede preverse en las parejas con esterilidad idiopática que no reciben tratamiento.

Gonadotropinas e inseminación intrauterina

El tratamiento con gonadotropinas sin IIU contra la esterilidad idiopática tan sólo se ha estudiado en algunos estudios clínicos. En el de mayor tamaño, los índices de embarazo como resultado del tratamiento con gonadotropinas e inseminación intrauterina fueron más altos que los obtenidos sólo con inseminación, pero la diferencia fue pequeña (3,6 %)⁷³⁸. ***Aunque el tratamiento solamente con gonadotropinas puede aumentar la posibilidad de fecundación por ciclo, en comparación con la ausencia de tratamiento, el efecto es bastante moderado y no es mejor del que puede obtenerse mediante tratamiento con clomifeno e IIU.***

Es más frecuente que las gonadotropinas se asocien a la IIU para tratar la esterilidad idiopática. De cuatro estudios clínicos que compararon las gonadotropinas y la IIU con la ausencia de tratamiento, dos eran estudios con grupos cruzados que no facilitaron resultados para la primera fase de tratamiento⁷³⁹. En un estudio clínico estadounidense (media de edad de 32 años, duración promedio de la esterilidad de 3,6 años), se observaron 77 embarazos entre 231 parejas (33 %) que recibieron tratamiento con gonadotropinas e IIU durante 618 ciclos (12 %/ciclo), en comparación con 23 embarazos en 233 parejas (10 %) que recibieron inseminación intrauterina durante 706 ciclos (3 %/ciclo); los índices de embarazo por pareja fueron del 18 %, para el tratamiento con inseminación solamente, y del 19 %, para el tratamiento con gonadotropinas e IIU⁷³⁸. Un ensayo holandés (media de edad de 33 años, duración promedio de la esterilidad de 2 años) observó 29 embarazos entre 127 parejas (23 %) tratadas con gonadotropinas e IIU durante 676 ciclos (4 %/ciclo), en comparación con 34 en 126 parejas (27 %) tratadas con conducta expectante durante 737 ciclos (5 %/ciclo)⁷⁴⁰.

Los resultados discordantes de ambos estudios clínicos vuelven a hacer hincapié en la influencia de la duración de la esterilidad sobre los resultados obtenidos con el tratamiento para la esterilidad idiopática. En el estudio clínico estadounidense, en el que participaron parejas con una esterilidad de una media de 3,6 años de duración, la posibilidad de fecundación en las parejas tratadas con gonadotropinas e IIU (12 %/ciclo) fue un 9 % mayor que en las parejas que recibieron inseminación intrauterina (3 %/ciclo), y sólo el 10 % de las parejas de este último grupo concibió. En el estudio holandés, en el que participaron parejas con una esterilidad de una media de 2 años de duración y un mejor pronóstico para la consecución del embarazo sin tratamiento⁷¹⁸, la posibilidad de fecundación de las parejas que recibieron gonadotropinas e IIU (4 %/ciclo) no fue mejor que en las parejas tratadas con conducta expectante (5 %/ciclo), y el 27 % de las parejas que no recibieron tratamiento concibió. En conjunto, los resultados de ambos estudios indican que el tratamiento con gonadotropinas e IIU tiene pocos beneficios cuando el pronóstico es razonablemente bueno y tiene unos beneficios moderados cuando el pronóstico es malo (un embarazo adicional por cada 11 ciclos de tratamiento).

Los resultados del tratamiento con gonadotropinas e IUI contra la esterilidad idiopática plantean dos cuestiones clínicamente relevantes. La primera es qué beneficios podría tener el tratamiento con gonadotropinas e IUI en las parejas que primero fueron tratadas con clomifeno e IUI y no lograron concebir. Los únicos datos que abordan esta cuestión directamente proceden del ensayo »FASTT«, descrito anteriormente, en el que se observaron 50 embarazos entre 169 parejas (30 %) tratadas con gonadotropinas e IUI durante 439 ciclos (11 %/ciclo) después de no lograr concebir durante 3 ciclos de tratamiento con clomifeno e IUI⁷³⁵. Aunque la posibilidad de fecundación por ciclo (11 %/ciclo) fue ligeramente más alta de la que se obtuvo con clomifeno e IUI en la misma población (9,5 %/ciclo), la diferencia no es clínicamente importante, sobre todo si se tienen en cuenta los mayores costes, complejidad y riesgos asociados al uso de gonadotropinas. En concordancia con esta opinión, una revisión sistemática de 2002 de los estudios clínicos que compararon los resultados del tratamiento con clomifeno/IUI y gonadotropinas/IUI concluyó que no hay indicios suficientes que sugieran que un tratamiento es mejor que otro⁷⁴¹. La segunda cuestión es si el éxito con clomifeno e IUI depende del desarrollo de múltiples folículos, aunque no existen datos fiables que aborden esta cuestión directamente.

Varios estudios han investigado la eficacia de distintos tratamientos adyuvantes en parejas que han recibido tratamiento con gonadotropinas e IUI contra la esterilidad idiopática. Los indicios disponibles dejan entrever que, mientras que el tratamiento previo con un agonista de la GnRH no mejora los resultados⁷⁴², la adición de un antagonista de la GnRH a la pauta terapéutica puede mejorarlos (OR = 1,6; IC = 1,1-2,3)⁷⁴³.

En resumen, el tratamiento con gonadotropinas e IUI tiene una eficacia moderada en las parejas con esterilidad idiopática de larga duración (> 3 años). Es razonable plantearse el uso del tratamiento con gonadotropinas e IUI en las parejas que no logran concebir durante el tratamiento con clomifeno e IUI y cuando el tratamiento con clomifeno no logra estimular el desarrollo de múltiples folículos, especialmente cuando la FIV no es una opción viable.

Técnicas de reproducción asistida

Las observaciones de ciclos con TRA permiten comprender a menudo las posibles causas de esterilidad inexplicada de una pareja, ya que los procedimientos implicados abordan o eliminan muchas de las variables conocidas. Espermatozoides y ovocitos se combinarán de forma eficaz. La fecundación y el principio del desarrollo embrionario pueden observarse directamente, y la transferencia embrionaria garantiza que el embrión llegará a la cavidad endometrial. Aunque la composición cromosómica del embrión y la receptividad endometrial puedan parecer los únicos factores restantes, la lista de factores desconocidos es en realidad mucho mayor.

Aunque se han publicado centenares de estudios de resultados de las TRA, la gran mayoría consiste en comparaciones entre dos protocolos de tratamiento distintos; pocos estudios han comparado las TRA con la ausencia de tratamiento o con un tratamiento distinto, como las gonadotropinas y la IUI,^{744,745} y ninguno se ha limitado a parejas con esterilidad idiopática. Si se excluyen los estudios clínicos que han comparado la FIV con la transferencia intratubárica de gametos (TITG)⁷⁴⁶, que ya no son pertinentes, y uno que ha comparado la FIV inmediata con la FIV después de varios tratamientos distintos, sólo queda un único estudio clínico multicéntrico, en el que 139 parejas fueron asignadas aleatoriamente para recibir FIV inmediata (antes de 6 semanas) o seguir una conducta expectante durante 3 meses⁷⁴⁷. En ese estudio clínico, la media de la edad de las pacientes era de 33 años y la duración media de la esterilidad era de 4,8 años. Entre las 51 parejas con esterilidad idiopática (37 %), se observaron embarazos clínicos en 12/24 (50 %) parejas que recibieron FIV inmediata y en 3/27 (11 %) parejas que recibieron conducta expectante, lo que generó una gran diferencia del 39 % por pareja o el 46 % por ciclo⁷⁴⁷. En el resumen nacional estadounidense de 2007 sobre los resultados de las TRA, el índice global de recién nacidos vivos por ciclo en parejas con esterilidad idiopática (todas las edades) fue de 31,8 %³⁴. Los datos procedentes de tres estudios clínicos pertinentes sugieren que la inyección intracitoplásmica de espermatozoides (ICE) no mejora significativamente los resultados de la FIV, en comparación con la fecundación tradicional, aunque los estudios no se limitaron a parejas con esterilidad idiopática⁷⁴⁸⁻⁷⁵⁰.

En resumen, no hay duda de que la FIV es el tratamiento más eficaz para las parejas con esterilidad idiopática, independientemente de si es el primer o el último tratamiento.

<i>Tratamiento</i>	<i>Posibilidad de fecundación aproximada de los ciclos (%)</i>
Sin tratamiento	2-4
iiU	2-4

Clomifeno	2-4
Gonadotropinas	5-7
Clomifeno e IIU	5-10
Gonadotropina e IIU	7-10
FIV	25-45

RESUMEN

En general, los efectos de los tratamientos contra la esterilidad idiopática, aparte de la FIV, son relativamente pequeños. En muchos casos, el tratamiento puede que tan sólo acelere el embarazo en las parejas que al final se quedarían embarazadas ellas solas, si se les diera tiempo. El asesoramiento cuidadoso es imprescindible y debe tener en cuenta la edad de los miembros de la pareja, la duración de la esterilidad y el desenlace de cualquier embarazo previo; antes de recomendar el tratamiento, también es prudente realizar una prueba de la reserva ovárica¹⁴¹. Hay que informar detalladamente a las parejas que optan por someterse a tratamiento sobre los costes, los riesgos, los pronósticos y los desafíos logísticos relativos asociados a los distintos tratamientos, para que puedan escoger el que mejor satisfaga sus necesidades y preferencias. Los miembros de la pareja pueden tener diferentes niveles de preocupación respecto a su esterilidad y tolerancia del riesgo y la incertidumbre⁷⁵¹. Los datos médicos y una toma de decisiones compartida determinan conjuntamente la elección del tratamiento⁷⁵².

Volver al principio

Adopción

Con una evaluación y un tratamiento apropiados, la mayoría de las parejas evaluadas por esterilidad lograrán un embarazo. Para las que no respondan a los tratamientos específicos más sencillos, las TRA y la adopción son opciones realistas. Las parejas que consideran la adopción disponen de muchas opciones, como adopciones a través de servicios sociales, privadas e internacionales. En algunos estados de Estados Unidos, la adopción privada no es legal, pero en los lugares donde sí lo es constituye una alternativa eficaz y más rápida a la adopción a través de los servicios sociales. En la mayoría de los casos, la madre biológica tiene la oportunidad de conocer a los padres adoptivos y puede reconsiderar su decisión y reclamar a su hijo durante un tiempo hasta que se concrete la adopción. Quienes prefieran mantener el anonimato o deseen evitar estas desilusiones demoledoras elegirán otra opción. Debe derivarse a las parejas interesadas en adoptar a los expertos que conocen las leyes de adopción y las distintas opciones disponibles.

Todas las referencias están disponibles en: <http://www.lwwes.com/fritzandsperoff>

Volver al principio



Herramientas de imágenes

El aborto espontáneo se define como la finalización involuntaria del embarazo antes de la semana 20 de gestación (a partir de la fecha de la última menstruación) o con un peso fetal por debajo de 500 g. Los abortos posteriores a la semana 20 se consideran mortinatos o partos prematuros, y en general se producen por causas diferentes a las de los abortos ocurridos en las primeras semanas de gestación.

Tradicionalmente, el aborto recurrente o «aborto habitual» se definía como la presencia de tres o más abortos espontáneos consecutivos. La teoría popular vigente durante las décadas de 1930 y 1940 sostenía que el riesgo de aborto espontáneo aumentaba progresivamente con cada aborto sucesivo. Según los cálculos basados en esta suposición y realizados por Malpas, y posteriormente por Eastman, tres abortos consecutivos constituían un signo de predisposición al aborto que incrementaba el riesgo de sufrir un aborto espontáneo en el siguiente embarazo desde un 73 % hasta un 84 %^{1,2}. En aquella época, el «control» de los numerosos estudios que evaluaban la eficacia de los diferentes tratamientos para el aborto recurrente (hormonas, vitaminas, psicoterapia) era más teórico que real; la incidencia de aborto observada en las mujeres tratadas se comparaba con la incidencia prevista o esperada, en lugar de hacerlo con la incidencia real detectada en mujeres no tratadas o tratadas con placebo. Por desgracia, una de las consecuencias de este defecto en el diseño de los estudios fue la conclusión errónea de que tratamientos como el dietilestilbestrol (DES) eran eficaces cuando en realidad no era así. Años más tarde, los estudios clínicos basados en observaciones empíricas demostraron que el riesgo de aborto con un antecedente de tres abortos es en realidad mucho menor que el previsto (30-45 %) y varía según el número de nacidos vivos anteriores (ninguno, 40-45 %; uno o más, alrededor del 30 %)³⁻⁶.

No existe un número específico de abortos espontáneos ni unos criterios sólidos que justifiquen la evaluación de los abortos recurrentes o que definan cuál debe ser el alcance de la investigación. Las decisiones deben tomarse de forma individualizada y teniendo en cuenta la edad de la mujer, el momento en que se produjeron los abortos anteriores y las circunstancias que los rodearon, determinados elementos de los antecedentes médicos tanto personales como familiares y el grado de ansiedad de la pareja. En la actualidad, el aborto recurrente se suele definir como tres o más abortos (no necesariamente consecutivos)⁷. La mayoría también consideran la investigación clínica y el tratamiento adecuado en parejas con dos abortos espontáneos consecutivos, preferiblemente documentados por ecografía o examen histopatológico. La evaluación está especialmente indicada en cualquiera de los casos siguientes:

- Actividad cardíaca del embrión observada antes del aborto prematuro.
- Cariotipo normal de los productos de la concepción en un aborto anterior.
- Edad de la mujer superior a 35 años.
- Esterilidad.

*Número de abortos
anteriores*

*Riesgo de aborto espontáneo en el embarazo
siguiente (%)*

Mujeres que han tenido al menos un recién nacido vivo:	0	12
	1	24
	2	26
	3	32
	4	26
	6	53
Mujeres que no han tenido al menos un recién nacido vivo:	2 o más	40-45

La inmensa mayoría de los abortos prematuros se deben a anomalías cromosómicas que aparecen en el óvulo, en el espermatozoide o durante las primeras fases del desarrollo embrionario, y son acontecimientos aleatorios. Incluso los abortos repetidos pueden producirse de manera fortuita, pero como mínimo algunas parejas afectadas tienen algún factor predisponente. Entre todos los factores propuestos, las únicas causas indiscutibles de aborto recurrente son las genéticas (translocación cromosómica equilibrada en cualquiera de los miembros de la pareja, elevada frecuencia de ovocitos aneuploides relacionada con la edad materna), las anatómicas (anomalías uterinas congénitas o adquiridas) y las inmunitarias (complicaciones trombóticas del síndrome antifosfolípido). También se han visto implicadas las enfermedades autoinmunitarias, las trombofilias hereditarias (mutación del factor V de Leiden y otras), las endocrinopatías (trastornos tiroideos, diabetes, deficiencia de la fase lútea), las infecciones (micoplasma genital) y la exposición ambiental (tabaquismo, consumo excesivo de alcohol o de cafeína), pero éstas no son causas comprobadas de aborto recurrente. Incluso después de una evaluación exhaustiva, el aborto recurrente sigue siendo idiopático en bastante más de la mitad de las parejas afectadas.

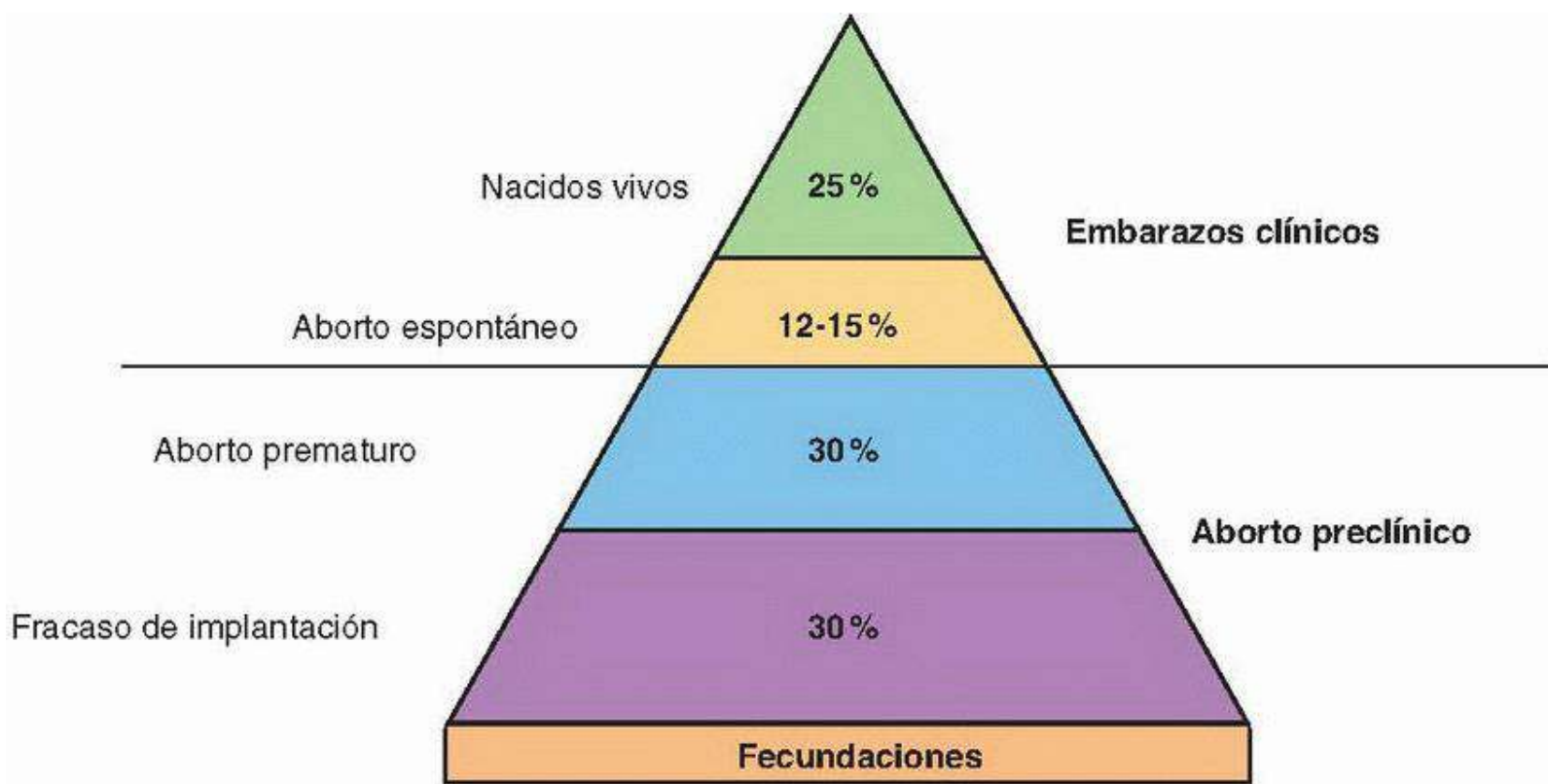
La información proporciona una perspectiva importante a todas las parejas que han sufrido un aborto recurrente; la mayoría agradece el ofrecimiento de llevar a cabo una evaluación para identificar cualquier factor predisponente. Cuando se puede definir una causa probable, el asesoramiento y el tratamiento específicos mejoran el pronóstico de éxito del embarazo. En los casos en los que no se logra encontrar una causa específica, el consuelo y el ánimo no son menos valiosos.

Epidemiología del aborto

El aborto prematuro es un acontecimiento muy frecuente, más incluso de lo que creen la mayoría de las parejas. Casi todas las concepciones con anomalías cromosómicas concluyen espontáneamente en aborto, la mayor parte antes de las 10 semanas de gestación, mientras que más del 90 % de las concepciones con cariotipo normal siguen adelante^{8,9}. Así pues, el aborto espontáneo puede considerarse como un proceso de selección natural para el control de calidad. Saber que el aborto espontáneo es frecuente, normal e inevitable en la mayoría de los casos no cura las heridas emocionales que dejan los abortos prematuros ni elimina la ansiedad que sufren las parejas afectadas cuando se plantean la posibilidad de intentar otro embarazo^{10,11}. Aun así, es muy importante y conveniente tener una perspectiva correcta del problema.

En conjunto, el 12 % al 15 % de los embarazos clínicamente identificados finaliza en un aborto espontáneo entre las 4 y las 20 semanas de gestación. Sin embargo, la frecuencia verdadera del aborto prematuro, compuesta tanto por los abortos prematuros clínicamente reconocidos como por los inadvertidos, es entre dos y cuatro veces mayor, dependiendo de la edad. Estudios meticulosos realizados en mujeres jóvenes, sanas y con ciclos menstruales normales que intentaban un embarazo han demostrado que es frecuente detectar transitoriamente gonadotropina coriónica humana (GCh) en la orina de mujeres que, por lo demás, ignoraban por completo que habían concebido y abortado¹²⁻¹⁴. No menos del 30 % y hasta el 60 % de todas las concepciones terminan en aborto en las 12 primeras semanas de la gestación, y al menos la mitad de todos estos abortos pasan desapercibidos. La cantidad de abortos que se producen incluso antes de la primera falta es considerable¹⁵. La mayoría de los abortos reconocidos se producen antes de las 8 semanas de

gestación, y son relativamente pocos los que ocurren después de las 12 semanas¹⁶.



Herramientas de imágenes

Numerosos estudios han documentado que el riesgo de aborto espontáneo varía en función de los antecedentes obstétricos^{3,16-18}. En general, las mujeres que están en su primera gestación, aquellas cuyo único embarazo anterior finalizó de forma programada y aquellas cuyo único o último embarazo concluyó de forma satisfactoria tienen un riesgo relativamente bajo de sufrir un aborto espontáneo (4-6 %). Por el contrario, las mujeres cuyo único o último embarazo se malogró tienen un riesgo más alto de sufrir un aborto en su siguiente embarazo (19-24 %)¹⁶. Salvo que haya habido un embarazo ulterior satisfactorio, incluso un aborto único aumenta el riesgo de sufrir otro aborto espontáneo en el embarazo siguiente. Analizados conjuntamente, los datos disponibles indican además que el riesgo de aborto espontáneo aumenta con el número de abortos, pero de forma muy gradual⁴⁻⁶. En conjunto, el riesgo es menor del 40 % después de cuatro abortos y no supera el 50 % incluso cuando se han producido seis o más abortos; este riesgo es ligeramente superior en las mujeres con abortos recurrentes y sin niños nacidos vivos.

Independientemente de los antecedentes obstétricos, el riesgo de sufrir un aborto espontáneo clínicamente reconocido aumenta con la edad. El riesgo es relativamente bajo antes de los 30 años (7-15 %), aumenta ligeramente en las mujeres de 30 a 34 años (8-21 %) y experimenta un incremento brusco entre los 35 y los 39 años (17-28 %) y a partir de los 40 años (34-52 %)¹⁹⁻²³. En las mujeres con antecedentes de abortos, la edad avanzada se añade al riesgo asociado a los abortos anteriores; el riesgo de aborto espontáneo en las mujeres mayores de 40 años (52 %) es más de dos veces mayor que el riesgo en las menores de 30 años (25 %). Si se tienen en cuenta tanto los abortos reconocidos como los inadvertidos, el total de embarazos malogrados en las mujeres mayores de 40 años puede alcanzar o superar el 75 %^{13,23,24}.

En resumen, entre el 12 % y el 15 % de todos los embarazos reconocidos clínicamente concluyen en un aborto espontáneo, pero la incidencia verdadera del aborto, incluyendo los abortos prematuros, es entre dos y cuatro veces más elevada (30-60 %). El riesgo de sufrir un aborto espontáneo aumenta con el número de abortos anteriores, pero rara vez supera el 40-50 %. El riesgo de aborto también aumenta con la edad de la madre, de forma moderada a partir de los 35 años y con más rapidez a partir de los 40.

Utilidad pronóstica de la ecografía transvaginal

Las exploraciones seriadas y exhaustivas realizadas durante las primeras fases del embarazo indican que el riesgo de aborto espontáneo disminuye a medida que aumenta la duración de la gestación. El riesgo de aborto desciende progresivamente una vez que se observan el

saco gestacional (12 %) y el saco vitelino (8 %) y conforme aumenta la longitud cefalocaudal del embrión (mayor de 5 mm, 7 %; entre 6 y 10 mm, 3 %; > 10 mm, menos del 1 %) ²⁵. La detección de la actividad cardíaca embrionaria (aproximadamente a las 6 semanas de gestación) es otro hito importante del desarrollo y un buen indicador pronóstico, ya que la mayoría de los embarazos destinados a fracasar lo hacen antes de esa fecha; sin embargo, su valor predictivo varía en función de los antecedentes obstétricos, el contexto clínico y la edad de la mujer. En las mujeres jóvenes asintomáticas, ya sean fecundas o estériles, la aparición puntual de actividad cardíaca embrionaria disminuye el riesgo de aborto desde la cifra global del 12-15 % hasta el 3-5 % ^{26,27}. En las mujeres con antecedentes de abortos recurrentes, el índice de abortos espontáneos después de detectar la actividad cardíaca del embrión sigue siendo entre tres y cinco veces más elevada (15-25 %) ^{28,29}. En las mujeres con amenaza de aborto, la demostración de la actividad cardíaca embrionaria es, una vez más, un buen indicador pronóstico global (15 % de abortos), pero la frecuencia de abortos posteriores es mayor cuando existen otros signos ecográficos anormales (actividad cardíaca lenta o de aparición tardía, discrepancias entre la fecha de gestación y el tamaño del embrión, hematoma subcoriónico) ³⁰⁻³³. Por último, la utilidad pronóstica de la actividad cardíaca del embrión disminuye a medida que aumenta la edad de la madre; el riesgo de aborto subsiguiente es bajo (< 5 %) en las mujeres de hasta 35 años, es dos o tres veces mayor (aproximadamente un 10 %) entre los 36 y los 39 años de edad, y se multiplica de nuevo por tres (29 %) en las mujeres de 40 años o mayores ³⁴.

Volver al principio

Factores genéticos

La mayoría de los abortos espontáneos se deben a anomalías cromosómicas del embrión o feto. En numerosos estudios en los que se llevaron a cabo cultivos celulares y cariotipos de un gran número de abortos, se observó que aproximadamente el 50 % de todos los abortos del primer trimestre, el 30 % de los ocurridos durante el segundo trimestre y el 3 % de los mortinatos presentaban anomalías cromosómicas ^{21,22,35-37}. Sin embargo, es probable que en estos estudios se infravalorara la frecuencia de las anomalías cromosómicas entre los abortos debido al sesgo de la contaminación no reconocida por células maternas, y porque el cultivo de las células euploides normales (de la madre o el aborto) tiene menos probabilidades de fracasar que el de las estirpes celulares anómalas ³⁸⁻⁴⁰. ***Los análisis realizados con técnicas modernas que no dependen de los cultivos celulares (hibridación in situ con fluorescencia, FISH; hibridación genómica comparativa, HGC) y los estudios citogenéticos detallados más recientes de abortos prematuros señalan que la incidencia verdadera de las anomalías cromosómicas en los embriones abortados prematuramente se acerca al 75 %*** ^{41,42}.

Más del 90 % de las anomalías cromosómicas observadas entre los abortos son numéricas (aneuploidía, poliploidía); el resto se reparte entre las anomalías estructurales (translocaciones, inversiones) y el mosaicismo ^{42,43}. En conjunto, las trisomías autosómicas constituyen la alteración más frecuente (normalmente afectan a los cromosomas 13-16, 21 o 22), seguidas por la monosomía X (45,X) y las poliploidías ^{21,42,44,45}. Los abortos cromosómicamente normales (euploides) son más frecuentes entre las mujeres con antecedentes de aborto recurrente, en particular en las que tienen 35 o menos años de edad ⁴⁵⁻⁴⁸. Por lo demás, la distribución de las anomalías cromosómicas observadas entre los abortos de mujeres con abortos recurrentes no difiere de la observada en la población general cuando se estratifica según la edad materna o la edad de gestación ⁴⁵. La incidencia elevada de aborto esporádico y de anomalías cromosómicas aleatorias significa que algunos de los abortos que tienen lugar en mujeres que sufren abortos recurrentes son resultado de la casualidad. La probabilidad de un aborto euploide aumenta con el número de abortos espontáneos anteriores y después de un aborto con un cariotipo normal ^{24,47}.

Anomalías cromosómicas de los progenitores

Una mayoría abrumadora de las concepciones cromosómicamente anómalas se deben a la unión de un gameto normal y otro aneuploide o a la ausencia de disyunción al principio del desarrollo embrionario. Sin embargo, en el 4 % al 8 % de las parejas que sufren abortos recurrentes, uno de los progenitores alberga una anomalía cromosómica que incrementa notablemente la probabilidad de que el embrión presente algún desequilibrio cromosómico ⁴⁹⁻⁵⁴. Las anomalías más frecuentes son las translocaciones equilibradas (recíprocas, robertsoniana); también pueden observarse mosaicos de los cromosomas sexuales, inversiones cromosómicas y otras anomalías estructurales ^{55,56}.

En una translocación recíproca equilibrada, se transfieren o se intercambian fragmentos de dos autosomas diferentes (cada uno de un par diferente). En una translocación robertsoniana equilibrada, los centrómeros de dos cromosomas acrocéntricos (números 13, 14, 15, 21, 22) se fusionan para formar un único cromosoma constituido por los brazos largos de los dos cromosomas afectados; los brazos cortos (cuyo contenido de material genético esencial es escaso o nulo) se pierden. En ambos casos, el portador de la translocación está

genéticamente equilibrado y su fenotipo es normal. Por desgracia, cuando sus ovogonios o espermatogonios sufren la meiosis para dar lugar a ovocitos o espermatozoides haploides, una gran proporción de los gametos acaban siendo genéticamente desequilibrados y anómalos, presentando una carencia o un exceso de material genético. Dependiendo de cómo se realice la segregación cromosómica durante la meiosis, los gametos podrán ser cromosómicamente normales (contienen sólo la copia normal de cada uno de los dos pares de cromosomas afectados), anómalos pero equilibrados (contienen el miembro translocado de cada uno de los dos pares de cromosomas afectados) o anómalos y desequilibrados (contienen las dos copias o ninguna de las copias de un cromosoma o segmento cromosómico afectado). Cuando estos gametos cromosómicamente desequilibrados se combinan con un gameto normal de un miembro indemne de la pareja, el embrión presentará una trisomía, una monosomía, o lo uno y lo otro, y prácticamente siempre se malogrará; en ocasiones, un embrión desequilibrado puede sobrevivir, pero en tal caso existe un riesgo elevado de que se produzcan malformaciones y retraso mental⁵⁷.

En teoría, una cuarta parte de los gametos producidos por los portadores de una translocación recíproca debieran ser normales, otro 25 % debieran ser anómalos pero equilibrados y el 50 % debieran ser anómalos y desequilibrados. El resultado es una probabilidad de embarazo normal (embrión normal o equilibrado) del 50 % y una probabilidad de embarazo anómalo (aborto o feto viable pero anómalo) del 50 %, suponiendo que la unión se produjera con un gameto cromosómicamente normal procedente de un progenitor no afectado. Del mismo modo, dadas las tres formas diferentes en las que un cromosoma con una translocación robertsoniana y los miembros normales de los pares de cromosomas afectados se pueden alinear y segregan durante la meiosis, una sexta parte de los gametos producidos por los portadores deberían ser normales, una sexta parte deberían ser anómalos pero equilibrados, y los dos tercios restantes deberían ser anómalos y desequilibrados. Así pues, la probabilidad de embarazo normal (embrión normal o equilibrado) es del 33 % y la probabilidad de embarazo anómalo (aborto o feto viable pero anómalo) es del 67 %, suponiendo de nuevo que la unión se produjera con un gameto cromosómicamente normal procedente de un progenitor indemne. Sin embargo, cuando una translocación robertsoniana afecta a los miembros de un único par de cromosomas, el portador no producirá gametos normales, ya que todos tendrán dos copias o bien ninguna copia del cromosoma afectado.

Algunas translocaciones recíprocas muestran predisposición por un patrón específico de segregación, en lugar de seguir una segregación aleatoria, lo que origina un sesgo en la distribución de los gametos normales, equilibrados o desequilibrados⁵⁸⁻⁶⁰. La probabilidad de que el embarazo prospere y el riesgo de que el feto sea viable pero cromosómicamente anómalo varían en función de los cromosomas concretos implicados y del tamaño y la localización de los segmentos translocados^{43,57}. Las anomalías de determinados cromosomas (cromosoma 21) se toleran mejor que las de otros, y el riesgo de que el embrión sea viable pero desequilibrado es mayor cuando los segmentos cromosómicos intercambiados son pequeños. Debido a su particular naturaleza, las translocaciones recíprocas suelen ser bastante exclusivas, por lo que habitualmente no hay una forma sencilla de predecir la probabilidad de un desenlace concreto de un embarazo en una pareja determinada que está afectada. En el mejor de los casos, el cariotipo del miembro afectado de la pareja permite predecir los patrones de segregación más probables para una translocación específica y calcular el riesgo de una descendencia desequilibrada. Cuando el portador de la translocación es el varón, es posible definir con mayor exactitud la distribución de los espermatozoides normales, equilibrados o desequilibrados, y el pronóstico de un embarazo con éxito⁶⁰. Cuando el portador es la mujer o se desconoce la distribución de los gametos, el mejor indicador son los antecedentes obstétricos de la propia pareja (y los de cualquier otro familiar con una afectación similar). Una excepción es la translocación recurrente específica que afecta a los cromosomas 11 y 22, t(11;22)(q23;q11), la translocación recíproca más frecuente en los seres humanos; se han detectado más de 100 familias afectadas sin parentesco entre ellas, y el rendimiento reproductor de los portadores está bien definido⁶¹⁻⁶³.

Las inversiones cromosómicas son menos frecuentes que las translocaciones y, en función de su tamaño y de su localización, pueden tener o no consecuencias en la reproducción. Las inversiones pericéntricas (aquellas en las que está implicado el centrómero) a menudo carecen de repercusiones clínicas; una inversión pericéntrica del cromosoma 9, inv(9)(p11q13), es tan frecuente (1-1,5 % de la población general) que algunos la consideran una variante normal sin importancia⁶⁴⁻⁶⁵. Sin embargo, los entrecruzamientos y recombinaciones genéticas que pueden aparecer con las inversiones paracéntricas (aquellas que no se localizan en el centrómero) dan lugar con frecuencia a un exceso de material genético que desemboca en un aborto o en un feto anómalo⁴³.

Como sería previsible, los antecedentes obstétricos más frecuentes en las parejas portadoras de una translocación van desde haber tenido tanto un niño normal como abortos prematuros (6-7 %); otros presentan sólo abortos espontáneos o combinaciones de niños con malformaciones, y mortinatos y abortos son ligeramente menos frecuentes (4-5 %)⁵². La probabilidad de identificar una translocación cromosómica equilibrada en una pareja que ha sufrido tres o más abortos no es significativamente mayor que en las que sólo han tenido dos. En algunas parejas, los antecedentes familiares (aborto recurrente, mortinatos o anomalías congénitas) indican la posibilidad de una anomalía cromosómica oculta después de tan sólo un aborto espontáneo. Las parejas que sufren abortos intercalados con embarazos normales con una buena evolución clínica deben ser evaluadas de la misma manera que las parejas con abortos consecutivos⁶⁶.

Las translocaciones cromosómicas equilibradas se pueden observar en cualquiera de los miembros de la pareja, de forma que para

descartar esta posibilidad habrá que analizar el cariotipo de ambos⁵². Cualquier translocación equilibrada que se identifique así puede haber surgido o bien haberse heredado de uno de los progenitores del portador. Si la translocación es heredada, es posible que también aparezca en alguno de los hermanos del portador, así como en su descendencia⁶⁷. En una pareja afectada, todo embarazo se convierte en candidato a la realización de pruebas de diagnóstico prenatal con independencia de la edad de la madre o de los antecedentes obstétricos⁶⁶. Por consiguiente, el consejo genético a las parejas portadoras de translocaciones con abortos recurrentes debe incluir el estudio del cariotipo de los progenitores del portador y, cuando fuese conveniente, de otros familiares que pudieran estar afectados. En el caso de los niños que pudieran ser portadores, lo mejor es posponer el estudio del cariotipo hasta que alcancen la mayoría de edad para que puedan firmar el consentimiento informado.

Es absolutamente posible, e incluso probable, que algunas parejas con abortos recurrentes alberguen una anomalía genética que aumente el riesgo de aborto espontáneo pero que no pueda detectarse mediante las técnicas citogenéticas habituales. Entre estas posibilidades, se encuentran el mosaicismo gonadal o de la estirpe germinal aislado (como la trisomía de una estirpe celular) y los defectos de genes únicos⁴³.

Envejecimiento y gametos aneuploides

El mecanismo responsable del incremento de la incidencia de abortos espontáneos que se produce con la edad, así como la realización de las pruebas de reserva ovárica para evaluar la edad reproductora y el pronóstico, se describen de forma detallada en el capítulo 27. En este capítulo se resumen brevemente los factores genéticos que contribuyen al aumento de abortos asociado al envejecimiento reproductor, y la utilidad de las pruebas de reserva ovárica en las mujeres que han sufrido abortos recurrentes.

Diversos datos de investigación indican que el envejecimiento se acompaña de inestabilidad o degradación de los mecanismos celulares que gobiernan la formación y la función de los husos meióticos, lo que aumenta la incidencia de los errores en la segregación meiótica y produce una rápida elevación del número de ovocitos aneuploides durante los últimos años fecundos⁶⁸⁻⁷⁴. Los mejores cálculos disponibles señalan que la frecuencia de los ovocitos aneuploides es relativamente baja antes de los 35 años (menos del 10 %), pero a partir de esta edad aumenta bruscamente hasta alcanzar el 30 % a los 40 años, el 50 % a los 43 y casi el 100 % después de los 45⁶⁸. Estos datos aportan una explicación lógica para el incremento global que se produce con la edad en la incidencia de los abortos espontáneos y para la elevada prevalencia de aneuploidía en los abortos de las mujeres de edad avanzada¹⁹⁻²². De hecho, la mayoría de las trisomías observadas entre los abortos se pueden atribuir a errores de la meiosis con aneuploidía de los ovocitos⁷⁵.

Algunas mujeres que sufren abortos recurrentes idiopáticos tienen una reserva ovárica baja, lo que podría explicar su deficiente rendimiento reproductor^{76,77}. La prevalencia de anomalías en las pruebas de reserva ovárica es mayor en las mujeres con abortos recurrentes de origen idiopático que en aquellas con otras causas definidas de aborto recurrente⁷⁶, y comparable a la observada en la población general de mujeres con esterilidad⁷⁷. Estos datos indican que, independientemente de su edad, las mujeres con un agotamiento avanzado de los folículos ováricos tienen mayor riesgo de sufrir un aborto espontáneo. En ellas, la curva que describe el aumento de la frecuencia de abortos espontáneos relacionado con la edad se desplaza hacia la izquierda, y el incremento brusco del riesgo de aborto espontáneo que habitualmente se produce alrededor de los 37 años ocurre a una edad más temprana¹⁹⁻²². Algunas mujeres, nacidas con una reserva de folículos ováricos inferior a la normal, sufrirán un agotamiento folicular prematuro y están predestinadas genéticamente a formar parte del 10 % de mujeres que presentan una menopausia prematura⁷⁸⁻⁸². Las mujeres que han sufrido un aborto trisómico alcanzan la menopausia a una edad promedio más baja⁸³. Otras ven agotada su reserva folicular a causa de una enfermedad que destruye el tejido ovárico o que obliga a su extirpación. El resultado final en cualquiera de los casos es el mismo, es decir, un desgaste acelerado de los folículos, un descenso de la fecundidad y un mayor riesgo de aborto espontáneo a una edad inferior a la normal. Las mujeres con una reserva ovárica baja comprobada tienen un índice de abortos sumamente elevado, con independencia de su edad⁸⁴.

Además de aportar una información útil para justificar los abortos recurrentes, las pruebas de la reserva ovárica permiten identificar a las mujeres jóvenes con un riesgo elevado de aneuploidía fetal en embarazos futuros que, en caso de pasar desapercibidas, no se considerarían candidatas para las pruebas de diagnóstico prenatal⁸⁵⁻⁸⁹. La incidencia del síndrome de Down es mayor en las mujeres con una concentración sérica alta de folitropina (FSH), independientemente de la edad y de si la reserva ovárica baja que pone de manifiesto la FSH alta se debe a causas naturales o es secundaria a cirugía ovárica^{85,87-89}.

La prevalencia de inactivación extrema del cromosoma X, definida como inactivación preferente (más del 90 %) de uno de los dos cromosomas X en las células femeninas, aumenta en las mujeres con abortos recurrentes⁹⁰⁻⁹⁴, aunque en dos estudios no pudo confirmarse tal observación^{95,96}. Este hecho ha llevado a formular la hipótesis de que las mutaciones ligadas al cromosoma X que son mortales para el hombre provocan una inactivación sesgada del cromosoma X en las mujeres portadoras, y predisponen al aborto de los

embriones masculinos y a un aumento de la prevalencia de niñas nacidas vivas^{92,97}. Sin embargo, la investigación de este hecho no ha confirmado el exceso previsto de abortos masculinos cromosómicamente normales⁹³. La mayor prevalencia de abortos trisómicos en las mujeres con abortos recurrentes e inactivación sesgada del cromosoma X ha llevado a plantear la hipótesis alternativa de que las mutaciones del cromosoma X o las translocaciones entre un autosoma y el cromosoma X causan una inactivación sesgada del cromosoma X y una reserva folicular menor de la normal o un agotamiento más rápido de la misma, lo que predispone a la aneuploidía de los ovocitos y al aborto recurrente^{93,98}.

Los embriones cromosómicamente anómalos destinados al fracaso también pueden tener su origen en la fecundación de un ovocito euploide normal por un espermatozoide aneuploide. En los espermatozoides de los hombres cuyas parejas tienen antecedentes de abortos recurrentes se observa un mayor predominio de anomalías morfológicas, aneuploidía cromosómica, fragmentación del ADN y alteración de pruebas de viabilidad de los espermatozoides como inflamación hipoosmótica⁹⁹⁻¹⁰⁶. La incidencia de aneuploidía de los espermatozoides aumenta con la edad del padre, aunque de una forma leve^{58,107}, y el aborto espontáneo en las mujeres jóvenes con parejas de edad avanzada es más frecuente que en aquellas cuya pareja es joven¹⁰⁸. Analizadas en conjunto, estas observaciones indican que, al igual que una reserva ovárica baja en las mujeres, la mala calidad del semen en los hombres predispone tanto a la esterilidad como al aborto prematuro, dos puntos diferentes del espectro del fracaso de la reproducción que comparten algunas causas. Sin embargo, la aneuploidía de los espermatozoides rara vez supera el 1-2 %. Comparada con la influencia de la aneuploidía del ovocito sobre el riesgo de aborto espontáneo, las anomalías cromosómicas de los espermatozoides tienen una importancia relativamente escasa como factor predisponente en el aborto recurrente.

Estudio del cariotipo del aborto

Muchos especialistas creen que el estudio del cariotipo de los productos de la concepción después de un aborto es un lujo innecesario y caro. Otros lo consideran fundamental para diferenciar entre las parejas que son candidatas a una evaluación exhaustiva y las que no lo son. Sin el cariotipo, se supone en general que el producto de la concepción en las mujeres que sufren abortos repetidos es normal, cuando realmente no es así en la mayoría de los casos. Algunos incluso aconsejan realizar el cariotipo del primer aborto o del segundo, argumentando para ello que en las mujeres que abortan embriones sin anomalías cromosómicas hay que descartar antes o después las causas tratables de aborto. Por el contrario, las mujeres que abortan un embrión cromosómicamente anómalo se evitarían una evaluación y unos tratamientos empíricos innecesarios y costosos⁹.

Por desgracia, el cariotipo de un aborto no puede aportar una información tan definitiva; este estudio es útil, pero presenta unas limitaciones y peligros que hay que valorar cuidadosamente. La mayoría de los embarazos que se malogran prematuramente dejan de ser viables tiempo antes de que aparezcan los síntomas clínicos del aborto espontáneo u otros signos de que la pérdida es inevitable; es posible que el cultivo de los productos de dichas concepciones no prospere. El cultivo de los tejidos que se eliminan espontáneamente es menos factible que el de las muestras obtenidas mediante un legrado⁴⁵.

Un cariotipo normal del producto de la concepción se podría interpretar como si la causa del aborto no fuera genética, lo cual dirigiría la atención hacia el estudio de otras posibles causas del aborto recurrente⁹. Por desgracia, un cariotipo 46,XX normal también puede deberse a una contaminación de la muestra tisular con células maternas y un crecimiento preferente de la estirpe de células maternas normales en el cultivo, sobre todo cuando no se ha tenido el cuidado de diseccionar, aislar y utilizar únicamente las vellosidades coriónicas para el cultivo celular³⁸⁻⁴⁰. Los resultados de un estudio embrioscópico y citogenético de abortos prematuros ponen en duda directamente el concepto de que un cariotipo normal descarta de manera eficaz la existencia de una causa genética para un embarazo malogrado. Aunque el 75 % de los abortos eran cromosómicamente anómalos, dos tercios del 25 % que tenía un cariotipo normal (el 17 % del total) mostraban anomalías macroscópicas tan graves como las observadas en los abortos aneuploides⁴². Estos datos indican con claridad que más del 90 % de los abortos prematuros con un embrión reconocible se deben a anomalías congénitas y que una proporción considerable de los fracasos prematuros del embarazo son producidos por grandes defectos genéticos que afectan a los procesos organizativos y morfogénicos que no se pueden detectar con las técnicas citogenéticas clásicas, ni incluso con métodos más modernos (FISH, hibridación genómica comparativa). Es casi indiscutible que los embarazos que se malogran antes de que la embriogénesis sea identificable (sacos embrionarios vacíos u «óvulos arruinados») tienen una probabilidad todavía mayor de obedecer a una anomalía cromosómica, de lo que se deduce que más del 90 % de todos los abortos prematuros tienen una causa genética.

Una trisomía, una monosomía o una poliploidía en el cariotipo de un aborto justifica ese aborto concreto, e indica que probablemente se debió al azar; en general, se considera como prueba de que el riesgo de recurrencia no es significativamente elevado^{24,48}. Aunque estos datos pueden hacer pensar que no es necesario llevar a cabo una evaluación sistemática, hay que tener en cuenta que las parejas con otras causas específicas de aborto recurrente presentan la misma probabilidad aleatoria de tener una concepción aneuploide que cualquier pareja, de modo que pasarían inadvertidas si sólo se ofreciese el estudio a aquellas parejas con un aborto cromosómicamente normal. Además, un aborto aneuploide también podría traducir la influencia de la edad materna avanzada o una disminución insospechada

de la reserva ovárica, en cuyo caso el riesgo de recurrencia en un embarazo ulterior sería claramente más elevado⁸⁴.

Obviamente, la identificación de una translocación cromosómica desequilibrada en el cariotipo de un aborto indica que uno de los progenitores puede ser un portador equilibrado de la misma translocación, sospecha que se confirma con facilidad analizando el cariotipo en ambos miembros de las parejas afectadas.

Los métodos más caros de cribado genético para detectar variantes asociadas a los abortos, FISH e hibridación genómica comparativa, que se comentan más adelante, pueden aplicarse a parejas con abortos recurrentes. Sin embargo, se trata de pruebas caras, y aunque las variantes y los polimorfismos pueden detectarse, las posibilidades de tener un hijo sano, a pesar del riesgo elevado de aborto, siguen siendo elevadas, quizá tanto como en las parejas no portadoras¹⁰⁹.

Diagnóstico genético antes de la implantación y detección de aneuploidía

El diagnóstico genético antes de la implantación describe diversas técnicas de evaluación genética que se llevan a cabo antes de la implantación de embriones obtenidos mediante fecundación *in vitro* (FIV). Este diagnóstico genético se utiliza para detectar anomalías cromosómicas numéricas (aneuploidía) y estructurales (translocaciones, inversiones), con el fin de identificar los ovocitos o los embriones que presentan trastornos hereditarios de un único gen (fibrosis quística, talasemia, hemofilia, distrofia muscular de Duchenne y otros)^{110,111} o de determinar el sexo^{112,113}. Para ello, se necesitan una o más células que pueden obtenerse en diferentes etapas del desarrollo. La composición cromosómica del ovocito se deduce a partir de la de los corpúsculos polares¹¹⁰. En la etapa de división celular precoz pueden extraerse uno o dos blastómeros. También se puede efectuar una biopsia del trofoectodermo en la etapa de blastocisto. En el supuesto más frecuente (la biopsia embrionaria en la etapa de división), se crea un pequeño agujero en la zona pelúcida mediante una solución ácida de Tyrode diluida y se aspiran una o dos células, generalmente el tercer día después de la recuperación y fecundación, cuando el embrión está en la etapa de 6-8 células¹¹³.

La FISH, hibridación *in situ* con fluorescencia, es una técnica para la detección de anomalías cromosómicas numéricas que utiliza sondas marcadas con distintos fluorocromos tintados que se unen a secuencias génicas específicas sobre cromosomas específicos. En el contexto del aborto recurrente, la FISH se utiliza para cribar los embriones obtenidos mediante FIV en busca de las aneuploidías observadas con más frecuencia en los abortos (XY, 13, 14, 15, 16, 18, 21, 22), así como para distinguir los embriones cromosómicamente normales, equilibrados y desequilibrados en las parejas portadoras de una translocación cromosómica equilibrada¹¹³⁻¹¹⁵. Como método de detección de la aneuploidía, la FISH tiene sus ventajas y sus limitaciones. Es relativamente fácil de realizar y proporciona sus resultados a tiempo para transferir los embriones genéticamente seleccionados 2 días después de la biopsia del embrión (5 días después de la recuperación y fecundación del ovocito), en la etapa de blastocisto. A pesar de que sólo permite evaluar un número limitado de cromosomas (normalmente entre 5 y 9), esta prueba puede detectar más del 80 % de todas las anomalías cromosómicas implicadas en la mayoría de las aneuploidías¹¹⁶. Las sondas se hibridan en un locus específico o en el centrómero, de modo que la FISH únicamente informa acerca de la presencia o ausencia de un segmento muy pequeño del cromosoma; las aneuploidías parciales a veces pasan desapercibidas¹¹⁷. Además, es relativamente frecuente que se produzca una fragmentación del núcleo de los blastómeros biopsiados, lo que da lugar a una pérdida de cromosomas y, en consecuencia, a un diagnóstico erróneo de aneuploidía¹¹⁸.

La hibridación genómica comparativa es una técnica relacionada en la que primero se amplifican el ADN que se ha de analizar (extraído de un único blastómero) y el ADN de referencia de un hombre normal (extraído de linfocitos). A continuación, ambos ADN se marcan con fluorocromos de colores diferentes (verde/rojo) y se hibridan simultáneamente con los cromosomas en metafase procedentes de linfocitos masculinos normales; la proporción de fluorescencia verde/roja indica la cantidad relativa de copias de cada cromosoma del ADN investigado frente al ADN de referencia¹¹⁷. La hibridación genómica comparativa permite analizar los 24 cromosomas (X, Y, 22 autosomas) y detectar anomalías no identificadas mediante la FISH^{118,119}. Esta técnica se ha utilizado para la evaluación genética de fetos abortados; el rendimiento diagnóstico mejora respecto del cariotipo convencional, que a menudo tiene problemas por fallos en los cultivos o por contaminación materna^{120,121}.

Independientemente de si se lleva a cabo la FISH o la hibridación genómica comparada, el diagnóstico genético antes de la implantación consiste habitualmente en el análisis de tan sólo uno o dos blastómeros, dando por supuesto que los blastómeros seleccionados representan con exactitud a todo el embrión. Por desgracia, numerosos estudios realizados en embriones humanos prematuros cultivados han demostrado ahora que el mosaicismo es sumamente frecuente. La frecuencia del mosaicismo embrionario aumenta con la edad de la madre y con la etapa en que se encuentra el desarrollo; aproximadamente la mitad de todos los embriones en fase de división y hasta el 90 % de los blastocistos muestran algún grado de mosaicismo cromosómico¹²²⁻¹²⁶. Los errores diagnósticos, por tanto, son inevitables y en cierta medida ineludibles, pero pueden reducirse al mínimo analizando dos o incluso tres blastómeros^{126,127}.

En general, los resultados del diagnóstico genético previo a la implantación mediante FISH e hibridación genómica comparativa señalan

que todos los cromosomas examinados son normales en sólo el 35 % al 45 % de los embriones¹²⁸⁻¹³¹. Los datos procedentes de numerosos estudios muestran que las mujeres de edad avanzada y las que presentan antecedentes de aborto recurrente producen más embriones aneuploides que las mujeres jóvenes y las que tienen antecedentes obstétricos normales¹³²⁻¹³⁶. Además, la transferencia de embriones seleccionados mediante el diagnóstico genético previo a la implantación puede mejorar las tasas de implantación y disminuir la frecuencia de aborto en las mujeres con mayor riesgo^{126-128,137,138}. La influencia final del diagnóstico genético preimplantación para el cribado de aneuploidía en el índice de partos con recién nacidos vivos en mujeres mayores y en mujeres con antecedentes de abortos recurrentes aún no está clara, aunque en un análisis de rentabilidad se concluyó que por debajo de los 40 años de edad la opción más rentable es la fecundación *in vitro* (FIV), pero que por encima de esa edad los costes son los mismos tanto para la FIV en solitario, como para la FIV con diagnóstico genético preimplantación¹³⁹. Aunque parece sensato considerar el cribado de aneuploidía mediante diagnóstico genético previo a la implantación cuando la edad materna es avanzada y en las parejas con antecedentes de aborto recurrente y otras indicaciones específicas de FIV, los resultados logrados hasta el momento con este método diagnóstico no justifican su realización en todas las parejas en las que la mujer tenga una edad avanzada o tenga antecedentes de aborto recurrente. Hasta la fecha, el diagnóstico genético preimplantación se ha ido realizando en muy pocos centros en todo el mundo, pero es probable que en un futuro próximo las técnicas mejoren y tengan una aplicación más generalizada.

En las parejas con abortos recurrentes en las que un miembro es portador de una translocación cromosómica equilibrada, la FIV con diagnóstico genético previo a la implantación y una transferencia exclusivamente de embriones normales y equilibrados puede lograr unos índices de embarazo equiparables a los observados en parejas con esterilidad no seleccionadas y una disminución considerable del riesgo de aborto espontáneo, si bien los índices de embarazo son inversamente proporcionales al porcentaje de gametos anómalos^{115,140-144}. Cuando el portador de la translocación equilibrada es el hombre, el análisis de los espermatozoides mediante FISH permite determinar la proporción de espermatozoides que presentan un desequilibrio cromosómico y predecir la probabilidad de conseguir un embarazo que prospere⁶⁰. Los datos sugieren que, cuando hay numerosos embriones de buena calidad y los espermatozoides desequilibrados constituyen menos del 65 %, las parejas portadoras de una translocación tienen una probabilidad razonable de éxito mediante la FIV más un diagnóstico genético previo a la implantación⁶⁰. La FISH de los espermatozoides podría convertirse en un instrumento útil para las parejas afectadas que sopesan la opción de la FIV con un diagnóstico genético previo a la implantación frente a la inseminación terapéutica con esperma de donante. Por desgracia, en el caso de las mujeres portadoras de una translocación equilibrada, no hay forma de obtener una información semejante; en función de las características de la translocación y de los antecedentes obstétricos, algunas mujeres portadoras de una translocación equilibrada pueden preferir invertir sus recursos en una FIV con ovocitos de donante en lugar de intentar una FIV con un diagnóstico genético preimplantación.

RESUMEN — Datos fundamentales relativos a los factores genéticos

En general, entre el 50 % y el 75 % de los abortos espontáneos se deben a anomalías cromosómicas numéricas del embrión o el feto, y se producen por casualidad; las más frecuentes son las trisomías. En alrededor del 5 % de las parejas con aborto recurrente, el cariotipo mostrará una translocación cromosómica equilibrada que aumenta notablemente el riesgo de aborto espontáneo debido a la elevada frecuencia de aneuploidía en los gametos del miembro afectado. El envejecimiento reproductor de las mujeres se asocia a un incremento del riesgo de aborto espontáneo como manifestación de la progresiva frecuencia de aneuploidía de los ovocitos. En las mujeres con aborto recurrente idiopático, las pruebas de la reserva ovárica pueden mostrar signos de envejecimiento reproductor prematuro. el estudio del cariotipo de un aborto puede definir la causa del mismo (aneuploidía), aportar pruebas de una translocación cromosómica en uno de los progenitores (cuando se observa una translocación desequilibrada) o señalar hacia una etiología no genética (cuando es normal). sin embargo, un cariotipo normal no descarta por completo que el aborto espontáneo tenga una causa genética, y un cariotipo femenino normal (46,XX) puede tener su origen en la contaminación de las muestras tisulares cultivadas con células maternas. La FIV con un diagnóstico genético preimplantación y la transferencia selectiva de embriones euploides es un tratamiento indicado para las parejas con aborto recurrente cuando uno de sus miembros es portador de una translocación cromosómica equilibrada. La FIV con diagnóstico genético previo a la implantación (con FISH) por la edad avanzada de la mujer o en las parejas con aborto recurrente inexplicado puede aumentar las tasas de implantación y disminuir el riesgo de aborto espontáneo, pero no ha incrementado los índices de nacidos vivos. Como consecuencia, no puede justificarse el coste que conlleva esta pauta en las parejas sin otras indicaciones específicas para la FIV.

Volver al principio

Factores anatómicos

Las anomalías anatómicas del útero que pueden aumentar el riesgo de aborto son las malformaciones congénitas, los leiomiomas y las adherencias intrauterinas. Todas ellas se comentan con detalle en otras secciones como factores que afectan negativamente a la fecundidad (v. caps. 4 y 27); aquí la descripción se limita a su trascendencia y tratamiento en las mujeres con antecedentes de aborto

recurrente.

Los principales métodos para la evaluación del útero son la histerosalpingografía (HSG) tradicional, la ecografía transvaginal y la ecohisterografía. La resonancia magnética (RM) y la endoscopia (histeroscopia y laparoscopia) se reservan habitualmente para definir mejor, cuando sea necesario, las anomalías identificadas o insinuadas por otros métodos más sencillos. Cada modalidad y sus limitaciones, peligros y precisión relativa se describen detalladamente en el contexto de la evaluación de la esterilidad (cap. 27). Sin embargo, su utilidad relativa para la evaluación de la esterilidad y el aborto recurrente es algo diferente. La HSG muestra algunas ventajas sobre las técnicas ecográficas para investigar los factores uterinos en las mujeres estériles porque aporta además información acerca de la permeabilidad de las trompas, algo que no proporciona la ecografía transvaginal ni la ecohisterografía. Para la evaluación del aborto recurrente, sin embargo, la ecografía transvaginal y la ecohisterografía presentan otras ventajas diferentes sobre la HSG; ambas proporcionan una imagen del contorno externo del fondo uterino y, por tanto, distinguen mejor los úteros tabicados y bicornes¹⁴⁵⁻¹⁴⁷; además, suelen ser más fáciles de realizar y mejor toleradas que la HSG. Comparada con la HSG, la ecohisterografía es más sensible y específica para detectar masas intracavitarias (miomas submucosos, pólipos endometriales) y tiene una eficacia parecida para el diagnóstico de adherencias intrauterinas¹⁴⁸⁻¹⁵³. La ecografía transvaginal tridimensional, con o sin solución salina como contraste, aporta imágenes de alta definición equiparables a las obtenidas mediante RM^{154,155}. Al igual que en las mujeres con esterilidad, las pruebas endoscópicas se reservan habitualmente para la extirpación de las masas cavitarias o de los tabiques intrauterinos identificados por métodos más sencillos.

Malformaciones congénitas del útero

Desde hace mucho tiempo, se sabe que las anomalías congénitas del útero se asocian a aborto y a complicaciones obstétricas. La prevalencia publicada de las malformaciones uterinas en las mujeres con aborto recurrente varía notablemente según los métodos y los criterios diagnósticos empleados¹⁵⁶⁻¹⁵⁸. Los mejores datos disponibles indican que la prevalencia de las anomalías importantes (excluido el útero arqueado) se aproxima al 2 % en la población general y es unas tres veces mayor (6-7 %) en las mujeres con antecedentes de aborto recurrente, lo que respalda la idea de que las malformaciones uterinas efectivamente pueden ser la causa inmediata de los abortos espontáneos en una pequeña proporción de mujeres que sufren abortos recurrentes^{156,159-162}. Los abortos con anomalías congénitas uterinas normalmente tienen lugar a finales del segundo trimestre; no obstante, la presencia de una anomalía uterina tras abortos repetidos merece considerar la posibilidad de realizar una reparación quirúrgica^{163,164}. La patogenia del fracaso del embarazo en mujeres con malformaciones congénitas del útero es dudosa, pero en general se atribuye a una disminución del volumen intrauterino o a una vascularización defectuosa¹⁶⁵.

El útero unicorno se debe a la ausencia de desarrollo de uno de los conductos de Müller. La evolución del embarazo en las mujeres con un útero unicorno suele ser adversa, y aproximadamente la mitad de todas las concepciones reconocidas se malogran¹⁶⁶. La mayoría de los úteros unicornes se asocian a un cuerno uterino no comunicante contralateral que en ocasiones posee una cavidad funcional, lo que obliga a extirparlo para disminuir el riesgo de embarazo ectópico aun cuando no sea necesario por otra causa (dolor, masa, endometriosis)¹⁶⁷. Dado que aproximadamente el 40 % de los úteros unicornes se asocian a agenesia renal homolateral, está indicado hacer una pielografía intravenosa o una ecografía renal¹⁶⁷. Ninguna intervención quirúrgica permite agrandar un útero unicorno. Se han publicado numerosos casos anecdóticos de embarazos satisfactorios después de un cerclaje cervical, pero no se ha realizado un estudio detallado sobre la eficacia de esta intervención en las mujeres con un útero unicorno. **Los datos disponibles indican que lo mejor en la mayoría de los embarazos de mujeres con un útero unicorno es mantener una actitud expectante y reservar el cerclaje cervical para aquellas que tienen antecedentes de abortos en el segundo trimestre o que presentan un acortamiento progresivo del cuello uterino**¹⁶⁶.

El útero didelfo se debe a la ausencia completa de fusión entre los dos conductos de Müller, cada uno de los cuales sigue una diferenciación normal y forma un cuello uterino y un hemiútero. El desenlace del embarazo en las mujeres con un útero didelfo suele ser ligeramente mejor que en las que presentan un útero unicorno, posiblemente porque la vascularización colateral entre los dos cuernos fusionados es mejor. No obstante, alrededor del 40 % de los embarazos de las mujeres con un útero didelfo finalizan en un aborto espontáneo¹⁶⁶. En general, la única intervención quirúrgica indicada para el útero didelfo es la extirpación del tabique longitudinal que obstruye la vagina (frecuencia del 75 %)¹⁶⁸. **La unificación quirúrgica suele ser innecesaria e inoportuna, pero en algunas mujeres con numerosos abortos espontáneos o nacimientos de fetos previables puede resultar beneficiosa. Para la intervención quirúrgica se aconseja unificar los dos fondos uterinos y dejar intactos los dos cuellos**¹⁶⁹.

Un útero bicorne se debe a una fusión incompleta de los conductos de Müller a la altura del fondo uterino, de manera que se forman dos cavidades independientes con un segmento inferior común y un único cuello uterino; externamente, el útero muestra una hendidura en la línea media, cuya profundidad varía en función de la gravedad de la anomalía de la fusión. En las series de mujeres con un útero bicorne,

los índices de aborto espontáneo y de muerte fetal en general se aproximan al 30 % y al 40 %, respectivamente¹⁶⁶. El riesgo de parto prematuro disminuye a medida que aumenta el tamaño de la cavidad común en la porción inferior del útero¹⁷⁰. ***Aunque no se han evaluado de forma sistemática los efectos beneficiosos de la reunificación quirúrgica, la cirugía suele considerarse innecesaria y se reserva para las mujeres con antecedentes claros de aborto recurrente o de nacimiento de fetos previables sin otra causa identificada***¹⁶⁶.

La técnica quirúrgica de elección es la metroplastia abdominal de Strassman, y la comparación de los resultados del embarazo antes y después de la reunificación indica que la cirugía es útil en algunas mujeres cuidadosamente seleccionadas^{171,172}. La incidencia de la incompetencia cervical asociada a las anomalías congénitas del útero es supuestamente más alta en el útero bicorne, y hay indicios de que el cerclaje cervical puede mejorar las tasas de supervivencia fetal^{173,174}.

El útero tabicado se debe a una reabsorción incompleta del tabique central que separa los dos hemiúteros que, por lo demás, se han fusionado con normalidad. La reabsorción del tabique se produce habitualmente una vez completado el desarrollo urológico; por tanto, la frecuencia de las anomalías del aparato urinario no es mayor en las mujeres con un útero tabicado. El útero tabicado es con diferencia la anomalía uterina congénita más frecuente, y constituye entre el 80 % y el 90 % de todas las malformaciones importantes, tanto en las mujeres con aborto recurrente (frecuencia del 3,5 %) como en la población general^{145,160,162,175}. También es la malformación que más se asocia a un desenlace adverso del embarazo^{145,176}. Los datos de numerosas series de pacientes indican que el índice de abortos espontáneos asociado a un útero tabicado es aproximadamente del 65 %¹⁶⁶. Los tabiques uterinos asociados al aborto recurrente no son ni más anchos ni más largos que los observados en las mujeres con antecedentes obstétricos normales. Sin embargo, el tamaño de la cavidad no afectada (limitada superiormente por el borde libre del tabique e inferiormente por el orificio interno del cuello uterino) es más pequeño en las mujeres que sufren abortos recurrentes¹⁵⁶, un dato que refuerza la hipótesis de que la implantación sobre un tabique hipovascularizado predispone al aborto¹⁷⁷⁻¹⁷⁹. Aunque los tabiques uterinos no siempre se asocian a un desenlace desfavorable del embarazo, su descubrimiento en mujeres con abortos recurrentes constituye una indicación para la corrección quirúrgica. ***La septoplastia histeroscópica es una intervención endoscópica ambulatoria relativamente breve y sencilla, con escasa morbilidad y que mejora espectacularmente el desenlace de los embarazos (80 % de partos a término, 5 % de partos prematuros y 15 % de abortos)***^{145,166}.

La septoplastia histeroscópica se puede llevar a cabo con microtijeras, con cualquiera de la amplia gama de instrumental electroquirúrgico o con láser, y sus resultados son excelentes con cualquiera de los tres métodos¹⁴⁵. Salvo algunas excepciones, basta con realizar una incisión, ya que el tabique se suele retraer y el residuo que queda es nulo o escaso. La intervención es completa cuando se pueden visualizar al mismo tiempo los dos orificios de las trompas. Es útil recordar que el útero arqueado suele considerarse una variante normal y que los tabiques residuales de tamaño inferior a 1 cm no tienen consecuencias desfavorables en el desenlace del embarazo¹⁸⁰.

Cerca del 70 % de las mujeres expuestas al DES durante la vida intrauterina tienen una malformación congénita del útero¹⁸¹. La cavidad uterina en forma de T es la malformación aislada más común; otras son la hipoplasia del útero, los anillos de constricción y los defectos irregulares del llenado intrauterino. Aunque el uso del DES durante el embarazo se prohibió en 1971 por la asociación observada con el adenocarcinoma vaginal de células claras, y la mayoría de las mujeres expuestas han pasado ya con creces la edad fecunda¹⁸², aún se encuentran en ocasiones mujeres afectadas.

Las mujeres que estuvieron expuestas al DES en el interior del útero son más propensas a un desenlace adverso del embarazo y tienen el doble de riesgo de sufrir un aborto espontáneo (aproximadamente, el 24 %) y un riesgo nueve veces mayor de presentar un embarazo ectópico¹⁸³. Las anomalías estructurales del contenido de colágeno del cuello uterino predisponen a la incompetencia cervical, y los datos de ensayos clínicos no aleatorizados señalan que el cerclaje podría estar justificado cuando hay antecedentes de abortos en el segundo trimestre o de partos prematuros^{184,185}.

Leiomioma uterino

No existen indicios suficientes de que los miomas uterinos provoquen abortos recurrentes. Los datos disponibles proceden de series de pacientes en las que se comparan los resultados obstétricos antes y después de una miomectomía^{186,187}. Todos los mecanismos propuestos para explicar la manera en que los miomas predisponen al aborto recurrente guardan relación con las consecuencias de una vascularización regional defectuosa¹⁸⁸. Numerosos estudios han investigado el efecto de los fibromas uterinos sobre la fecundidad (caps. 4 y 27), pero ninguno de ellos ha analizado específicamente el efecto de los miomas sobre el desenlace del embarazo en las mujeres *fecundas*.

Los mejores datos disponibles proceden de una serie de estudios diseñados para examinar el efecto de los miomas uterinos sobre los resultados logrados con la FIV en mujeres estériles. Estos datos indican que en el desenlace del embarazo, al igual que en los índices de implantación y de embarazo, influyen negativamente los miomas submucosos, pero no los miomas subserosos ni los intramurales menores de 5 cm a 7 cm¹⁸⁹⁻¹⁹². Por consiguiente, las recomendaciones terapéuticas para las mujeres con abortos recurrentes y miomas uterinos son las mismas que para las mujeres estériles con miomas uterinos.

En general, cuando los miomas submucosos son únicos y pequeños, los efectos beneficiosos probables de la miomectomía histeroscópica superan los escasos riesgos asociados¹⁹³⁻¹⁹⁷. En los miomas submucosos múltiples o grandes, la miomectomía histeroscópica es técnicamente mucho más difícil y entraña más riesgos, como la esterilidad secundaria a fuertes adherencias intrauterinas posquirúrgicas. Si los miomas submucosos se extienden en profundidad hacia el miometrio, las opciones terapéuticas abarcan la miomectomía histeroscópica subtotal y la miomectomía abdominal. Cuando los miomas tienen un efecto definido pero limitado sobre la cavidad uterina, la decisión de demorar o de llevar a cabo el tratamiento quirúrgico dependerá de la edad, los antecedentes obstétricos, el tamaño y la localización de los miomas y la complejidad de cualquier otro tratamiento necesario. ***Si los miomas no invaden ni deforman la cavidad uterina, la cirugía no está indicada cuando no existen otros síntomas específicos atribuibles a los miomas que justifiquen el tratamiento de los mismos.***

Adherencias intrauterinas (Síndrome de Asherman)

El aborto recurrente es una de las posibles consecuencias de las adherencias intrauterinas, aunque las manifestaciones clínicas más frecuentes de este problema son los trastornos menstruales (hipomenorrea, amenorrea, dismenorrea) y la esterilidad^{198,199}. Cualquier agresión que sea lo bastante grave como para eliminar o destruir el endometrio puede causar adherencias intrauterinas, y el útero grávido parece ser especialmente sensible a la lesión^{200,201}. Dado que el aborto se encuentra entre las indicaciones más frecuentes del legrado uterino, es posible que las adherencias intrauterinas se deban primero a esta intervención y a continuación se conviertan en una causa contribuyente al aborto recurrente.

Los mecanismos por los que las adherencias intrauterinas causan abortos recurrentes son la disminución del volumen intrauterino funcional y la fibrosis e inflamación del endometrio, que pueden predisponer a una insuficiencia placentaria¹⁷². El desenlace del embarazo de las mujeres con adherencias intrauterinas es desfavorable (el 40-80 % finaliza en un aborto espontáneo, y aproximadamente el 25 % acaba en parto prematuro) y mejora de forma considerable mediante la lisis de las adherencias (el 50-90 % finaliza en parto a término, y el 7-23 %, en un aborto espontáneo); el pronóstico se corresponde habitualmente con la gravedad de la enfermedad^{199,200,202-205}.

La histeroscopia es el método indicado para confirmar un diagnóstico de adherencias intrauterinas sugeridas por una ecohisterografía o una HSG, y constituye además el método terapéutico de elección porque es más seguro y eficaz que el legrado a ciegas. En el capítulo 27, se detalla el aspecto histeroscópico de las adherencias de diversa gravedad, las técnicas de lisis, los riesgos quirúrgicos y los tratamientos complementarios.

RESUMEN — Datos fundamentales relativos a los factores anatómicos

Las anomalías congénitas y adquiridas del útero aumentan el riesgo de aborto, y se identifican mediante ecohisterografía o HsG tradicional; en ocasiones se necesita una resonancia magnética para distinguir con exactitud entre un útero tabicado y uno bicorne. el útero tabicado es la anomalía más frecuente del conducto de müller, la que más se asocia a aborto y la que se corrige más fácilmente y con mayor éxito; la septoplastia histeroscópica está indicada en las mujeres con aborto recurrente y un útero tabicado. La metroplastia abdominal casi nunca está indicada en las mujeres con útero didelfo o con útero bicorne. El cerclaje cervical ayuda a mejorar el desenlace de los embarazos en las mujeres con un útero bicorne y en las que presentan un útero unicorno o didelfo y antecedentes de nacimiento de fetos previables o que muestran un acortamiento cervical progresivo durante las primeras etapas de la gestación. La frecuencia de anomalías del aparato urinario es más elevada en las mujeres con un útero unicorno, bicorne o didelfo, pero no en aquellas que tienen un útero tabicado. A menudo, se identifican leiomiomas uterinos en las mujeres con aborto recurrente, pero únicamente tienen importancia los miomas submucosos y los intramurales grandes que invaden claramente o desplazan la cavidad uterina. Las adherencias intrauterinas son una causa infrecuente pero clara de aborto espontáneo recurrente; el desenlace de los embarazos mejora mucho después de la lisis histeroscópica.

Volver al principio

Factores inmunitarios

Entre las causas del aborto recurrente se encuentran los mecanismos autoinmunitarios y aloinmunitarios. Las enfermedades autoinmunitarias implican la existencia de una respuesta inmunitaria dirigida contra una porción específica del hospedador; las que se han asociado a aborto recurrente son determinadas enfermedades autoinmunitarias clásicas, como el lupus eritematoso diseminado y el síndrome antifosfolípido. En los trastornos aloinmunitarios existe una respuesta inmunitaria anómala de la madre contra ciertos antígenos fetales o placentarios. Las posibilidades comprenden anticuerpos citotóxicos maternos, la ausencia de anticuerpos neutralizantes maternos, y trastornos de la función y distribución de los linfocitos citotóxicos.

Enfermedades autoinmunitarias

La relación entre el lupus eritematoso diseminado y el aborto espontáneo se conoce desde hace mucho tiempo. Según los datos de una serie de pacientes, el riesgo de aborto se aproxima al 20 %, y todo el exceso de riesgo puede atribuirse a los abortos que se producen durante el segundo y el tercer trimestre del embarazo²⁰⁶. En las mujeres con lupus eritematoso diseminado, los abortos espontáneos prematuros no son más frecuentes que en la población general, pero la incidencia de abortos tardíos (6 %) es entre dos y cuatro veces mayor²⁰⁷. Casi todas las muertes fetales que se producen en las mujeres con lupus eritematoso diseminado se asocian a la presencia de anticuerpos antifosfolípidos; estos anticuerpos constituyen el indicador más sensible de sufrimiento o muerte fetal²⁰⁸⁻²¹⁰. Otros factores que aumentan el riesgo de aborto son la enfermedad activa en el momento de la concepción, el comienzo del lupus eritematoso diseminado durante el embarazo y la nefropatía²⁰⁷. Una vigilancia estrecha y las intervenciones oportunas mejoran el desenlace del embarazo^{211,212}. El tratamiento dirigido a evitar el aborto en las mujeres con lupus sistémico y anticuerpos antifosfolípidos es similar al de las mujeres con síndrome antifosfolípido y se describe más adelante. En general, en caso de lupus eritematoso diseminado activo hay que aconsejar a las mujeres que demoren la concepción hasta lograr la remisión; en caso de insuficiencia renal moderada se debe informar de que el riesgo de aborto es más elevado, y ante una insuficiencia renal grave hay que recomendar que las mujeres eviten la concepción; incluso en los embarazos que prosperan, el riesgo de preeclampsia y de partos prematuros es mayor²⁰⁷.

El síndrome antifosfolípido es una enfermedad autoinmunitaria que tiene unas características clínicas y analíticas específicas; para su diagnóstico, debe existir al menos una de cada tipo^{213,214}. Los criterios clínicos son los episodios tromboembólicos (arteriales, venosos, capilares) y los abortos (tres o más abortos consecutivos antes de las 10 semanas de gestación, una muerte fetal después de las 10 semanas, un parto prematuro antes de las 34 semanas de gestación asociado a preeclampsia grave o insuficiencia placentaria). Existen además tres criterios analíticos para el diagnóstico. Uno de ellos es la presencia de anticoagulante lúpico demostrada por un retraso en la formación del coágulo en las pruebas de coagulación dependientes de los fosfolípidos (tiempo de tromboplastina parcial activada, tiempo de caolín, tiempo del veneno diluido de víbora de Russell) que se corrige al añadir un exceso de fosfolípidos pero no con plasma con escasas plaquetas²¹⁵. El segundo criterio es la demostración de una concentración moderada o elevada de anticuerpos anticardiolipina (IgG o IgM); en el 3 % al 5 % de las personas sanas, se detectan estos anticuerpos en una concentración baja, pero se desconoce el significado de este hallazgo²¹⁶. Más recientemente, un valor elevado de anticuerpos frente a la β 2-glicoproteína 1 también se considera suficiente para establecer el diagnóstico²¹⁷. Deben observarse resultados anómalos en las pruebas analíticas en al menos dos ocasiones separadas entre sí por lo menos por 12 semanas.

Definición por consenso internacional para el diagnóstico de síndrome antifosfolípido²¹⁸

EL DIAGNÓSTICO REQUIERE UNO DE LOS CRITERIOS CLÍNICOS Y UNO DE LOS DATOS ANALÍTICOS

Criterios clínicos:

1. Trombosis vascular.
2. Morbilidad del embarazo.
 - A. Uno o más abortos de un feto morfológicamente normal de más de 10 semanas.
 - B. Uno o más partos prematuros de un neonato sano antes de la semana 34 por preeclampsia o eclampsia o insuficiencia placentaria.
 - C. Tres o más abortos consecutivos idiopáticos en los primeros meses del embarazo.

Pruebas analíticas:

1. Presencia de anticoagulante lúpico en dos o más ocasiones separadas al menos por 12 semanas.
2. Valor de anticuerpo anticardiolipina de isotipo IgG o IgM entre medio y elevado en dos o más ocasiones separadas al menos por 12

semanas.

3. Valor en el percentil 99 del anticuerpo anti- β 2-glucoproteína 1 de isotipo IgG o IgM en dos o más ocasiones separadas al menos por 12 semanas.

Aunque el síndrome antifosfolípido tiene una prevalencia bastante baja entre todas las mujeres con abortos recurrentes (3-5 %) ²¹⁹, se trata, sin embargo, de una causa potencialmente tratable de este tipo de aborto. ***Las pruebas para la detección de un anticoagulante lúpico y de anticuerpos antifosfolípidos especificadas anteriormente son muy poco cruentas y relativamente económicas y, por lo tanto, están justificadas en la evaluación de la mayoría de las mujeres, si no todas, con abortos recurrentes*** ²⁰⁷. Se ha recomendado la realización de pruebas para detectar otros anticuerpos asociados a este síndrome (antianexina, antifosfatidilserina, antifosfatidiletanolamina, anticuerpos contra el plasminógeno y activador del plasminógeno, y otros) en la evaluación de las mujeres con abortos recurrentes, pero no se ha obtenido información adicional importante ²⁰⁷. Los análisis para otros anticuerpos antifosfolípidos distintos del anticoagulante lúpico, la anticardiolipina y la anti-p2-glucoproteína 1 no están estandarizados ni se han estudiado exhaustivamente. Además, se desconoce su trascendencia clínica y son muchas las mujeres aparentemente sanas que presentan concentraciones bajas de anticuerpos antifosfolípidos circulantes ^{207, 215, 216, 220}.

Las pruebas que señalan a los anticuerpos antifosfolípidos como un factor predisponente al aborto recurrente son en su mayoría circunstanciales y, a pesar de ello, bastante convincentes. Hay un número pequeño pero importante de mujeres con abortos recurrentes que presenta anticuerpos antifosfolípidos circulantes ²⁰⁷. Las mujeres con estos anticuerpos identificadas mediante cribado en las primeras etapas de la gestación tienen una mayor incidencia de abortos ^{221, 222}. También muestran un índice excepcionalmente elevado de abortos en los embarazos siguientes, incluso a pesar del tratamiento ²²³⁻²²⁶. Existen otros datos procedentes de los modelos animales; la inmunización pasiva con anticuerpos IgG antifosfolípidos provoca el aborto en los ratones. El síndrome antifosfolípido se asocia en ocasiones a lupus eritematoso diseminado y también se observa en mujeres sin otros signos de enfermedad autoinmunitaria ²²⁷⁻²²⁹.

A diferencia de lo observado en la mayoría de las series de mujeres con aborto recurrente, entre un tercio y tres cuartas partes de los abortos relacionados con el síndrome antifosfolípido son muertes fetales (pasadas las 10 semanas de gestación) ^{223, 230, 231}. Con frecuencia, la muerte fetal viene precedida de signos de crecimiento fetal escaso, oligohidramnios, alteraciones de la frecuencia cardíaca, y preeclampsia o eclampsia, todos los cuales podrían ser una manifestación de la hipoxemia secundaria a una insuficiencia placentaria. Las pruebas indican que los anticuerpos antifosfolípidos se dirigen contra las plaquetas (causando su adherencia) y contra el endotelio vascular (donde la alteración del metabolismo de las prostaciclina y el tromboxano produce vasoconstricción) ^{232, 233}; ambos mecanismos predisponen a la trombosis. Los anticuerpos antifosfolípidos circulantes también se han relacionado con una disminución de la anexina V, una proteína antitrombótica fijadora de fosfolípidos, sobre la superficie de los trofoblastos y de las células endoteliales ^{234, 235}. Así pues, no es sorprendente que a veces se identifique una vasculopatía de las arteriolas espirales o, en los casos graves, un infarto placentario ²³⁶. La unión de anticuerpos antifosfolípidos a las células del trofoblasto reduce la proliferación y la invasión, así como la liberación de GCh. En el tejido decidual, los anticuerpos antifosfolípidos reducen la producción de factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y de metaloproteinasas de la matriz, así como la formación de nuevos vasos sanguíneos ²³⁷.

La trombosis de la circulación placentaria es un mecanismo verosímil de aborto tardío en las mujeres con síndrome antifosfolípido, pero no explica los abortos que se producen antes de las 10 semanas de gestación, cuando se establecen las conexiones arteriales maternas con el espacio intervellositario. Recientemente, han aparecido indicios de que tanto en los abortos prematuros como en los tardíos podría intervenir otro mecanismo relacionado con las anomalías de la invasión trofoblástica precoz ²³⁸. Al principio del embarazo normal, el trofoblasto extravellositario invade los vasos deciduales, formando tapones que más tarde se disocian a medida que el trofoblasto migra a lo largo de la circulación arterial materna para convertir los vasos uteroplacentarios en un circuito de baja resistencia ²³⁹. Se ha comprobado una asociación entre las complicaciones tardías del embarazo, como la preeclampsia y el retraso del crecimiento fetal, y la invasión trofoblástica defectuosa de las arterias uteroplacentarias. Los anticuerpos antifosfolípidos de la superficie del trofoblasto o de las paredes de los vasos maternos inhiben la invasión endovascular por el trofoblasto, lo que impide la formación de los tapones que, en condiciones normales, limitan el flujo sanguíneo intervellositario y evitan que el trofoblasto sufra una lesión oxidativa o por presión al principio de la formación de la placenta. Otra posibilidad es que los anticuerpos antifosfolípidos dañen directamente el trofoblasto. En cualquier caso, la invasión trofoblástica anómala podría explicar los abortos espontáneos precoces en las mujeres con síndrome antifosfolípido y, en los casos menos graves, la aparición de complicaciones por una insuficiencia vascular uteroplacentaria más adelante en el embarazo ²³⁸. La fisiopatología se caracteriza por inflamación de la superficie de contacto maternofetal, impidiendo el desarrollo y funcionamiento normales del trofoblasto ²⁴⁰.

El tratamiento del síndrome antifosfolípido consiste en antiagregantes plaquetarios (ácido acetilsalicílico), anticoagulantes (heparina) e inmunodepresores (prednisona, inmunoglobulinas intravenosas). Aunque en la mayoría de los estudios se ha observado que la heparina

resulta más eficaz que el ácido acetilsalicílico y que el tratamiento combinado con ácido acetilsalicílico más heparina es mejor que el tratamiento con cualquiera de los dos por separado^{222, 225, 241-243}, en dos estudios se apreció que la heparina no mejoraba los resultados logrados con ácido acetilsalicílico^{244, 245}. Una pauta combinada clásica consiste en administrar ácido acetilsalicílico (75-85 mg/día) cuando se empieza a intentar la concepción, y heparina no fraccionada (5 000-10 000 UI por vía subcutánea, dos veces al día) al primer indicio de embarazo. La tasa de nacidos vivos de mujeres con síndrome antifosfolipídico que reciben un tratamiento combinado de ácido acetilsalicílico y heparina no fraccionada durante el embarazo (70-80 %) mejora con respecto a la observada en mujeres que sólo reciben ácido acetilsalicílico o que no siguen tratamiento (20-40 %)^{241, 242, 246-248}. Sin embargo, el tratamiento no elimina el elevado riesgo de complicaciones obstétricas (parto prematuro, rotura prematura de membranas, retraso del crecimiento intrauterino y muerte fetal, preeclampsia y desprendimiento prematuro de la placenta) y plantea riesgos adicionales para la madre (hemorragia digestiva, osteopenia)^{242, 246}. Los estudios clínicos aleatorizados han demostrado que, en el caso de mujeres que han sufrido dos o más abortos consecutivos *sin* indicios de síndrome antifosfolipídico (abortos recurrentes idiopáticos), el tratamiento con ácido acetilsalicílico y heparina no tiene efecto favorable alguno^{249, 250}.

La heparina de bajo peso molecular ofrece varias ventajas sobre la heparina no fraccionada. Su índice antitrombótico es superior (evita la coagulación anómala con menores efectos adversos hemorrágicos) y se asocia a una frecuencia más baja de trombocitopenia y osteopenia; la semivida relativamente más larga de la heparina de bajo peso molecular permite además la administración de dosis menos frecuentes con una vigilancia más espaciada, lo que mejora el cumplimiento terapéutico²⁵¹. Aunque la experiencia con heparina de bajo peso molecular durante el embarazo es relativamente limitada, los estudios de intervención realizados en mujeres con abortos recurrentes y síndrome antifosfolipídico u otras trombofilias adquiridas indican que es un tratamiento seguro y eficaz^{225, 252-254}. La prednisona puede tener cierta eficacia en el tratamiento de las mujeres con aborto recurrente y síndrome antifosfolipídico, pero los riesgos (diabetes, hipertensión arterial, parto prematuro) superan los efectos beneficiosos^{255, 256}. El tratamiento combinado con ácido acetilsalicílico y heparina es eficaz, y también más seguro. En las mujeres con aborto recurrente y síndrome antifosfolipídico también se han utilizado inmunoglobulinas por vía intravenosa, pero este tratamiento no se ha comparado directamente con la administración de heparina más ácido acetilsalicílico o de heparina de bajo peso molecular más ácido acetilsalicílico^{257, 258}.

Aunque se ha observado que la presencia de anticuerpos antitiroideos y antinucleares es más frecuente en las mujeres con aborto recurrente, su trascendencia es dudosa porque no predice el desenlace de los embarazos posteriores; tampoco existe un tratamiento lógico y de eficacia comprobada para poder comparar^{207, 259, 260}. El tratamiento con levotiroxina en las mujeres con anticuerpos tiroideos que se sometieron a técnicas de reproducción asistida no tuvo influencia alguna en los resultados²⁶¹. Evidentemente, si la concentración de TSH es elevada, incluso dentro de los límites del hipotiroidismo subclínico, tal como se comenta más adelante en este capítulo, el tratamiento está indicado. Las pruebas para detectar anticuerpos antinucleares y antitiroideos carecen de utilidad clínica en las mujeres eutiroideas con abortos recurrentes. No obstante, las mujeres con anticuerpos tiroideos corren un riesgo considerable de convertirse en hipotiroideas a medida que avanza el embarazo y también un mayor riesgo de sufrir tiroiditis puerperal²⁶².

Una afección autoinmunitaria poco frecuente, la enfermedad celíaca, puede relacionarse con abortos recurrentes y puede requerir pruebas de anticuerpos apropiadas en la forma asintomática²⁶³. Otra causa habitual de abortos recurrentes es la formación de anticuerpos relacionados con un grupo sanguíneo poco frecuente, tipo P. En las pacientes con esta afección tratadas con plasmaféresis, se han conseguido embarazos satisfactorios²⁶⁴.

RESUMEN — Datos fundamentales relativos a los factores autoinmunitarios

Las enfermedades autoinmunitarias como el lupus eritematoso diseminado y el síndrome antifosfolipídico son trastornos inmunitarios identificables y tratables que se asocian a aborto recurrente. Son muchos los mecanismos por los que los anticuerpos antifosfolípidos predisponen a la trombosis placentaria o impiden el desarrollo normal de la circulación uteroplacentaria hasta causar tanto abortos prematuros como tardíos. Actualmente, los análisis para el anticoagulante lúpico, anticuerpos anticardiolipina y anticuerpos anti-β₂-glucoproteína 1 son las únicas pruebas inmunológicas validadas con utilidad clínica en la evaluación de mujeres con abortos recurrentes. Todavía no ha demostrado su utilidad la realización de análisis para otros anticuerpos antifosfolípidos. se ha demostrado la eficacia del tratamiento combinado con ácido acetilsalicílico y heparina, que es el tratamiento preferido para las mujeres con abortos recurrentes asociados a un síndrome antifosfolipídico.

Enfermedades autoinmunitarias

En teoría, un embarazo normal requiere el reconocimiento y la respuesta inmunitaria de la madre a los antígenos paternos presentes en los tejidos del embrión, de modo que una anomalía en la respuesta autoinmunitaria materna puede ser un factor predisponente o causante de abortos recurrentes. Los mecanismos propuestos son la producción materna de anticuerpos citotóxicos, la incapacidad de la madre para producir anticuerpos neutralizantes que eviten la reacción de su inmunidad celular (posiblemente porque la madre y el padre son

demasiado parecidos desde el punto de vista antigénico) y la regulación anómala por las citocinas de los mecanismos inmunitarios que actúan en la interfase maternofetal.

Se ha propuesto como causa de aborto recurrente la producción de anticuerpos linfocitotóxicos contra los linfocitos paternos²⁶⁵. Sin embargo, estos anticuerpos también se encuentran en muchas mujeres con embarazos normales y son más prevalentes en las parejas fecundas que en aquellas con abortos recurrentes^{266,267}. Tales observaciones han conducido a la conclusión mayoritaria de que los anticuerpos linfocitotóxicos son un reflejo del número y la duración de los embarazos, y no influyen en el desenlace de embarazos futuros^{267,268}.

A diferencia de la teoría de los anticuerpos citotóxicos, la teoría de los anticuerpos neutralizantes maternos sostiene que la incapacidad de la madre para reconocer y responder a los antígenos fetales mediante la producción de factores neutralizantes (probablemente anticuerpos) deja al embrión expuesto a un rechazo letal mediado por la inmunidad celular²⁶⁹. La escasa respuesta de la madre a las células paternas en cultivos mixtos de linfocitos se ha considerado como una prueba de la inmunodeficiencia hipotética en las mujeres con aborto recurrente²⁷⁰. Sin embargo, los anticuerpos neutralizantes no siempre se detectan en las mujeres con embarazos normales²⁷⁰, aunque sí son frecuentes en las mujeres con aborto recurrente²⁷¹, y su presencia no permite predecir con exactitud el resultado de un embarazo ulterior²⁶⁸. De nuevo, es probable que estos efectos sean la consecuencia de embarazos anteriores y no la causa de su desenlace^{267,272}.

La gran semejanza entre los antígenos leucocíticos humanos (HLA) del complejo principal de histocompatibilidad de la madre y los del padre es un factor que podría dificultar el reconocimiento materno de los antígenos fetales procedentes del padre y la producción de anticuerpos neutralizantes supuestamente esenciales²⁶⁹. Numerosos estudios han examinado la coincidencia de los HLA en las parejas con aborto recurrente, pero con resultados muy diferentes²⁷². La mejor prueba de que la semejanza de los HLA podría predisponer al aborto recurrente procede de un estudio realizado en los huteritas, una secta religiosa sumamente endogámica donde la coincidencia de los HLA se ha asociado a un mayor riesgo de aborto. Sin embargo, en las poblaciones exogámicas en las que la homogeneidad del HLA es poco probable, la coincidencia de estos antígenos no permite predecir el desenlace, por lo que su determinación carece de utilidad clínica^{273,274}. De hecho, en un estudio posterior de los huteritas, genotipado para locus HLA (el estudio anterior fue con determinaciones serológicas) no pudo detectarse influencia alguna de los haplotipos HLA sobre el aborto²⁷⁵.

El antígeno leucocítico humano G (HLA-G) bloquea la actividad de las células citolíticas uniéndose a los receptores de las células. La secuenciación del gen *HLA-G* indicó una variedad de diferencias en mujeres con abortos recurrentes, polimorfismos que podrían explicar una menor concentración de HLA-G y de un mayor riesgo de aborto^{276,277}. Con el tiempo, este tipo de perfil genético podría determinar mecanismos moleculares específicos para el rechazo fetal.

La idea de que un embarazo satisfactorio requiere algún tipo de inhibición inmunitaria materna sigue siendo atractiva. La teoría más reciente propone una regulación anómala de las funciones inmunitarias locales en la interfase maternofetal como causa de aborto recurrente. Las investigaciones se han centrado en una población exclusiva de linfocitos granulares y grandes emparentados con los linfocitos citolíticos naturales que predominan en la decidua, así como en los patrones de secreción de las citocinas por parte de células inmunitarias maternas en respuesta a los antígenos del trofoblasto.

Los linfocitos granulares grandes presentes en la decidua al principio del embarazo parecen estar regulados tanto por las variaciones hormonales como por la invasión del trofoblasto^{278,279}. En los modelos murinos de aborto recurrente se ha detectado una gran cantidad de estos linfocitos citotóxicos naturales deciduales; el índice de abortos en las hembras de ratón aumenta cuando los linfocitos citotóxicos están activos y disminuye cuando éstos se agotan^{280,281}. En las mujeres con aborto recurrente se ha observado una gran actividad de los linfocitos citotóxicos naturales deciduales^{282,283}, y se ha relacionado el aumento del número de linfocitos citotóxicos periféricos con el fracaso ulterior del embarazo^{284,285}. Sin embargo, todavía se desconoce si las variaciones de estos linfocitos citotóxicos periféricos son un reflejo de lo que ocurre en la decidua y si los cambios observados en la decidua son el resultado o la causa del aborto^{286,287}.

Existen dos tipos básicos de respuestas inmunitarias estimuladas por antígenos en las que intervienen los linfocitos T colaboradores y que reflejan el ambiente en el que maduran y se diferencian las células; las expuestas al interferón β (INF- β) se convierten en linfocitos colaboradores T1 y las expuestas a la interleucina 4 (IL-4) se convierten en linfocitos colaboradores T2^{288,289}. La respuesta de los linfocitos colaboradores T1 se asocia a inflamación y se caracteriza por la liberación de INF- γ e IL-12, IL-2 y factor de necrosis tumoral α (TNF- α). La respuesta de los linfocitos colaboradores T2 se asocia a la producción de anticuerpos y de citocinas IL-10, IL-4, IL-5 e IL-6^{290,291}. El TNF- α puede ser secretado tanto por los linfocitos colaboradores T1 como por los T2, pero habitualmente se asocia a la respuesta de los linfocitos T1²⁹¹. Se han identificado polimorfismos de la variedad TNF- α en mujeres con abortos recurrentes^{292,293}.

Mientras que la mayoría de las mujeres con embarazos normales parecen tener un predominio de la respuesta inmunitaria de los linfocitos colaboradores T2 contra antígenos indefinidos del trofoblasto, algunas mujeres con abortos recurrentes muestran una respuesta inflamatoria de los linfocitos colaboradores T1 que puede ser nociva para el embrión que se está implantando²⁹⁴⁻²⁹⁸.

Entre el 15 % y el 20 % de las mujeres con abortos recurrentes idiopáticos presentan una respuesta inmunitaria mediada por los linfocitos colaboradores T1 contra los antígenos del trofoblasto, algo que sólo ocurre en el 3 % de las mujeres con antecedentes obstétricos normales^{294-296, 299-301}. Los linfocitos T CD4+ y CD25+ desempeñan un papel en la prevención del rechazo fetal; la proporción de estos linfocitos es menor en la decidua y en la sangre obtenidas de mujeres con abortos recurrentes^{302, 303}. Una vez más, sigue siendo dudoso y controvertido si los patrones de secreción de las citocinas por parte de los linfocitos periféricos reflejan con exactitud lo que está sucediendo en la interfase materno-fetal y si la respuesta de los linfocitos colaboradores T1 es la causa o el efecto del aborto.

En los estudios se ha evaluado la expresión de citocinas en tejido del trofoblasto, suponiendo que la expresión alterada debería ser un marcador de rechazo fetal. En realidad, la expresión de interleucinas aumenta en el tejido placentario obtenido de pacientes con abortos recurrentes³⁰⁴, pero de nuevo es difícil saber si se trata de un primer o de un segundo acontecimiento. Las investigaciones sobre polimorfismos de la citocinas en mujeres con abortos recurrentes no han dado resultados³⁰⁵⁻³⁰⁸.

La idea de que las respuestas anómalas de la inmunidad celular o humoral de la madre contra los antígenos del trofoblasto son una posible causa de aborto recurrente ha estimulado el desarrollo de dos inmunoterapias claramente diferentes para las mujeres con aborto recurrente idiopático y supuestamente debido a un mecanismo aloinmunitario: una es un tratamiento inmunoestimulador (inmunización con leucocitos paternos) y la otra es un tratamiento inmunodepresor (inmunoglobulinas intravenosas).

La inmunización con leucocitos paternos se basa en los efectos beneficiosos que tienen los leucocitos de donante o de un tercero sobre el rechazo del aloinjerto en pacientes trasplantados, y se ha demostrado que puede disminuir el número de linfocitos citotóxicos circulantes en las mujeres con aborto recurrente³⁰⁹. Numerosos estudios aleatorizados y no aleatorizados a pequeña escala y algunos metaanálisis han proporcionado resultados sumamente variables y contradictorios. En conjunto, indicaron que en el mejor de los casos hay que sopesar la probabilidad de lograr un efecto terapéutico relativamente pequeño (mejoría del 8 % al 10 % en el índice de nacidos vivos) frente a los costes y riesgos del tratamiento (reacciones en el punto de inyección, fiebre, mialgias, aloinmunización por plaquetas y eritrocitos)²⁷². ***En un amplio estudio multicéntrico, controlado y aleatorizado, no se obtuvieron pruebas de que la inmunización con leucocitos paternos fuese eficaz en el tratamiento del aborto recurrente idiopático, con independencia de la edad de la madre, del número de abortos espontáneos anteriores y de si la pareja tenía ya algún hijo nacido vivo. Se llegó a la conclusión de que la inmunización con leucocitos paternos no debe ofrecerse como tratamiento para el aborto recurrente***³¹⁰. ***En el metaanálisis más reciente y completo de los ensayos terapéuticos, se llegó a las mismas conclusiones***³¹¹.

Las inmunoglobulinas intravenosas se preparan aislando y combinando inmunoglobulinas séricas de un gran número de donantes de sangre voluntarios (hasta 150 donantes por cada vial), y en general se considera que tienen una acción inmunodepresora a través de diferentes mecanismos³¹². El tratamiento con inmunoglobulinas intravenosas es costoso, requiere numerosas infusiones intravenosas a lo largo del embarazo y conlleva ciertos riesgos, como la transmisión de infecciones (virus, priones) y la anafilaxia³¹³. ***En la actualidad, se han realizado varios estudios aleatorizados sobre la administración de inmunoglobulinas intravenosas a mujeres con aborto recurrente idiopático. En conjunto, los resultados no han demostrado que este tratamiento mejore eficazmente el desenlace del embarazo en las mujeres con aborto recurrente sin causa aparente***^{272, 311, 314}.

Una revisión Cochrane de estudios clínicos aleatorizados (12 estudios, 641 mujeres) concluyó que la inmunoterapia (incluida la inmunización con leucocitos paternos, la administración intravenosa de inmunoglobulina, los leucocitos de donante de terceros y las membranas trofoblásticas) no mejoraba el índice de partos con recién nacidos vivos comparado con el tratamiento con placebo³¹⁵.

Entre las nuevas opciones terapéuticas se incluyen el factor que inhibe el TNF y el factor estimulador de colonias de granulocitos (G-CSF). La administración de G-CSF de citocinas mejoró, en un estudio clínico a pequeña escala, el índice de partos con recién nacidos vivos en mujeres con abortos recurrentes³¹⁶.

RESUMEN — Datos fundamentales relativos a los factores aloinmunitarios

Sin duda alguna, el reconocimiento y la respuesta inmunitaria de la madre desempeñan una función importante en el embarazo normal, y los trastornos aloinmunitarios constituyen una posible causa de aborto recurrente idiopático. En la actualidad, la regulación anómala por las citocinas de los mecanismos inmunitarios que intervienen en la interfase materno-fetal es el mecanismo fisiopatológico implicado más probable. sin embargo, todos los métodos disponibles actualmente para evaluar la sospecha de una alteración aloinmunitaria, como los

análisis del HLA, el estudio de los linfocitos (cultivo mixto de linfocitos, análisis de linfocitos citolíticos naturales) y los análisis de citocinas (para diferenciar *in vitro* aquellos con una respuesta inmunitaria de los linfocitos colaboradores T1 y T2 contra los antígenos del trofoblasto) deben considerarse en fase de investigación. Tampoco se ha demostrado la eficacia de las dos principales inmunoterapias (inmunización leucocítica paterna, inmunoglobulinas intravenosas) propuestas para el tratamiento de las enfermedades supuestamente aloinmunitarias en las mujeres con aborto recurrente idiopático.

Volver al principio

Trombofilias hereditarias

El interés por las trombofilias hereditarias como posible causa de aborto recurrente surgió de forma bastante natural una vez que se comprobó que el síndrome antifosfolipídico (una trombofilia adquirida) es una causa significativa y tratable de aborto recurrente. El concepto fisiopatológico es el mismo: en algunas mujeres con aborto recurrente, los efectos trombógenos propios del embarazo exageran una predisposición inherente a la trombosis, y provocan una disminución del flujo sanguíneo uteroplacentario, trombosis placentaria y aborto. Los resultados de las investigaciones recientes respaldan esta hipótesis, pero aún quedan muchas dudas. ***Aunque existen pocas dudas de que el embarazo es una situación trombógena, la importancia de las trombofilias hereditarias como causa de aborto recurrente, las indicaciones para su evaluación y los efectos beneficiosos y los riesgos del tratamiento aún no están determinados.***

Expresado de una manera sencilla, la trombosis anatomopatológica se debe a un desequilibrio entre la coagulación y la fibrinólisis, reflejando un desequilibrio entre los factores de la coagulación, las proteínas anticoagulantes (proteína C, proteína S, antitrombina III) y los mecanismos fibrinolíticos. En el embarazo normal, se produce una hipercoagulabilidad que se caracteriza por una concentración elevada de los factores V, VII, VIII y X y del fibrinógeno, una disminución de la proteína S, una mayor resistencia a la proteína C activada, concentraciones altas de los inhibidores del activador del plasminógeno (PAI) y una mayor tendencia a la agregación plaquetaria, todo lo cual favorece la trombosis.

Factores de la coagulación:

Factores cuyo aumento favorece la coagulación:

- Fibrinógeno.
- Factores VII, VIII, X.

Factores cuya disminución favorece la coagulación:

- Antitrombina III.
- Proteína C.
- Proteína S.

Factores de la fibrinólisis:

- Factores cuyo aumento favorece la coagulación:
 - Inhibidor del activador del plasminógeno de tipo 1 (PAI-1).
- Factores cuya disminución favorece la coagulación:
 - Antiplasmina.

Existe una amplia gama de mutaciones genéticas que dan lugar a una predisposición hereditaria a la trombosis. Entre ellas, las más frecuentes son la mutación del factor V de Leiden (G → A en el nucleótido 1691)^{317, 318} y otra que afecta al gen de la protrombina (G → A en el nucleótido 20210)³¹⁹. Una tercera mutación relativamente frecuente afecta al gen de la enzima metileno-tetrahidrofolato reductasa (C → T en el nucleótido 677); los homocigotos tienen una predisposición a la hiperhomocistinemia, un factor de riesgo conocido de trombosis³²⁰. Otras trombofilias congénitas conocidas son la carencia de antitrombina III, de proteína S y de proteína C. La carencia del factor XII (implicado tanto en la coagulación como en la fibrinólisis) es otra alteración recientemente identificada como

predisponente a la trombosis y al aborto³²¹.

La proteína C es un componente fundamental de la vía de la anticoagulación que, cuando se activa, inhibe la acción de los factores V y VIII de la coagulación; la proteína S es un cofactor que facilita la actividad de la proteína C activada. La resistencia a los efectos anticoagulantes de la proteína C activada puede ser congénita o adquirida, y en cualquiera de los dos casos induce un aumento de la formación de trombina y un estado de hipercoagulabilidad. Aproximadamente el 95 % de las resistencias a la proteína C activada guardan relación con la mutación del factor V de Leiden, la cual origina una forma alterada del factor V que es resistente a la acción de la proteína C activada^{238,322}. La frecuencia de la mutación de Leiden en la población occidental varía entre el 2 % y el 10 %. El riesgo de trombosis sistémica se multiplica por 5 en los heterocigotos para la mutación y es 80 veces mayor en los homocigotos²³⁸. En algunas personas, la resistencia a la proteína C activada es adquirida en lugar de congénita.

Todos los factores de riesgo de trombosis aumentan el riesgo de complicaciones del embarazo como el aborto espontáneo, la preeclampsia, el desprendimiento prematuro de la placenta, el retraso del crecimiento intrauterino y los mortinatos. La asociación entre las trombofilias y el aborto varía según el tipo de aborto (prematuro, tardío) y de trombofilia. En un metaanálisis de 31 estudios, se observó que, aunque las trombofilias se asocian tanto a abortos prematuros como a abortos tardíos, esta asociación es más estrecha con los abortos durante el segundo y el tercer trimestre³²³. Este hecho no resulta sorprendente si se tiene en cuenta que el flujo sanguíneo intervulvosario materno no alcanza un grado de desarrollo importante hasta las 8 semanas de gestación (como muy pronto); por lo tanto, es poco probable que la trombosis relacionada con las trombofilias justifique un aborto prematuro³²⁴. La asociación entre las trombofilias y el aborto es más intensa para el factor V de Leiden, la mutación del gen de la protrombina y la carencia de proteína S que en otros defectos trombofílicos^{323, 325}.

Numerosos estudios han comparado la prevalencia de diversas trombofilias en las mujeres con aborto recurrente y en las mujeres con hijos nacidos vivos, con resultados contradictorios. En algunos se ha observado una mayor prevalencia de las trombofilias entre las mujeres con aborto recurrente, pero en otros no³²⁶⁻³³². En un estudio de 1 000 mujeres consecutivas de raza blanca y con abortos recurrentes, la frecuencia de la mutación del factor V de Leiden en las mujeres con abortos prematuros (3,3 %) y tardíos (3,9 %) fue semejante a la observada en un grupo de control formado por mujeres con hijos nacidos vivos (4 %). Sin embargo, la resistencia adquirida a la proteína C activada fue significativamente más frecuente en las mujeres con abortos prematuros (8,8 %) y tardíos (8,7 %) que en el grupo de control (3,3 %)³³³. Estos datos indican que las trombofilias adquiridas son tanto o más importantes que las hereditarias como causa de aborto recurrente.

En otro grupo de estudios, se siguió la estrategia contraria y se investigó el rendimiento reproductivo previo de mujeres portadoras de trombofilias. En general, se detectó una relación estrecha entre la trombofilia materna y el desenlace adverso del embarazo^{334,335}. En un estudio prospectivo, el índice de nacidos vivos en mujeres no tratadas con antecedentes de aborto recurrente o aborto tardío y heterocigotas para el alelo del factor V de Leiden (38 %) fue considerablemente menor que en aquellas con los mismos antecedentes obstétricos y un genotipo normal para el factor V (69 %)³²⁴. Mientras que los abortos en el primer grupo se producían tanto de forma prematura como tardía, todos los abortos observados en las mujeres sin esta trombofilia tenían lugar antes de las 12 semanas de gestación. ***Los datos disponibles indican que las trombofilias aumentan el riesgo de aborto prematuro y tardío^{336,337}. Sin embargo, también demuestran que el rendimiento reproductor en muchas mujeres portadoras de una trombofilia es completamente normal. En el momento actual, no se puede establecer qué mujeres con aborto recurrente y portadoras de una trombofilia tienen realmente mayor riesgo de aborto.***

El riesgo de sufrir una trombosis sistémica aumenta en presencia de más de una trombofilia hereditaria, y hay indicios de que esto también es cierto para el riesgo de un desenlace adverso del embarazo secundario a las trombofilias maternas^{334,335,337}. El genotipo del embrión o feto también puede influir de forma importante en el riesgo de aborto en las mujeres con trombofilias; el infarto placentario es más frecuente cuando el feto es portador del alelo de Leiden del factor V que cuando tiene un genotipo normal para el factor V³³⁸.

Las indicaciones para el cribado de las cada vez más numerosas trombofilias identificadas en las mujeres con aborto recurrente todavía no están bien establecidas. ***Actualmente, parece justificado realizar este estudio de cribado en las mujeres con aborto recurrente idiopático en las que se sospecha un aborto (después de 8 semanas de gestación o de la detección de actividad cardíaca fetal) o con antecedentes de otras complicaciones obstétricas que pudieran atribuirse a trombosis o a insuficiencia placentaria (preeclampsia, retraso del crecimiento intrauterino, desprendimiento prematuro de la placenta).*** Además del anticoagulante lúpico, los anticuerpos anticardiolipina y los anti-β₂-glucoproteína 1 para el diagnóstico del síndrome antifosfolipídico (una trombofilia adquirida), el estudio comprende la detección de la mutación del factor V de Leiden y la mutación del gen de la protrombina G20210A. Éstas son las dos causas congénitas más frecuentes de tromboembolia venosa y las dos trombofilias que más se asocian a un desenlace adverso del embarazo, aunque también hay que tener en cuenta la raza. Ambas son relativamente frecuentes en las mujeres de

ascendencia europea, pero su frecuencia es muy baja en las asiáticas, africanas e indígenas norteamericanas³³⁹. La detección de la resistencia a la proteína C activada es una prueba más general que identifica tanto las variantes hereditarias como las adquiridas de la resistencia a la proteína C activada. Los antecedentes médicos personales y familiares también justifican la detección sistemática de la mutación de la metileno-tetrahidrofolato reductasa (homocisteína sérica), y de la carencia de antitrombina III, proteína S y proteína C.

Las indicaciones para el tratamiento en las mujeres con aborto recurrente asociado a trombofilia están incluso menos definidas. En ensayos terapéuticos no controlados se ha observado una mejoría de los índices de nacidos vivos en mujeres con aborto recurrente y uno o más defectos trombofílicos después del tratamiento con heparina, sola o combinada con ácido acetilsalicílico^{253,254,340,341}. Aunque es probable que no todas estas mujeres requieran realmente tratamiento, cualquier criterio para una tromboprofilaxis dirigida o más selectiva deberá deducirse de los estudios clínicos controlados aleatorizados aún no disponibles. El tratamiento empírico sistemático con ácido acetilsalicílico en las mujeres con aborto prematuro en las que no se han realizado pruebas carece de efecto beneficioso demostrado³²⁷.

RESUMEN — Datos fundamentales relativos a las trombofilias congénitas

Las trombofilias congénitas secundarias a mutaciones genéticas de los factores de la coagulación se han convertido en una causa potencialmente importante de aborto recurrente, aunque son muchas las mujeres con dichas mutaciones que tienen un rendimiento reproductor completamente normal. Se desconoce por qué algunas trombofilias provocan abortos espontáneos y otras no; las mujeres con más de un tipo de mutación o cuyo feto ha heredado la mutación están expuestas a un riesgo más elevado. En la actualidad, todavía no se ha determinado la conveniencia del cribado de las trombofilias en las mujeres con aborto recurrente ni el modo de evaluar a estas mujeres. El cribado selectivo de las anomalías más frecuentes en las mujeres con aborto recurrente idiopático y sospecha de aborto después de 8 semanas de gestación o después de la detección de actividad cardíaca fetal es razonable, pero el cribado sistemático de todas las mujeres con aborto recurrente no está justificado. Aunque los primeros datos señalan que el tratamiento con heparina puede mejorar el desenlace del embarazo en las mujeres con aborto recurrente portadoras de trombofilia, el tratamiento empírico con ácido acetilsalicílico en las mujeres no sometidas a pruebas no ha resultado beneficioso.

Volver al principio

Factores endocrinos

Los factores endocrinos que aumentan el riesgo de aborto son las enfermedades tiroideas, la diabetes mellitus, la poliquistosis ovárica y la deficiencia de la fase lútea.

Hipotiroidismo

El riesgo de aborto es mayor en las mujeres con un hipotiroidismo no corregido, ya sea clínico o subclínico³⁴². En general, antes se consideraba que la enfermedad leve o subclínica carecía de consecuencias clínicas importantes^{343,344}. Sin embargo, los resultados de un estudio del desenlace del embarazo en mujeres con hipotiroidismo ponen en tela de juicio esta creencia. La incidencia de aborto en las mujeres hipotiroideas tratadas y con índices tiroideos normales era sumamente baja, pero aumentaba de manera notable en las mujeres con una concentración elevada de tirotrópina (TSH), entre ellas tanto las mujeres con un hipotiroidismo subclínico no tratado como las mujeres con síntomas evidentes pero con un tratamiento hormonal reconstitutivo insuficiente³⁴². Los datos indican que, en las pacientes con hipotiroidismo, incluso asintomático, el índice de abortos espontáneos es mayor^{342,345-348}. ***Estos resultados indican que el hipotiroidismo subclínico no es del todo benigno y justifican la antigua recomendación de incluir la determinación de la TSH en la evaluación de las mujeres con aborto recurrente.*** El diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad tiroidea, por leve que sea, tiene importantes beneficios para las mujeres con aborto recurrente.

Recuérdese (v. cap. 20) que, una vez embarazadas, las mujeres que reciben un tratamiento para el hipotiroidismo requieren un aumento (20-50 %) de tiroxina durante el embarazo, empezando ya en la quinta semana del embarazo³⁴⁹⁻³⁵¹. Cuando las mujeres a las que se ha diagnosticado hipotiroidismo quedan embarazadas, es mejor aumentar de manera empírica la dosis de levotiroxina en aproximadamente un 30 % tan pronto como se tenga conocimiento del embarazo, haciendo posteriores ajustes según la concentración de TSH^{351,352}. ***La TSH debe controlarse mensualmente y una vez más en el período puerperal, y debe ajustarse la dosis para mantener la concentración de TSH en la mitad inferior del intervalo normal, < 2,5 µU/ml en el primer trimestre y < 3 µU/ml en el resto del embarazo.*** Después del parto, la dosis debe reducirse de inmediato hasta el nivel anterior al embarazo. No puede exagerarse en la necesidad de un control y un tratamiento adecuados. Las mujeres con autoinmunidad tiroidea (presencia de anticuerpos tiroideos) deben someterse a control de la concentración de TSH durante al menos 6 meses después del parto a causa del mayor riesgo de tiroiditis puerperal.

Diabetes mellitus

Las mujeres diabéticas con un buen control metabólico no tienen más probabilidades de sufrir abortos que las no diabéticas, pero la presencia de una glucemia y unos valores de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) elevados en el primer trimestre aumenta significativamente el riesgo de aborto espontáneo. En las pacientes diabéticas mal controladas, el riesgo de aborto espontáneo aumenta de forma paralela a la elevación de la HbA_{1c} ³⁵³⁻³⁵⁶. **En las mujeres con aborto recurrente, la determinación de la glucemia y de la HbA_{1c} está indicada en aquellas con diabetes diagnosticada o presunta; de lo contrario, no está justificada.** En las mujeres diabéticas con abortos recurrentes y unos valores elevados de HbA_{1c} , lo mejor es aconsejar que pospongan los intentos de concepción hasta que dichos valores se normalicen.

Síndrome de poliquistosis ovárica

Numerosos estudios han demostrado que existe una relación entre la concentración elevada de lutropina (LH) y el aborto recurrente³⁵⁷⁻³⁵⁸. Antiguamente, se atribuía este hecho a los efectos adversos de la propia LH o al hiperandrogenismo inducido por la hipersecreción de LH en las mujeres con poliquistosis ovárica^{359,360}. Sin embargo, la inhibición de la secreción de LH mediante un agonista de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) antes de inducir la ovulación con dosis bajas de gonadotropinas exógenas carece de efecto sobre el desenlace del embarazo en las mujeres con poliquistosis ovárica³⁶¹. En estas pacientes, el aumento observado de los abortos espontáneos (30-50 %) se ha atribuido a la hiperinsulinemia y a la hiperactividad de los PAI^{357,360,362}. La metformina es un fármaco sensibilizador de la insulina que ha demostrado ser útil para la inducción de la ovulación en mujeres anovuladoras con poliquistosis ovárica³⁶³⁻³⁶⁶; también se ha comprobado que disminuye la actividad de los PAI³⁶⁷⁻³⁷⁰. Por ello, se ha evaluado el tratamiento con metformina antes de la concepción y durante todo el embarazo como medida para reducir el riesgo de aborto en las mujeres con poliquistosis ovárica.

Los resultados de estudios retrospectivos sugieren que el tratamiento con metformina puede reducir o eliminar el elevado riesgo de aborto espontáneo en las mujeres con poliquistosis ovárica³⁷¹⁻³⁷⁴. Sin embargo, en estudios clínicos aleatorizados que comparan la metformina y el clomifeno, solos o combinados, se ha observado que el clomifeno es claramente superior a la metformina y que el tratamiento combinado no es mejor que el tratamiento con clomifeno solo³⁷⁵⁻³⁷⁷. En un único estudio de mayor tamaño, el índice de partos con recién nacidos vivos obtenido con el tratamiento con clomifeno fue significativamente mayor que el del tratamiento con metformina (22,5 % frente al 7,2 %), y los resultados del tratamiento combinado no fueron significativamente distintos (26,8 %) ³⁷⁶. Aunque hay quien ha defendido que el tratamiento con metformina reduce el mayor riesgo de aborto en mujeres con poliquistosis ovárica, lo que podría relacionarse con un trastorno metabólico subyacente³⁷⁸, **no se han observado diferencias en los índices de aborto en mujeres que recibieron o no recibieron un tratamiento con metformina en los estudios aleatorizados de mayor tamaño**³⁷⁵⁻³⁷⁷. **Un metaanálisis de 17 estudios clínicos aleatorizados concluyó que el tratamiento con metformina no tenía efecto alguno en el riesgo de aborto**³⁷⁹.

Cuando el clomifeno solo no consigue restablecer la ovulación normal, puede añadirse metformina al tratamiento. El tratamiento con metformina puede interrumpirse después de la concepción o al final del primer trimestre, o bien se mantiene durante todo el embarazo con la esperanza de disminuir también la aparición de diabetes gravídica³⁸⁰⁻³⁸². La metformina se clasifica como un fármaco de clase B (sin efectos teratógenos demostrados en estudios en animales), y en los pocos estudios en mujeres realizados hasta la fecha tampoco se han observado efectos teratógenos ni otros efectos graves^{382,383,384}. Sin embargo, el tratamiento con metformina durante el embarazo se ha asociado a una mayor incidencia de preeclampsia y un aumento de la mortalidad perinatal en algunos estudios³⁸⁵, aunque no en otros³⁸⁶. Actualmente, el tratamiento *sistemático* con metformina durante el embarazo no se recomienda en mujeres con poliquistosis ovárica.³⁸⁷

Insuficiencia de la fase lútea

Las numerosas causas de insuficiencia lútea y los métodos para el diagnóstico clínico se comentan más detenidamente en el contexto de la evaluación de la esterilidad femenina, en el capítulo 27. Aquí la exposición se limita a resumir la fisiopatología, el diagnóstico y el tratamiento de la deficiencia de la fase lútea en las mujeres con aborto recurrente.

Existen diversas pruebas científicas de que el éxito del embarazo en sus primeras etapas depende del apoyo progestacional que ofrece el cuerpo lúteo hasta aproximadamente las 7 semanas de gestación (fechas menstruales). Las determinaciones sucesivas de 17-hidroxiprogesterona (sintetizada por el cuerpo lúteo pero no por el trofoblasto), progesterona, estradiol y GCh al principio del embarazo espontáneo y en los embarazos logrados mediante FIV con óvulos de donante en mujeres con insuficiencia ovárica indican que el cambio

luteoplacentario no se produce bruscamente, sino que tiene lugar de una forma gradual entre la quinta y la novena semanas de la gestación^{388,389}. Los estudios clásicos sobre el desenlace del embarazo en mujeres que solicitan la interrupción del mismo y se someten a una lutectomía quirúrgica en momentos diferentes al comienzo de la gestación indican que el embarazo suele dejar de depender del cuerpo lúteo aproximadamente a las 7 semanas; las lutectomías practicadas antes de dicha fecha provocan de forma constante un aborto espontáneo^{390,391}.

La concentración de progesterona al principio de los embarazos normales y anómalos refleja la contribución mixta del cuerpo lúteo y del trofoblasto en desarrollo, es sumamente variable y se superpone en gran medida^{388,392-395}. **La determinación de los valores séricos de progesterona, para comprobar la calidad de la función lútea al principio del embarazo y para identificar los embarazos de riesgo que podrían salvarse administrando progesterona exógena, carece de utilidad.** Una baja concentración de progesterona durante las primeras fases del embarazo indica la existencia de un cuerpo lúteo defectuoso, de un embrión intrínsecamente anómalo, o de ambas cosas. Una alternativa consiste en establecer el diagnóstico en un ciclo sin concepción y aplicar tratamiento para corregir la deficiencia de la fase lútea antes de la siguiente concepción, pero esta estrategia tiene todas las limitaciones y peligros de los diferentes métodos diagnósticos. La secreción de progesterona por parte del cuerpo lúteo es pulsátil, por lo que la concentración sérica de la hormona sufre amplias fluctuaciones que impiden la interpretación del resultado³⁹⁶. La biopsia endometrial es una prueba invasiva, dolorosa y cara, aunque la fecha histológica tradicional se sigue considerando como un instrumento diagnóstico valioso³⁹⁷. Por consiguiente, una fase lútea anómalamente breve (menor de 13 días), definida mejor por el intervalo transcurrido entre la detección del pico de LH a mitad del ciclo y el comienzo de la menstruación, es el criterio más objetivo y fiable para el diagnóstico. Cuando se cumple este criterio, está indicada la determinación del valor sérico de prolactina para descartar hiperprolactinemia y para definir cuál es la mejor opción terapéutica. Los cálculos de la prevalencia de la deficiencia de la fase lútea en las mujeres con abortos recurrentes varían considerablemente en función del método diagnóstico empleado^{49-51,53,54,398}; se desconocen la prevalencia y la trascendencia verdaderas de la deficiencia de la fase lútea como causa de aborto recurrente, pero es probable que sean bastante bajas (menos del 10 %).

Se considera que la deficiencia de la fase lútea es una disfunción leve de la ovulación cuyo tratamiento de elección es el empleado para inducir la ovulación en las mujeres anovuladoras estériles (cap. 31). Teniendo en cuenta que las mujeres que presentan deficiencia de la fase lútea ovulan, aunque en poca cantidad, lo habitual es que no necesiten un tratamiento intensivo. Está indicado hacer determinaciones de prolactina y de TSH, y la elección lógica en las mujeres eutiroideas con valores normales de prolactina es el tratamiento con citrato de clomifeno. Existen numerosos indicios experimentales y clínicos de que en los ciclos con una fase lútea breve, la concentración de FSH en la fase folicular es baja³⁹⁹⁻⁴⁰³ y que el clomifeno puede corregir eficazmente esta anomalía^{404,405}. Hay quien prefiere tratar la deficiencia de la fase lútea administrando progesterona exógena a partir del segundo o tercer día de la ovulación⁴⁰⁶, pero esta estrategia a menudo retrasa la menstruación y crea falsas expectativas de embarazo, aumenta el estrés e invita al desánimo.

RESUMEN — Datos fundamentales relativos a los factores endocrinos

Los factores endocrinos son una causa relativamente infrecuente de aborto recurrente. Las enfermedades tiroideas se identifican y se tratan con facilidad y deben descartarse mediante la determinación de la TSH; incluso las anomalías leves afectan negativamente al desenlace del embarazo. En las mujeres con diabetes mellitus presunta o diagnosticada, está indicado medir la glucemia y la HbA_{1c}; de lo contrario, no está justificado. El riesgo de aborto espontáneo es elevado en las mujeres con síndrome de poliquistosis ovárica, pero se reduce considerablemente mediante el tratamiento con metformina; en las mujeres con poliquistosis ovárica e hiperinsulinemia, en las que es necesario inducir la ovulación, la mejor opción terapéutica inicial es la metformina. La deficiencia de la fase lútea no puede diagnosticarse durante el embarazo; el criterio más fiable para el diagnóstico es una duración regularmente breve de la fase lútea. El citrato de clomifeno constituye un tratamiento eficaz para la deficiencia de la fase lútea y evita la confusión, la ansiedad y la desilusión que acompañan al retraso menstrual que provoca a menudo el tratamiento con progesterona exógena.

Volver al principio

Causas infecciosas

En general, hay pocos indicios de que las infecciones cervicovaginales constituyan una causa de aborto prematuro. A pesar de los informes periódicos que implican a determinadas infecciones como factores de riesgo de aborto espontáneo, todavía no hay pruebas convincentes de que las infecciones bacterianas o víricas sean una causa de aborto recurrente. Una de las implicadas ha sido la infección por *Chlamydia trachomatis*, pues en un estudio se observó una elevada frecuencia de anticuerpos anticlamidia en mujeres con aborto recurrente, posiblemente como manifestación de una respuesta inmunitaria excesiva de la madre frente al microorganismo⁴⁰⁷. Sin embargo, en un estudio prospectivo ulterior no se apreció asociación alguna entre los anticuerpos contra *Chlamydia* y el aborto

espontáneo⁴⁰⁸. Otros autores han publicado una asociación entre el aborto espontáneo y la infección genital por Ureaplasma (*U. urealyticum*) o por Mycoplasma (*M. hominis*)⁴⁰⁹. También se ha involucrado a otros microorganismos, como *Toxoplasma gondii*, *Listeria monocytogenes*, especies de *Campylobacter*, virus del herpes y citomegalovirus.

Existe una asociación entre el riesgo de aborto espontáneo y la vaginosis bacteriana. En un gran estudio, el diagnóstico de vaginosis bacteriana en la primera consulta prenatal antes de las 14 semanas de gestación se asoció a un incremento de cinco veces del riesgo de sufrir un aborto antes de las 20 semanas de gestación⁴¹⁰. En otro estudio llevado a cabo en mujeres estériles que intentaban la concepción mediante FIV no se observaron diferencias en los índices de concepción entre las mujeres con y sin vaginosis bacteriana, pero una vez logrado el embarazo, las que sufrían vaginosis tenían el doble de probabilidades de presentar un aborto espontáneo que las mujeres sin vaginosis bacteriana⁴¹¹. En un tercer estudio extenso se comprobó que la vaginosis bacteriana no predecía un aborto espontáneo prematuro, pero sí se asociaba a un incremento leve del riesgo de aborto después de las 13 semanas de gestación⁴¹². Otros autores han constatado que la endometritis subclínica crónica es relativamente frecuente en las mujeres con infecciones sintomáticas del aparato genital inferior, como la cervicitis y la vaginosis bacteriana, lo cual podría explicar la asociación entre la vaginosis bacteriana y el aborto⁴¹³⁻⁴¹⁵.

Los datos disponibles no pueden justificar la inclusión sistemática de las pruebas serológicas para detectar la exposición previa a clamidias, de los cultivos del cuello uterino o de la biopsia endometrial en el estudio de las mujeres con aborto recurrente. Sin embargo, al igual que en las mujeres estériles, lo más conveniente y prudente en las mujeres con aborto recurrente y cervicitis clínica, vaginosis bacteriana crónica o recurrente, u otros síntomas de infección pélvica es realizar una evaluación minuciosa e instaurar el tratamiento adecuado. Estudios no controlados indican que la antibioterapia empírica disminuye el riesgo de aborto espontáneo en las mujeres con infecciones genitales por micoplasmas⁴¹⁶ y en mujeres no seleccionadas con aborto recurrente^{417,418}. **Teniendo en cuenta el coste relativamente bajo y los riesgos insignificantes que conlleva, administrar un tratamiento empírico durante dos semanas con azitromicina, eritromicina o doxiciclina es más sensato que realizar numerosos cultivos repetidos.**

Un análisis de los dos grandes estudios clínicos que establecieron la eficacia de la vacuna bivalente contra el virus del papiloma humano (VPH) tipos 16 y 18 no pudo detectar aumento alguno del índice de abortos comparando las mujeres vacunadas con el grupo control⁴¹⁹.

RESUMEN — Datos fundamentales relativos a las causas infecciosas

En las mujeres con aborto recurrente no está justificada la realización sistemática de pruebas serológicas, cultivos cervicales y biopsias endometriales para detectar infecciones genitales. Estos estudios deben reservarse para las mujeres con cervicitis clínica, vaginosis bacteriana crónica o recurrente, u otros síntomas de infección pélvica. La antibioterapia empírica en las mujeres con sospecha de infección genital por micoplasmas es menos costosa y menos complicada que los cultivos seriados.

Volver al principio

Factores ambientales

El tabaquismo, el consumo de alcohol y el consumo de café en grandes cantidades son factores ambientales que han sido implicados como predisponentes al aborto.

Numerosos estudios han examinado la relación existente entre el consumo de cigarrillos y el riesgo de aborto espontáneo^{420,421}. En resumen, respaldan la conclusión de que el tabaquismo aumenta el riesgo de aborto espontáneo de un modo dependiente de la dosis⁴²²⁻⁴²⁸; los efectos adversos del tabaquismo se manifiestan en las fumadoras que consumen un mínimo de 10 cigarrillos al día⁴²¹. Aunque se desconocen los mecanismos responsables, es probable que los efectos vasoconstrictores y antimetabólicos de algunos componentes del humo del tabaco, como la nicotina, el dióxido de carbono y el cianuro, predispongan a la insuficiencia placentaria.

El alcohol es un teratógeno conocido cuyos efectos adversos dependen de la dosis^{420,428-430}. Se ha calculado que un consumo superior a dos copas diarias duplica el riesgo de aborto espontáneo⁴²⁰. Aunque ingerido en poca cantidad el alcohol no afecta de forma importante al riesgo de aborto⁴³¹, se desconoce cuál es el umbral de seguridad. Los efectos adversos del alcohol pueden sumarse a los del tabaco.

La mayoría de los estudios (pero no todos) que han analizado la relación entre el consumo materno de cafeína y el riesgo de aborto espontáneo han observado que la ingestión de café en grandes cantidades (más de 300 mg/día de cafeína, equivalente a unas tres tazas de café) se asocia a un incremento moderado (menos del doble) del riesgo de aborto espontáneo⁴³²⁻⁴³⁹.

A algunas parejas que experimentan abortos recurrentes les preocupa la posibilidad de que determinadas toxinas ambientales puedan contribuir a sus dificultades para tener descendencia. Sus dudas son difíciles de responder, porque no siempre existe información disponible acerca del efecto que tienen las posibles toxinas sobre el embarazo. Los gases anestésicos, el percortileno (un disolvente para la limpieza en seco) otros disolventes orgánicos⁴⁴⁰ y la exposición a metales pesados (mercurio, plomo) se han visto implicados como causantes de abortos espontáneos⁴²⁸. La exposición a terminales de vídeo no constituye un factor⁴⁴¹. Los programas de ejercicio no incrementan el riesgo, y el reposo en cama no disminuirá el riesgo de aborto recurrente. La relación entre la isotretinoína y el aumento de la incidencia de aborto espontáneo es evidente⁴⁴². También se ha observado un mayor riesgo de aborto espontáneo entre pintoras y trabajadoras industriales, pero no entre las auxiliares de odontología, las jardineras y las empleadas de laboratorio⁴⁴³⁻⁴⁴⁴. El uso de mantas eléctricas y de camas de agua caliente tampoco se asocia a un mayor riesgo de aborto espontáneo⁴⁴⁵.

Parece apropiado clasificar la obesidad entre los factores ambientales porque el exceso de peso es fundamentalmente una consecuencia del estilo de vida. Un índice de masa corporal (IMC) $> 25 \text{ kg/m}^2$ se asocia a un mayor riesgo de aborto, y estudios chinos y británicos han vinculado la obesidad a los abortos recurrentes⁴⁴⁶⁻⁴⁴⁸.

RESUMEN — Datos fundamentales relativos a los factores ambientales

El tabaquismo aumenta el riesgo de aborto espontáneo y debe desaconsejarse. Un consumo de alcohol superior a dos copas diarias y una ingestión de cafeína mayor de 300 mg al día aumentan el riesgo de aborto; lo mejor es evitar estas sustancias. A las mujeres que han sufrido un aborto se les debe advertir con respecto a las toxinas ambientales conocidas. Un mayor riesgo de aborto es otra razón para afrontar de manera enérgica la obesidad (cap. 19).

Volver al principio

Aborto recurrente idiopático

Incluso después de un estudio sistemático y minucioso, más de la mitad de las mujeres con aborto recurrente carecen de factores predisponentes que justifiquen sus antecedentes obstétricos; en la gran mayoría de ellas, el siguiente embarazo evoluciona correctamente. Las mujeres que abortan en el segundo trimestre del embarazo tienen peor pronóstico y un riesgo más elevado de parto prematuro, mortinato y muerte neonatal^{51-54,449,450}. El contacto frecuente, el optimismo prudente y el apoyo emocional durante el primer trimestre del siguiente embarazo tienen una utilidad terapéutica evidente⁵¹. Con determinados esfuerzos, entre el 70 % y el 75 % de las mujeres con aborto recurrente idiopático logran finalmente un embarazo con éxito⁶. En estos casos está justificado un seguimiento estrecho, ya que las mujeres con abortos recurrentes también tienen un riesgo más elevado de embarazo ectópico⁴⁵¹.

Muchos médicos ofrecen o recomiendan a las mujeres con aborto recurrente idiopático la administración de progesterona exógena al principio del embarazo. Cualquier médico que esté preocupado querrá agotar todas las posibilidades para mejorar la probabilidad de que el embarazo llegue a buen término. Teniendo en cuenta que dos tercios o más de los embarazos siguientes en las mujeres con aborto recurrente idiopático tienen probabilidades de prosperar, con o sin tratamiento, resulta fácil comprender por qué hay tantos médicos convencidos de la utilidad del tratamiento aunque no haya pruebas convincentes de su eficacia⁴⁵²⁻⁴⁵⁴. Otro fármaco que se recomienda con frecuencia en las mujeres con aborto prematuro recurrente idiopático es el ácido acetilsalicílico en dosis bajas, aunque los estudios aleatorizados han demostrado que no aporta beneficio alguno²⁴³⁻³²⁷. En las dosis en las que se administran normalmente, los complementos de progesterona exógena y el ácido acetilsalicílico entrañan un riesgo escaso y son difíciles de condenar, pero no hay pruebas claras de su eficacia y no se pueden recomendar.

RESUMEN — Datos fundamentales relativos al aborto recurrente idiopático

En más de la mitad de las mujeres con aborto recurrente no se consigue identificar un factor predisponente a pesar de un estudio minucioso. En estas circunstancias, el pronóstico a largo plazo de lograr un embarazo satisfactorio es excelente. El apoyo emocional y un seguimiento estrecho al principio del embarazo ayudan a mejorar su desenlace. El tratamiento empírico con progesterona exógena o con ácido acetilsalicílico en las mujeres con aborto recurrente idiopático carece de utilidad demostrada.

RESUMEN — Evaluación y el tratamiento del aborto recurrente

A modo de referencia rápida, en la tabla siguiente se resumen la evaluación y el tratamiento que recomendamos para los factores que se ha demostrado que predisponen al aborto recurrente. **Las pruebas y tratamientos consolidados aparecen en negrita. Las pruebas y tratamientos que deben aplicarse selectivamente y aquellos que no están firmemente consolidados están escritos en un estilo de**

<i>Categoría</i>	<i>Evaluación</i>	<i>Tratamiento</i>
Genética	Cariotipo de ambos miembros de la pareja	Asesoramiento
	Prueba de reserva ovárica	Gametos de donante cuando sea conveniente
	Hibridación genómica comparativa	Diagnóstico genético previo a la implantación
Anatómica	Ecohisterografía o HSG	Septoplastia histeroscópica
	Resonancia magnética	Miomectomía histeroscópica
	PIV o ecografía renal	Lisis histeroscópica de adherencias
		Metroplastia abdominal
		Miomectomía abdominal
		Cerclaje cervical
Inmunitaria	Anticoagulante lúpico	Ácido acetilsalicílico y heparina
	Anticuerpo anticardiolipina	
	Anticuerpo anti-β2-glicoproteína 1	
Trombofilias	Factor V de Leiden	Heparina
	Mutación del gen de la protrombina	
	Resistencia a la proteína C activada	
	Homocisteína	
	Proteína C	
	Proteína S	

Endocrina **TSH**

Tiroxina

Duración de la fase lútea

Citrato de clomifeno

Glucemia, HbA_{1c}

Metformina

Prolactina

Agonistas dopaminérgicos

Infecciosa **Indicada por los síntomas**

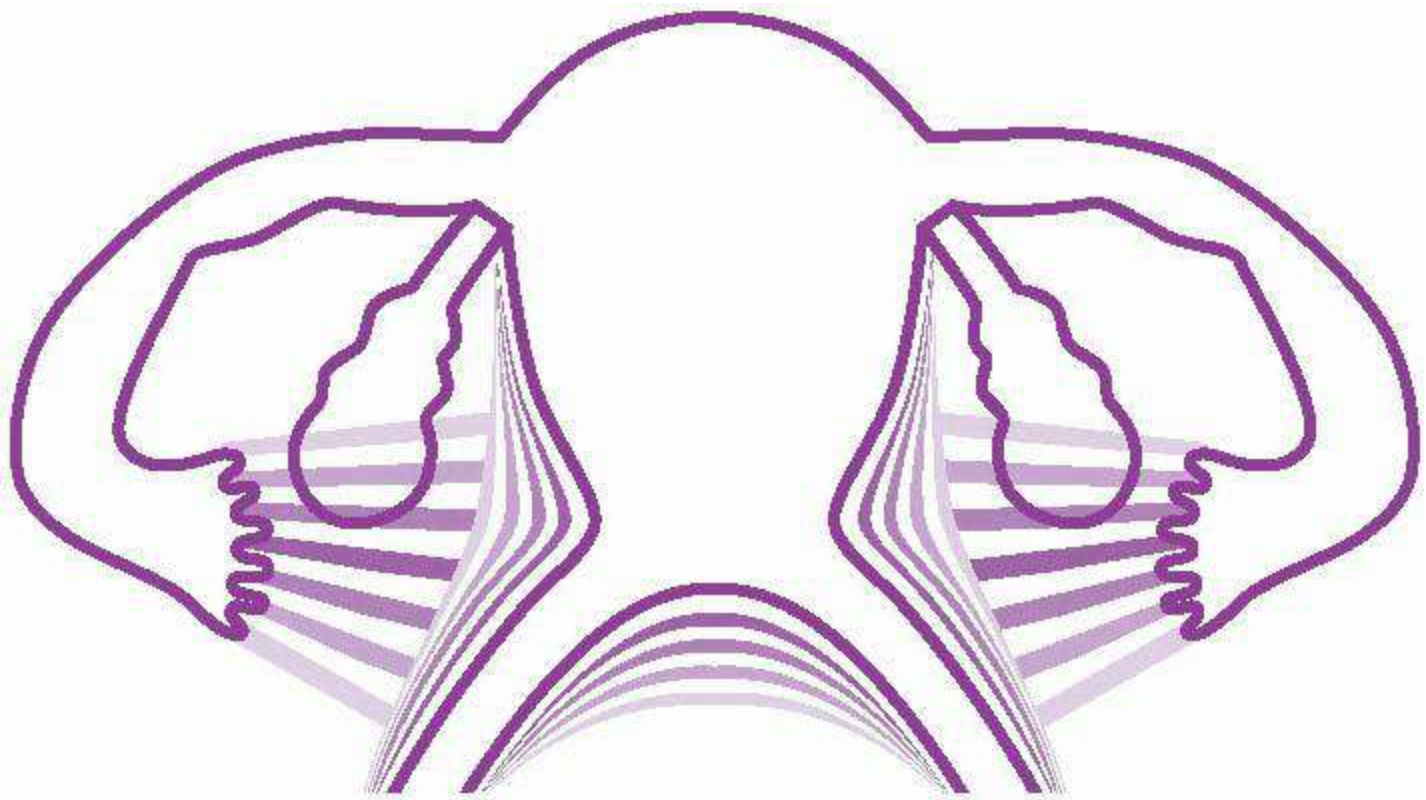
Antibióticos empíricos

Ambiental **Anamnesis**

Modificaciones del comportamiento

Todas las referencias están disponibles en: <http://www.lwwes.com/fritzandsperoff>

Volver al principio



Herramientas de imágenes

La endometriosis es una enfermedad benigna definida por la presencia de glándulas y estroma endometriales fuera del útero que cursa con dolor pélvico y esterilidad. El tejido endometrial ectópico suele localizarse en la pelvis, pero puede encontrarse en cualquier punto del organismo. La enfermedad muestra una amplia variedad de signos y síntomas clínicos, tiende a la progresión y la recidiva, y a menudo el tratamiento clínico plantea problemas difíciles para las mujeres y sus médicos. Aunque apenas se conoce la patogenia y la evolución natural de la endometriosis, las investigaciones que emplean métodos moleculares modernos están proporcionando nuevos datos sobre los mecanismos que causan la enfermedad y sugiriendo nuevas estrategias para el diagnóstico y el tratamiento.

Epidemiología de la endometriosis

Se desconoce la verdadera prevalencia global de la endometriosis, principalmente porque la cirugía es el único método fiable para el diagnóstico, y generalmente no se realiza en las mujeres sin síntomas ni signos físicos claramente sugestivos de la enfermedad; por ello, los estimados varían según la indicación para el tratamiento quirúrgico. La prevalencia de la endometriosis asintomática es del 1-7 % en las mujeres que solicitan esterilización programada, del 12-32 % entre las mujeres en edad de procrear con dolor pélvico, del 9-50 % en las mujeres estériles y, aproximadamente, del 50 % en las adolescentes con dolor pélvico cónico y dismenorrea¹⁻⁴. La prevalencia global de la endometriosis en las mujeres en edad de procrear se sitúa entre el 3 % y el 10 %⁷⁻¹⁰.

La edad promedio en el momento de realizar el diagnóstico de la endometriosis oscila entre los 25 y los 35 años^{11,12}. La endometriosis es una afección poco frecuente antes de la menarquia, aunque puede identificarse en más de la mitad de las adolescentes y mujeres jóvenes de menos de 20 años que refieren dolor pélvico crónico o dispareunia^{3,4,13}. La mayoría de los casos de mujeres de menos de 17 años se asocian a anomalías de los conductos de Müller y a obstrucción cervical o vaginal¹⁴. Menos del 5 % de las mujeres que necesitan cirugía para tratar la endometriosis son posmenopáusicas y la mayoría de ellas han sido tratadas con estrógenos^{15,16}. La prevalencia de la endometriosis asintomática puede ser algo menor en las mujeres de raza negra y mayor en las asiáticas y caucásicas^{6,17}.

La menarquia precoz y los ciclos menstruales cortos se han asociado a un mayor riesgo de endometriosis^{7,17}. La relación entre el riesgo de la afección y el volumen o la duración de la menstruación es menos consistente^{7,18,19}. Curiosamente, la prevalencia de la endometriosis está inversamente relacionada con el índice de masa corporal^{12,17,20}. El embarazo tiene un efecto protector, que disminuye con el tiempo; aunque el riesgo disminuye con la paridad y los períodos prolongados de lactancia, aumenta con el número de

años desde el último parto^{21,22}. Diversos estudios epidemiológicos han sugerido que el consumo intenso de alcohol y cafeína también puede aumentar el riesgo, y que el ejercicio físico regular y el tabaquismo puede disminuir el riesgo de sufrir endometriosis^{7,17}. Los datos obtenidos en los primates han señalado que la exposición a bifenilo policlorado (PCB) o dioxina puede asociarse a endometriosis, pero los resultados obtenidos de estudios realizados con mujeres no son uniformes²³. Otros datos sugieren que las exposiciones intrauterinas pueden desempeñar alguna función en la aparición de la enfermedad; la incidencia de endometriosis es mayor en las mujeres que han tenido una exposición prenatal al dietilestilbestrol²⁴.

Volver al principio

Patogenia de la endometriosis

Aunque las lesiones peritoneales clásicas de endometriosis se describieron por primera vez en la bibliografía médica en el decenio de 1800, la enfermedad se relacionará siempre con John Sampson, quien, en 1921, describió una serie de quistes ováricos hemorrágicos que denominó «quistes de chocolate», acuñando el término «endometriosis» para describir los implantes peritoneales que consideró al principio siembras procedentes de enfermedad en el ovario²⁵. No existe una tesis aceptada generalmente sobre el origen de la endometriosis. Se han propuesto diversos mecanismos patogénicos, entre ellos la menstruación retrógrada y la implantación, la metaplasia celómica, el trasplante directo y la diseminación vascular. Ninguno de los mecanismos explica todos los casos de endometriosis, y probablemente cada uno de ellos contribuye, al menos en cierta medida.

La teoría de la menstruación retrógrada e implantación sostiene que el tejido endometrial desprendido durante la menstruación se transporta a través de las trompas de Falopio hacia la cavidad peritoneal, donde se implanta en las superficies de órganos pélvicos. El artículo clásico de Sampson, que proponía que la endometriosis «se debe a diseminación menstrual de tejido endometrial en la cavidad peritoneal» se publicó en 1927²⁶. Datos de diversa procedencia apoyan la teoría de la implantación como mecanismo principal implicado en la patogenia de la endometriosis.

- Cuando se realiza una laparoscopia durante la menstruación, se puede encontrar sangre en el líquido peritoneal en el 75-90 % de las mujeres con trompas de Falopio permeables^{27,29}.
- Las células endometriales viables recuperadas del líquido peritoneal durante la menstruación pueden crecer en cultivo celular^{28,30}, y fijarse en la superficie mesotelial del peritoneo y atravesarla^{31,32}.
- La endometriosis es más prevalente en las mujeres con anomalías müllerianas obstructivas que en las mujeres con malformaciones que no obstruyen el flujo de salida menstrual³³.
- La incidencia de endometriosis aumenta en las mujeres con menarquia prematura, ciclos menstruales cortos o menorragia^{7,17,18,34}.
- La endometriosis se observa con mayor frecuencia en las porciones declives de la pelvis, sobre los ovarios, en los fondos de saco anterior y posterior, y en los ligamentos uterosacros, la parte posterior del útero y la cara posterior de los ligamentos anchos³⁵⁻³⁷.
- Se puede inducir endometriosis experimental en primates no humanos tras una menstruación peritoneal inducida quirúrgicamente^{38,39} o una inyección retroperitoneal de endometrio menstrual⁴⁰, y en mujeres que reciben inyecciones peritoneales de su tejido menstrual⁴¹.

Sin embargo, por convincentes que puedan ser las pruebas a favor de la teoría de la implantación, la teoría de la metaplasma celómica ofrece una explicación alternativa a las mismas observaciones. ***La teoría de la metaplasia celómica sostiene que la endometriosis se debe a un cambio metaplásico espontáneo en las células mesoteliales derivadas del epitelio celómico (localizadas en el peritoneo y la pleura).*** La teoría de la inducción es una variación del mismo tema y considera que la metaplasia celómica está inducida por la exposición al flujo de salida menstrual u otros estímulos. En su artículo original, el propio Sampson señaló que los focos de endometriosis peritoneal podían «obedecer también a algún irritante específico presente en el contenido quístico que estimula el endotelio peritoneal hacia la metaplasia, con el desarrollo de tejido endometrial típico en cuanto a estructura y función»²⁵. Diversas observaciones indican que, al menos en algunos casos, la endometriosis se debe a metaplasia celómica espontánea o inducida⁴².

- Se ha descrito la presencia de endometriosis en una niña antes de la menarquia⁴³, en mujeres que nunca habían menstruado^{44,45} y

también en adolescentes que tenían relativamente pocos ciclos menstruales⁴⁶.

- Como las células endometriales intactas no pueden acceder al tórax si no hay un defecto anatómico, la teoría de la implantación no puede explicar casos de endometriosis pleural y pulmonar (casi todos los cuales se observan en el lado derecho)⁴⁷. La explicación más verosímil es la metaplasia en la pleura (derivada del epitelio celómico afín al peritoneo y los conductos de Müller) inducida por hormonas esteroideas o por estímulos químicos liberados por células endometriales en degeneración en el líquido peritoneal (que se comunica con la cavidad torácica a través del hemidiafragma derecho).
- La metaplasia en epitelio celómico integrado erróneamente (adyacente a los esbozos mesenquimatosos de las extremidades al principio de la embriogénesis)^{48,49} es el único mecanismo que puede explicar la endometriosis en lugares periféricos poco comunes como las extremidades (pulgares, muslo, rodilla)⁵⁰⁻⁵².
- Se han observado casos infrecuentes de endometriosis en hombres tratados con dosis altas de estrógenos (vejiga urinaria, pared abdominal)⁵³⁻⁵⁵.
- Las células del estroma y del epitelio de la superficie del ovario, cultivadas junto con estradiol en una red de gel de colágeno tridimensional, forman glándulas y estroma endometriales⁵⁶.
- El endometrio eutópico (dentro del útero) y el ectópico (fuera del útero) son claramente diferentes, desde el punto de vista morfológico y funcional, un hecho algo difícil de conciliar con la idea de que los implantes endometriósicos representan autotrasplantes de tejido endometrial normal⁵⁷.

Para explicar casos de endometriosis extrapélvica, se invocan otros mecanismos^{58,59}. Aunque la metaplasia celómica podría justificar la endometriosis en la pelvis, la cavidad torácica⁴⁷, los aparatos urinario y digestivo^{60,61}, el conducto inguinal⁶² y a nivel umbilical⁶³, los datos indican que también puede intervenir el **transporte vascular o linfático de células endometriales**^{64,61}.

Por otro lado, las células madre circulantes procedentes de la médula ósea pueden diferenciarse en tejido endometriósico⁶⁸. El **trasplante directo inadvertido de tejido endometrial** en el momento de la cesárea, otra intervención quirúrgica pélvica o la reparación por episiotomía parece la explicación más verosímil de la endometriosis descubierta en cicatrices abdominales^{69,70} y en el periné⁷¹.

Independientemente de si la endometriosis pélvica se deba a implantación de tejido endometrial viable regurgitado a la cavidad peritoneal en el momento de la menstruación o a metaplasia celómica inducida por hormonas u otros estímulos químicos derivados de células endometriales degeneradas, algunas cuestiones fundamentales siguen sin resolverse. ¿Por qué se desarrolla la endometriosis sólo en algunas mujeres cuando la menstruación retrógrada es algo común a casi todas ellas? ¿Qué explica las presentaciones tan variables de la enfermedad? ¿Por qué apenas hay correlación entre el grado de enfermedad y la intensidad de los síntomas asociados? Los estudios de la genética y la función inmunitaria de las mujeres con endometriosis están sugiriendo algunas respuestas.

Inmunobiología de la endometriosis

La endometriosis se ha asociado a cefaleas, artralgiyas y mialgiyas, alergias, eccema, hipotiroidismo, fibromialgia, síndrome de fatiga crónica y predisposición a la candidiasis vaginal⁷², lo que sugiere una posible relación entre esta enfermedad y una afección autoinmunitaria. En una revisión transversal de miembros de la Endometriosis Association, se observó que los miembros con endometriosis tenían una mayor prevalencia de hipotiroidismo, síndrome de fatiga crónica, artritis reumatoide, lupus eritematosos diseminado, síndrome de Sjögren y esclerosis múltiple, en comparación con los índices publicados en la población general femenina estadounidense; las alergias y el asma también eran más frecuentes⁷³. Aunque provocativos, los resultados del estudio eran muy propensos a sesgos. Otros no han encontrado asociación alguna entre la endometriosis y la afectación autoinmunitaria⁷⁴.

En las mujeres con endometriosis, se ha documentado una mayor incidencia de anticuerpos antinucleares^{75,76}. Los anticuerpos identificados con mayor frecuencia han ido dirigidos contra antígenos endometriales⁷⁷⁻⁸², incluyendo transferrina y laminina 1, que también se encuentra en tejidos embrionarios^{77,83}. Esta autorreactividad inmunológica probablemente se debe a inflamación y aparece como consecuencia de una destrucción tisular local crónica⁷².

La endometriosis se asocia a cambios tanto en la inmunidad humoral como en la celular, lo que sugiere que la alteración de la función inmunitaria puede contribuir a la aparición de la enfermedad. La alteración de la función inmunitaria puede predisponer a algunas mujeres a la aparición de la endometriosis, o influir en la gravedad de la enfermedad en las mujeres afectadas. Se han

considerado implicados numerosos mecanismos con mediación inmunitaria. Aunque el líquido peritoneal de las mujeres con endometriosis contiene mayor cantidad de células inmunitarias, los datos indican que sus acciones favorecen la enfermedad más que prevenirla.

Los macrófagos son un elemento fundamental de la respuesta inmunitaria innata, la parte del sistema inmunitario que no es específica de antígenos y no implica memoria inmunitaria. Los macrófagos defienden al hospedador mediante reconocimiento, fagocitosis y destrucción de los microorganismos patógenos, y también actúan como fagocitos, ayudando a eliminar las células apoptóticas y los restos celulares. Los macrófagos secretan diversas citocinas, factores de crecimiento, enzimas y prostaglandinas que ayudan a mediar sus propias funciones al mismo tiempo que estimulan el crecimiento y la proliferación de otros tipos celulares. Los macrófagos son un componente normal del líquido peritoneal, y su cantidad y actividad están muy aumentadas en las mujeres con endometriosis⁸⁴⁻⁸⁷. ***En lugar de actuar como fagocitos para eliminar las células endometriales ectópicas, los macrófagos peritoneales activados y los monocitos circulantes en las mujeres con endometriosis parece que favorecen la enfermedad al secretar factores de crecimiento y citocinas que estimulan la proliferación del endometrio ectópico e inhiben sus funciones fagocíticas***^{88,89}.

Las células citotóxicas naturales son otro componente importante del sistema inmunitario innato y actúan de dos maneras. Estas células poseen receptores para la inmunoglobulina G (IgG) y destruyen las células unidas a la IgG en un proceso conocido como citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos. Las células citotóxicas naturales también tienen receptores activadores citolíticos e inhibidores citolíticos que, cuando están ocupados, dirigen o inhiben la actividad citotóxica. Aunque los estudios del número de células citotóxicas naturales peritoneales en mujeres con endometriosis han proporcionado resultados contradictorios^{87,90,91}, los que han investigado la función de dichas células han observado constantemente una disminución de la actividad citotóxica, más pronunciada en las mujeres con estadios avanzados de la enfermedad⁹¹⁻⁹³. Uno de los mecanismos responsables parece ser la sobreexpresión de receptores inhibidores citolíticos tanto en las células periféricas como en las células peritoneales en las mujeres con endometriosis^{94,95}.

Los linfocitos median la respuesta inmunitaria adquirida. Los linfocitos B maduran en la médula ósea y secretan inmunoglobulinas, que son anticuerpos específicos de antígenos dirigidos contra microorganismos extracelulares. Los linfocitos T ayudan a los linfocitos B a formar anticuerpos, y también eliminan patógenos intracelulares al activar los macrófagos y al destruir células malignas o infectadas por virus. Los linfocitos T son de dos tipos: citotóxicos/supresores (implicados en la respuesta inmunitaria celular) y colaboradores (implicados en la respuesta inmunitaria humoral). La cantidad de ambos tipos de linfocitos está aumentada en el líquido peritoneal de las mujeres con endometriosis y en el estroma del endometrio ectópico^{87,96,97}.

Las citocinas y los factores de crecimiento constituyen una gran familia de proteínas y glucoproteínas solubles secretadas por los leucocitos y otras células en el medio extracelular, donde actúan en las mismas células (autocrinas) o en células cercanas (paracrinas), sirviendo de mensajeros dentro y fuera del sistema inmunitario en la regulación de la quimiotaxis, la mitosis, la angiogénesis y la diferenciación. Mientras que una respuesta inmunitaria celular alterada puede provocar una eliminación ineficaz de células endometriales refluídas de la cavidad peritoneal, las citocinas y los factores de crecimiento parecen favorecer la implantación y el crecimiento del endometrio ectópico al facilitar su unión a la superficie peritoneal y estimular la proliferación y la angiogénesis.

La interleucina 1 (IL-1) es una citocina implicada en las respuestas inflamatoria e inmunitaria y secretada por monocitos y macrófagos activados, linfocitos T y B, y células citotóxicas naturales. Se ha identificado la presencia de IL-1 en el líquido peritoneal de mujeres con endometriosis, y la expresión del receptor de dicha interleucina está aumentada en células del estroma derivadas de endometriosis^{91,92,98}. La IL-1 puede favorecer el desarrollo de la endometriosis al estimular la liberación de factores angiogénicos (factor de crecimiento endotelial vascular, IL-6, IL-8)^{99,100} y ayudar a las células endometriales que acceden a la cavidad peritoneal a escapar de la vigilancia inmunitaria induciendo la liberación de una forma soluble de molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM-1) por las células endometrióticas que compite por los lugares de reconocimiento inmunitario en las células citotóxicas naturales y otras células inmunitarias^{101,102}.

La IL-8 es una citocina angiogénica potente producida por las células mesoteliales, los macrófagos, y las células endometriales y de otro tipo. Las concentraciones de IL-8 en el líquido peritoneal están elevadas en las mujeres con endometriosis y guardan relación con la gravedad de la enfermedad¹⁰³. La IL-8 se expresa en implantes endometrióticos y está regulada al alza por la IL-1^{100,104}. La IL-8 estimula la adherencia de las células del estroma endometriales a proteínas de la matriz extracelular, la actividad de metaloproteinasas de la matriz y la proliferación de células del estroma endometriales de un modo dependiente de la dosis, todo lo cual puede contribuir a promover la implantación y el crecimiento de endometrio ectópico¹⁰⁵⁻¹⁰⁷.

La proteína quimiotáctica de los monocitos 1 y RANTES (expresada y secretada por linfocitos T normales, regulados en la activación) son dos citocinas quimiotácticas que reclutan macrófagos en la cavidad peritoneal. Ambas son secretadas por diversos leucocitos y por células mesoteliales y endometriales, y su producción está aumentada en el endometrio ectópico¹⁰⁸⁻¹¹⁰. En las mujeres con endometriosis, las concentraciones de estas citocinas en el líquido peritoneal están elevadas y se relacionan con la gravedad de la

enfermedad^{111,112}. La IL-1 aumenta la expresión de la proteína quimiotáctica de los monocitos 1 en células epiteliales endometriales eutópicas de mujeres con endometriosis y en células endometriales ectópicas cultivadas^{113,114}, una acción estimulada además por los estrógenos¹¹⁵. La producción de RANTES por implantes endometriósicos está estimulada por otras citocinas del líquido peritoneal⁹⁸.

El factor de necrosis tumoral α (TNF- α) es una citocina inflamatoria producida por linfocitos, macrófagos y linfocitos citotóxicos naturales activados, entre otras células. El TNF- α se expresa en células epiteliales endometriales eutópicas y está regulado al alza por la IL-1. Las concentraciones en el líquido peritoneal están aumentadas en las mujeres con endometriosis y se relacionan con el estadio de la enfermedad. Las observaciones de que el TNF- α aumenta la adherencia de células del estroma cultivadas a células mesoteliales sugiere que puede facilitar la unión del endometrio ectópico al peritoneo en las mujeres con endometriosis.

Para implantarse y crecer, el endometrio tópico debe establecer un aporte de sangre. El factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) es un mediador importante de la angiogénesis local producido por monocitos y macrófagos. Este factor de crecimiento estimula la proliferación de las células endoteliales vasculares y también actúa como factor quimiotáctico para los monocitos. El VEGF se produce principalmente en las glándulas endometriales y está estimulado por una serie de factores, como los estrógenos y la IL-1. Las concentraciones de VEGF en el líquido peritoneal están aumentadas en las mujeres con endometriosis y son máximas en los estadios avanzados de la enfermedad. El VEGF también se expresa en lesiones endometriósicas, con mayor intensidad en lesiones rojas activas que en implantes inactivos.

RESUMEN

Se ha descrito una amplia variedad de alteraciones inmunitarias en las mujeres con endometriosis. El líquido peritoneal de las mujeres afectadas contiene mayor cantidad de células inmunitarias. Sin embargo, en vez de actuar para eliminar con eficiencia los restos endometriales refluídos de la cavidad peritoneal, estas células inmunitarias parecen promover la enfermedad a través de dos mecanismos básicos.

Los defectos de los mecanismos de la inmunidad celular (mediados por macrófagos y linfocitos citotóxicos) alteran el reconocimiento normal y la eliminación de los restos endometriales refluídos a través de la respuesta inmunitaria/inflamatoria, con lo que proporciona a las células endometriales y fragmentos tisulares la oportunidad de fijarse a células mesoteliales peritoneales e invadir la matriz extracelular, donde pueden perdurar y proliferar. Las células inmunitarias en el líquido peritoneal de las mujeres con endometriosis también secretan una gran variedad de factores humorales (citocinas y factores de crecimiento) que estimulan la fijación y proliferación del endometrio ectópico y la angiogénesis local.

La alteración de la función inmunitaria puede así predisponer a la aparición de endometriosis y enfermedades más graves. Aunque todavía no está claro si las alteraciones inmunitarias observadas en las mujeres con endometriosis son la causa o la consecuencia de la enfermedad, casi sin ninguna duda desempeñan una función importante en la patogenia de la endometriosis.

Genética de la endometriosis

En los seres humanos¹¹⁶⁻¹¹⁸ y en primates no humanos¹¹⁹, la endometriosis suele agruparse en familias, lo que sugiere que los factores genéticos probablemente influyen en la predisposición para la aparición de la endometriosis. La enfermedad a menudo se observa en parejas de gemelas monocigotas y dicigotas¹²⁰⁻¹²², y muestra una edad similar de comienzo en hermanas no gemelas afectadas¹²³. ***La endometriosis es de seis a siete veces más prevalente en familiares de primer grado de mujeres afectadas que en la población general***¹²⁴⁻¹²⁷. Todas estas observaciones indican que la endometriosis tiene una base genética y que la predisposición a la enfermedad se hereda como un rasgo genético complejo en cuyo caso el fenotipo refleja interacciones entre variantes alélicas de genes de predisposición y factores ambientales^{128,129}. El perfil de expresión génica ha identificado posibles genes de predisposición relacionados con el fallo de implantación, la esterilidad y la resistencia a la progesterona^{130,131}.

Mecanismos moleculares

Entre los genes que predisponen a la aparición de endometriosis podría incluirse cualquiera que dirija procesos moleculares que controlan la supervivencia de células endometriales disprendidas, su fijación a superficies peritoneales y la invasión de éstas, la proliferación, la neovascularización o la respuesta inflamatoria. El endometrio ectópico de las mujeres con endometriosis muestra la expresión anómala de numerosos productos génicos importantes en la patogenia de la enfermedad. En comparación con el endometrio normal, los implantes endometriales ectópicos producen cantidades excesivas de estrógenos, prostaglandinas y citocinas¹³²⁻¹³⁴. Se observan alteraciones similares, aunque más sutiles, en el endometrio eutópico de las mujeres con endometriosis. ***Estas observaciones sugieren que las alteraciones intrínsecas del endometrio de las mujeres que sufren endometriosis predisponen a la supervivencia celular, la implantación ectópica, la proliferación y la inflamación crónica.***

En la mayoría de las mujeres se produce menstruación retrógrada, pero sólo aparece endometriosis en algunas. La supervivencia de los restos endometriales que refluyen puede deberse a disfunción inmunitaria, como se ha comentado anteriormente, o puede reflejar una anomalía molecular en el endometrio eutópico de las mujeres con endometriosis¹³⁵, como se expone a continuación. En cualquier caso, las células endometriales eutópicas de las mujeres con endometriosis son resistentes a la apoptosis, el complejo proceso fisiológico de muerte celular programada regulado genéticamente que contribuye a la destrucción y el recambio endometrial durante el final de la fase secretora y la fase menstrual del ciclo^{136,137}. El endometrio ectópico parece incluso más resistente a la apoptosis¹³⁸. ***La resistencia a la apoptosis puede mejorar la supervivencia de las células endometriales que entran en la cavidad peritoneal y ayudar también a explicar por qué el endometrio ectópico es resistente a la vigilancia y eliminación inmunitaria mediada por los macrófagos.***

En las mujeres normales, los niveles de producción de estrógenos y prostaglandina E₂ (PGE₂) endometriales son bajos porque la actividad de las enzimas aromatasa (que media la síntesis de estrógenos) y ciclooxigenasa 2 (COX-2, que media la síntesis de prostaglandinas) es baja. Además, durante la fase secretora del ciclo, la progesterona estimula la actividad de la 17β-hidroxiesteroide deshidrogenasa (17βHSD), que convierte el estradiol en estrona, un estrógeno menos potente¹⁰. En las mujeres con endometriosis, la actividad de la aromatasa y la COX-2 está aumentada en el endometrio eutópico, y muy elevada en los implantes ectópicos de tejido endometrial. Los niveles tisulares de estriol están elevados, debido a la mayor actividad aromatasa y a la menor actividad 17βHSD, y los niveles tisulares de PGE₂ están aumentados porque la actividad COX-2 está elevada¹⁰. ***El endometrio eutópico y ectópico de las mujeres con endometriosis difiere, por lo tanto, del endometrio normal en, al menos, tres formas importantes y características, mostrando 1) una elevada producción local de estrógenos; 2) una elevada producción local de prostaglandinas, y 3) resistencia a la acción de la progesterona.***

Producción de estrógenos

Existen escasas dudas sobre el importante papel que desempeñan los estrógenos en la patogenia de la endometriosis. Con raras excepciones, la enfermedad surge sólo tras la menarquia y desaparece tras la menopausia¹³⁹. Los estrógenos estimulan la endometriosis, mientras que los inhibidores de la aromatasa causan su regresión¹⁴⁰. ***Hay datos importantes que indican que tanto la producción como el metabolismo de los estrógenos están alterados en la endometriosis, de forma que promueven la enfermedad***^{10, 141, 142}.

En las mujeres con endometriosis, los estrógenos derivan de tres fuentes principales. Al igual que en las mujeres sanas, los estrógenos son secretados por los ovarios a la circulación y liberados directamente a la cavidad peritoneal en la ovulación, y se producen en el tejido adiposo y la piel a través de la conversión de andrógenos circulantes. Sin embargo, en las mujeres con endometriosis también se sintetizan importantes cantidades de estrógenos localmente, en el tejido endometriótico, que expresa una serie completa de enzimas esteroideogénicas, entre ellas la aromatasa¹⁴³.

La hiperproducción de estrógenos en las células del estroma endometriótico se asocia a otra de las anomalías funcionales observadas en los tejidos, la elevada producción local de prostaglandinas. La PGE₂ estimula la expresión de todos los genes que codifican las enzimas esteroideogénicas necesarias para la síntesis de estradiol desde el colesterol en las células del estroma endometriótico, entre ellos, concretamente, *STAR* (que codifica la proteína reguladora aguda esteroideogénica, STAR) y *CYP19A1* (que codifica la aromatasa)¹⁴³. Las células del estroma tanto en el endometrio normal como en el ectópico expresan todos los subtipos de receptor de PGE₂ (EP₁, EP₂, EP₃ y EP₄). En las células del estroma endometrióticas, la activación del receptor EP₂ (por PGE₂) aumenta los niveles intracelulares de monofosfato de adenosina cíclico (AMPc), que induce la expresión de *STAR* y *CYP19A1*^{141, 143, 144}. El PGE o un análogo de AMPc aumenta los niveles de STAR y aromatasa y la actividad de las células del estroma endometrióticas, pero *no* de las células del estroma del endometrio normal^{134, 143, 144}. Estas observaciones indican que la esteroideogénesis dependiente de PGE₂ y AMPc en las células del estroma endometrióticas necesita efectores anterógrados que faltan o tienen la oposición de otros mecanismos inhibidores en las células del estroma del endometrio normal, que no muestran actividad esteroideogénica.

La molécula efectora anterógrada esencial en el tejido endometriótico es el factor esteroideogénico 1 (SF-1), que falta en el endometrio normal. En las células del estroma endometriótico expuestas a PGE₂, SF-1 se une y se ensambla a un complejo de transcripción estimulador, que interactúa con los promotores de *STAR* y *CYP19A1* e induce su expresión¹⁴³. En las células del estroma del endometrio normal, la ausencia de respuesta esteroideogénica a la PGE₂ puede atribuirse a la ausencia de SF-1 y a la presencia de inhibidores transcripcionales de los promotores de los genes *STAR* y *CYP19A1*. Entre estos represores, se encuentran el factor de transcripción 1 del tumor de Wilms (WT1),¹⁴⁵ y la proteína β fijadora de CCAAT/potenciador (C/EBPβ), cuyos niveles son mucho mayores en el endometrio normal que en el tejido endometriótico. Si no existe SF-1, un complejo transcripcional de inhibidores se une a promotores esteroideogénicos, y los inhibe, en las células endometriales¹⁴³.

Producción de prostaglandinas

Las prostaglandinas son hormonas producidas localmente que intervienen en la inflamación y en el dolor. Tanto la PGE₂ como la prostaglandina F_{2α} (PGF_{2α}) se producen en exceso en los tejidos uterino y endometriótico de las mujeres con endometriosis¹⁴⁶. La PGF_{2α} estimula tanto la vasoconstricción como las contracciones del miometrio, causando dolor y dismenorrea. Al igual que en la mayoría de las células, la producción de prostaglandina H₂ (PGH₂) en el miometrio, el endometrio y el tejido endometriótico es catalizada por la ciclooxigenasa (COX), que tiene dos isoformas¹⁴⁷, la COX-1, que dirige principalmente la síntesis basal de prostaglandinas, y la COX-2, que interviene en la inflamación. La PGH₂ se metaboliza a otras prostaglandinas por enzimas con especificidad celular; en el útero, la PGH₂ se convierte en PGF_{2α} (por la acción de la prostaglandina F sintasa) y PGE₂ (por la acción de la prostaglandina E sintasa)¹⁴⁶.

Tanto en el endometrio eutópico como en el ectópico de las mujeres con endometriosis, la COX-2 aumenta en mayor magnitud que en las células del estroma endometrial de las mujeres sin la enfermedad^{148,149}, causando un aumento de la producción de PGE₂ que induce la síntesis local de estrógenos (como se comenta anteriormente) y produce inflamación, que causa dolor^{134,144,150,151}; también puede estar aumentada la actividad de la prostaglandina E sintasa¹⁰. La expresión de COX-2 y la producción de PGE₂ en los tejidos uterinos y endometrióticos son estimuladas por IL-1β, PGE₂ (una acción autocrina), VEGF y estradiol (a través del receptor de estrógenos β)^{10,152-154}. En conjunto, estos mecanismos complementarios y redundantes mantienen unos niveles elevados de producción de PGE₂ en el tejido endometriótico.

Los elevados niveles de PGE en el tejido endometriótico inducen una respuesta inflamatoria clásica, caracterizada por un aumento de la producción de citocinas, metaloproteinasas y quimiocinas. Los mayores niveles de citocinas inflamatorias (IL-1β, IL-6 y TNF-α) promueven la adhesión de tejido endometrial diseminado a superficies peritoneales, y las metaloproteinasas de membrana proteolíticas promueven su implantación^{110,130,132,155-158}. Los mayores niveles de quimiocinas (proteína quimiotáctica de monolitos 1, IL-8 y RANTES) atraen un mayor número de granulocitos, células citotóxicas y macrófagos^{109,110,130,132,155,156,159}, y bucles de retroacción positiva autorreguladores perpetúan el proceso.

Resistencia a la progesterona

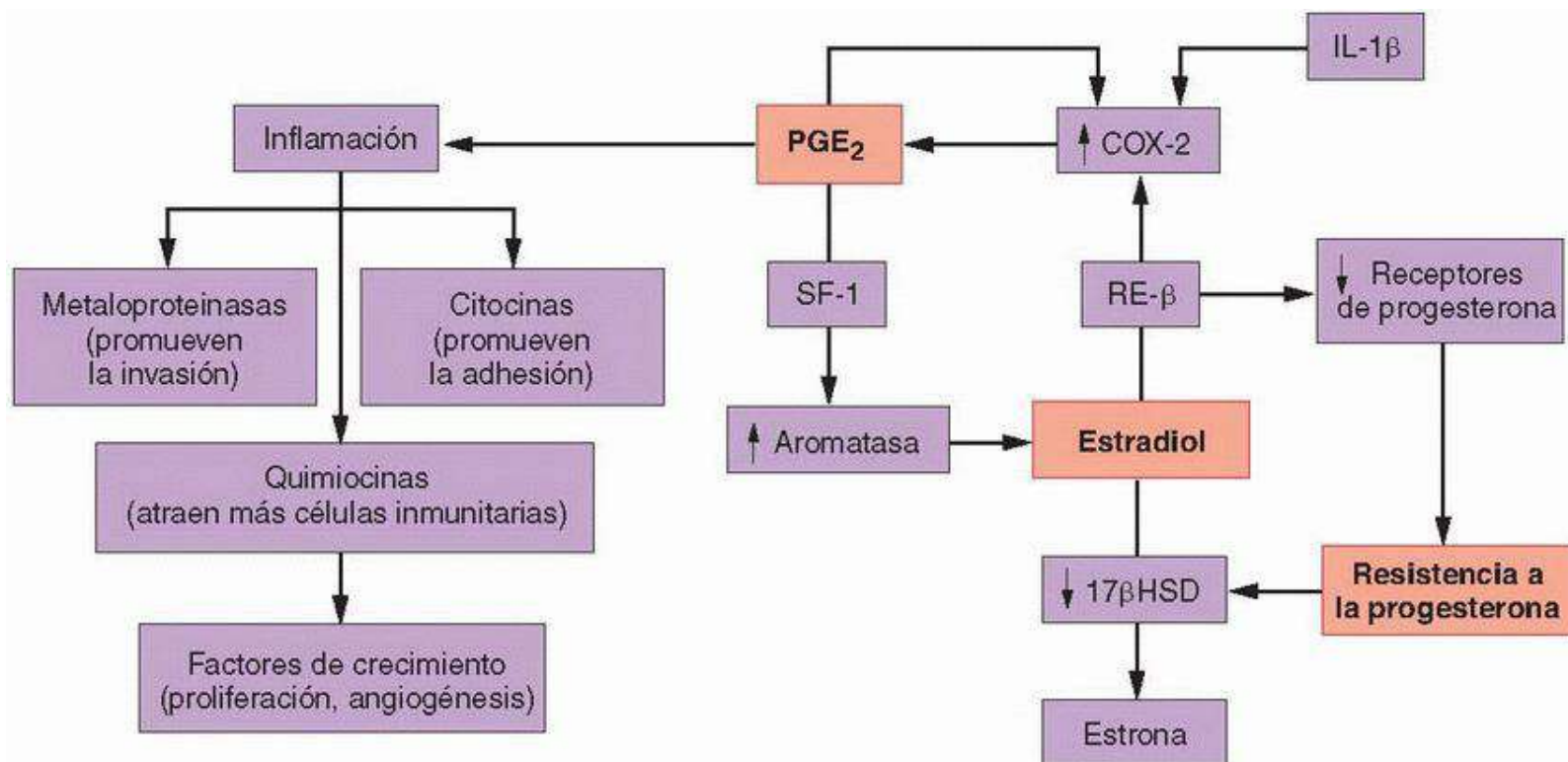
Mientras que los estrógenos empeoran claramente la endometriosis, los efectos de la progesterona no son tan evidentes. La progesterona estimula la proliferación de células del estroma del endometrio normal durante la fase secretora, al menos temporalmente¹⁰. Aunque los progestágenos pueden ser eficaces para aliviar el dolor en las mujeres con endometriosis^{160,161}, diversos moduladores de receptores de progesterona (RP) selectivos que tienen acciones mixtas, agonistas y antagonistas, también lo son^{162,163}. Además, el tejido endometriótico produce cantidades importantes de progesterona y contiene muchos menos RP que el endometrio normal^{144,164}.

En el ciclo menstrual normal, la progesterona induce la proliferación tanto de las células del estroma como de las epiteliales endometriales¹⁶⁵⁻¹⁶⁷. En el epitelio, la progesterona estimula la producción de glucodelina, y en el estroma induce la decidualización y estimula la producción de prolactina. La progesterona también estimula la producción de prolactina en las células del estroma endometrióticas, pero en cantidad significativamente menor, lo que sugiere la existencia de cierto grado de resistencia a la progesterona¹⁶⁸. En el endometrio normal, la progesterona actúa como un antiestrógeno de un modo paracrino, estimulando la producción de ácido retinoico en el estroma¹⁶⁹⁻¹⁷¹, que induce a continuación la actividad 17βHSD en el epitelio¹⁷²⁻¹⁷⁵, lo que da lugar a la conversión de estradiol en estrona, estrógeno menos potente. Sin embargo, en las células del estroma endometriótico, la progesterona no induce la producción de ácido retinoico^{176,177}, y la actividad 17βHSD epitelial sigue siendo baja; los niveles tisulares de estradiol están elevados, porque la gran actividad aromatasa local dirige la producción y la baja actividad 17βHSD altera su metabolismo¹⁶⁸.

El perfil de expresión génica del endometrio en las mujeres con y sin endometriosis ha identificado diversos genes relacionados con las acciones de la progesterona que están disminuidas durante la implantación, cuando los niveles de progesterona suelen aumentar al máximo, como la glucodelina, lo que sugiere que el endometrio eutópico de las mujeres con endometriosis también es resistente a la progesterona^{130,131}. Las alteraciones en la regulación del RP podría explicar el fenómeno¹⁶⁴. Durante el ciclo menstrual normal, los niveles de RP-A y RP-B aumentan progresivamente durante la fase proliferativa y disminuyen tras la ovulación, lo que indica que el estradiol estimula la producción de RP, pero en los tejidos endometrióticos los niveles de RP-A están muy reducidos y los de RP-B son indetectables¹⁰. La disminución de la producción de una proteína fijadora necesaria para la función de los RP también puede contribuir a la resistencia a la progesterona¹⁷⁸.

Cambios epigenéticos

Las concentraciones tan elevadas de SF-1 que se observan en el tejido endometriótico (más de 12 000 veces mayores que en el endometrio normal) parecen estar relacionadas con una isla de citosina-fosfato-guanina (CpG) en su promotor, que está intensamente metilado en las células del estroma del endometrio normal y no metilado en las células del estroma endometriótico¹⁷⁹. Mientras que un factor de transcripción inhibitor se une al promotor de SF-1 metilado, impidiendo que interactúe con activadores de la transcripción, un factor de transcripción estimulador se une al promotor de SF-1 no metilado en las células endometrióticas, y lo activa¹⁸⁰.



Herramientas de imágenes

En comparación con el endometrio normal, los niveles de RE-β más de 100 veces superiores en el tejido endometriótico también se asocian a hipometilación de una isla de CpG, en la región promotora del gen del RE-β, causando niveles elevados de expresión. En las células del estroma endometriótico, el RE-β ocupa el promotor de RE-β e inhibe su actividad, proporcionando niveles elevados de RE-β para unirse al promotor de RP, lo que disminuye la expresión de RP¹⁸¹.

RESUMEN

El modelo molecular de estudio de la patología de la endometriosis se centra en la mayor supervivencia de las células endometriales que refluyen (resistencia a la apoptosis) y las alteraciones funcionales de las células endometriales eutópicas y ectópicas (elevada producción local de estrógenos y prostaglandinas, resistencia a la progesterona) debido a cambios epigenéticos (hipometilación de los promotores para sF-1 y REβ), que se combinan para inducir una respuesta inflamatoria crónica en un ciclo que se autoperpetúa.

La gran producción local de PGE estimula la expresión de la aromatasa (a través de sF-1), lo que produce un aumento de la producción local de estradiol, que estimula la actividad COX-2 (a través de RE-β), con lo que se mantiene el estímulo para la mayor producción de PGE. La PGE también induce una reacción inflamatoria, que aumenta la producción local de citocinas (que promueven la adhesión) y quimiocinas (que atraen mayor número de células inmunitarias, que secretan factores de crecimiento que estimulan la proliferación y la angiogénesis). La mayor expresión de REβ inhibe la expresión de RP, lo que causa resistencia a la progesterona, que se manifiesta como disminución de la actividad 17βHSD, que disminuye el metabolismo de niveles elevados de estradiol local generado a través de la mayor actividad aromatasa.

Finalmente, las respuestas inflamatoria e inmunitaria, la angiogénesis y la apoptosis se alteran de forma que promueven la supervivencia, la fijación y la proliferación del tejido endometrial ectópico.

Mecanismos del dolor

El dolor es el más frecuente de los síntomas asociados a la endometriosis, y los mecanismos que intervienen en su aparición son difíciles de establecer, por diversas razones. El dolor en sí es difícil de medir, sobre todo cuando es crónico. El entorno hormonal influye en la percepción del dolor. El efecto placebo sobre el dolor es considerable y varía entre los estudios. El dolor pélvico crónico tiende a afectar a los sistemas orgánicos circundantes a lo largo del tiempo. La percepción y la tolerancia del dolor también varían notablemente entre las mujeres.

El dolor asociado a la endometriosis se ha atribuido a tres mecanismos principales:

- Los efectos directos e indirectos de la hemorragia focal de los implantes endometriósicos.
- Las acciones de las citocinas inflamatorias en la cavidad peritoneal.
- La irritación o la infiltración directa de los nervios en el suelo de la pelvis.

Entre estos mecanismos, la irritación o la invasión nerviosas han recibido la mayor parte de la atención reciente. La nodularidad dolorosa en el fondo de saco y a lo largo de los ligamentos uterosacros tiene aproximadamente una sensibilidad del 85 % y una especificidad del 50 % como criterio clínico para el diagnóstico de endometriosis infiltrante profunda¹⁸². La fuerte dismenorrea y la intensa dispareunia son síntomas asociados frecuentes; las pacientes con afectación de la pared rectal o en la zona adyacente también pueden tener disquesia¹⁸³. ***La intensidad del dolor asociado a la endometriosis profundamente infiltrante guarda relación con la profundidad de la penetración y con la proximidad o invasión directa de los nervios***^{182, 184-186}.

La inflamación o la invasión nerviosas podrían explicar el dolor de las mujeres con endometriosis profundamente infiltrante, pero no pueden ser el mecanismo causante del dolor en las mujeres que sólo presentan enfermedad superficial. ***Es muy probable que el dolor relacionado con la enfermedad leve tenga que ver con la inflamación resultante de la hemorragia focal cíclica en los implantes peritoneales y alrededor de ellos, o con las acciones de citocinas inflamatorias liberadas por grandes cantidades de macrófagos y otras células inmunitarias en el líquido peritoneal de las mujeres con endometriosis.*** Sin embargo, no hay relación entre el estadio, la localización o las características morfológicas de la endometriosis pélvica y el dolor¹⁸⁷. Sigue siendo un enigma el hecho de que muchas mujeres con endometriosis avanzada tengan un dolor escaso o nulo, y que en cambio las mujeres con enfermedad leve puedan presentar un dolor incapacitante. La causa podría tener que ver con el hecho de que la enfermedad grave es generalmente crónica y que tal vez tenga menos actividad metabólica. También hay indicios de que la activación nerviosa persistente desde los tejidos endometriósicos puede causar la sensibilización central del sistema nociceptivo (neuronas que reciben los estímulos dolorosos), que se manifiesta por hiperalgesia somática (aumento de la sensibilidad al dolor) y zonas de dolor referido en algunas mujeres con endometriosis¹⁸⁸.

Otro mecanismo que puede estar implicado en el dolor asociado a la endometriosis es que el medio hormonal influye en la percepción del dolor. Numerosos estudios han examinado mediciones de la percepción del dolor a lo largo del ciclo menstrual. En un metaanálisis de 16 estudios de este tipo, se concluyó que la tolerancia y los umbrales del dolor sensitivo somático se encuentran cerca de sus niveles más bajos antes y durante la menstruación¹⁸⁹.

Mecanismos de la esterilidad

La endometriosis y la esterilidad están muy relacionadas; entre el 20 % y el 40 % de las mujeres estériles sufren la enfermedad. Son numerosas las observaciones que apoyan una relación causal entre la endometriosis y la esterilidad.

- La prevalencia global de la endometriosis es mayor en las mujeres estériles que en las mujeres fecundas^{7, 8}.
- Las mujeres estériles tienen más probabilidad que las mujeres fecundas de presentar una enfermedad moderada a grave⁸; la prevalencia de la endometriosis mínima en las mujeres estériles con parejas sanas o azoospermicas es comparable¹⁹⁰.
- Aunque reducida a una magnitud similar en las mujeres no tratadas con endometriosis mínima y leve y mujeres con esterilidad idiopática, la fecundidad mensual disminuye más al aumentar la gravedad de la enfermedad¹⁹¹⁻¹⁹⁵.
- La fecundidad mensual de las mujeres con endometriosis mínima y leve tratadas con estimulación con gonadotropinas exógenas e inseminación intrauterina (espermatozoides de donante) es de menos de la mitad de la observada en las mujeres sin la enfermedad¹⁹⁶.
- La fecundidad mensual conseguida con inseminación con espermatozoides de donante en mujeres con endometriosis mínima y

leve es también significativamente menor que en mujeres con una pelvis normal¹⁹⁷⁻¹⁹⁹.

- En conjunto, las tasas de éxitos conseguidas con fecundación *in vitro* (FIV) en mujeres con endometriosis (todos los estadios) son aproximadamente la mitad de las observadas en mujeres con enfermedad tubárica²⁰⁰.
- Las mujeres con endometriosis mínima y leve tienen significativamente más probabilidades de concebir después del tratamiento quirúrgico que las mujeres no tratadas^{201, 202}.

En conjunto, estas observaciones respaldan la conclusión de que la endometriosis disminuye la fecundidad en un grado que se relaciona aproximadamente con la gravedad de la enfermedad.

La menor fecundidad asociada a la endometriosis se ha atribuido a dos mecanismos principales: 1) deformación de la anatomía de los anejos que inhibe o impide la captura del óvulo tras la ovulación, y 2) producción excesiva de prostaglandinas, metaloproteinasas, citocinas y quimiocinas, que causa inflamación crónica que altera la función tubárica, ovárica o endometrial, lo que conduce a la aparición de trastornos de la foliculogénesis, la fecundación o la implantación. El primer mecanismo proporciona una explicación lógica para la esterilidad en las mujeres con estadios avanzados de endometriosis. El segundo mecanismo puede actuar en las mujeres con una afección más leve, pero sigue sin llegarse a un acuerdo sobre si la endometriosis mínima o leve debe contemplarse como una causa de esterilidad.

Se dispone de datos de experimentación razonablemente buenos de la disminución de la fecundidad por la endometriosis cuando causa una deformación macroscópica de la anatomía pélvica. En monas con autoinjertos peritoneales de tejido adiposo o endometrio, los índices acumulados de gestación fueron significativamente menores en los animales que presentaron endometriosis moderada o grave (12 %) que en otros con enfermedad mínima o leve o en los casos de referencia (40 %), y ninguno de los animales con adherencias ováricas pudo concebir²⁰³. La disminución de la fecundidad en las mujeres con endometriosis avanzada también puede deberse a un agotamiento prematuro de la reserva folicular ovárica (por cirugía o destrucción ováricas)²⁰⁴⁻²⁰⁶.

Las pruebas de que la endometriosis causa alteraciones del desarrollo folicular, el transporte tubárico o la función endometrial son relativamente débiles, derivando de observaciones de una mayor apoptosis en las células de la granulosa de las mujeres con endometriosis²⁰⁶, efectos adversos del líquido peritoneal de las mujeres con endometriosis sobre la movilidad de los espermatozoides²⁰⁷ y la función de los ciclos tubáricos *in vitro*²⁰⁸, y alteraciones de la expresión de marcadores de receptividad endometrial²⁰⁹ que pueden deberse a una resistencia intrínseca a la progesterona^{10,210,211}.

Los resultados de numerosos estudios de observación de la eficacia de la FIV en mujeres con endometriosis han sido variables, pero ofrecen algunas enseñanzas útiles. En un metaanálisis de estudios de observación realizado en 2002, se llegó a la conclusión de que las mujeres estériles con endometriosis tenían menos probabilidades de tener éxito que las que presentaban esterilidad por factores tubáricos (OR = 0,56; IC = 0,44-0,70); los resultados fueron peores en los casos de enfermedad grave que cuando la afección era leve²⁰⁰. La respuesta ovárica a la estimulación con gonadotropinas en mujeres con endometriosis era menos activa que en las mujeres con enfermedad tubárica; tanto la concentración máxima de estradiol como el número de ovocitos recuperados fueron menores. Los índices de fecundación e implantación también estaban disminuidos, en comparación con los de las mujeres con todas las indicaciones de FIV o con las mujeres con esterilidad por factores tubáricos aislados²⁰⁰. Estos resultados sugerían que los efectos adversos de la endometriosis sobre la fecundidad no se relacionan exclusivamente con factores anatómicos. Comparadas directamente, las mujeres con endometriosis grave tenían menor concentración máxima de estradiol, menor producción de ovocitos, y menores índices de embarazo y de implantación que las mujeres con enfermedad leve. Por el contrario, los índices de fecundación en las mujeres con endometriosis grave son mayores que los de las mujeres con enfermedad leve, posiblemente porque las mujeres con endometriosis grave tienen una enfermedad más cronificada y con menor actividad metabólica²⁰⁰. Los resultados del análisis siguen siendo polémicos, porque estudios posteriores han proporcionado datos confusos, observando resultados no significativamente diferentes de los de las mujeres con esterilidad idiopática^{212,213}. Los datos del National Report on Assisted Reproductive Technology (ART) estadounidense de 2007 indican que los índices de nacimientos vivos en las pacientes con endometriosis (34,3 %) eran comparables a los de las mujeres con diagnósticos de esterilidad por factores tubáricos (30,7 %), factores masculinos (35,8 %) o idiopática (31,8 %)²¹⁴.

Los menores índices globales de implantación y embarazo observados en las mujeres con endometriosis después de la FIV pueden reflejar una mala calidad de los ovocitos y de la posterior embriogénesis o disminución de la capacidad receptiva del endometrio. Los estudios de resultados de la FIV en receptoras de ovocitos de donante proporcionan el medio para distinguir entre las dos causas. Los ovocitos de donante de mujeres sanas consiguieron resultados parecidos en receptoras con y sin endometriosis, pero los ovocitos de mujeres con endometriosis lograron peores resultados que los de donantes sanas en receptoras sin la enfermedad²¹⁵⁻²¹⁹. Los embriones procedentes de ovocitos recuperados de mujeres con endometriosis también tuvieron menos blastómeros, y mostraron una mayor

incidencia de detención y anomalías del desarrollo morfológico que los precedentes de mujeres sin la enfermedad^{218,220}. En conjunto, estas observaciones indican que es muy probable que los menores índices de implantación y embarazo en las mujeres con endometriosis se deben con mayor probabilidad a alteraciones de la calidad de los ovocitos y de la posterior embriogénesis que a una disminución de la capacidad receptiva del endometrio.

Se ha llevado a cabo una amplia variedad de estudios con el propósito de identificar diferencias en el medio folicular de las mujeres con y sin endometriosis que puedan explicar la presunta mala calidad de los ovocitos de las mujeres con la enfermedad. En dichos estudios se han comparado las cifras y los tipos de células inmunitarias residentes, la producción de diversas hormonas, factores de crecimiento y citocinas, y la expresión de numerosos genes en el líquido folicular y células de la granulosa cultivadas obtenidas de mujeres con y sin endometriosis, pero no se han observado diferencias constantes²²¹.

Aunque los resultados de ciclos de FIV con ovocitos de donante en mujeres con y sin endometriosis no indican que la enfermedad ejerza efectos adversos importantes en la capacidad receptiva del endometrio, el perfil de expresión génica ha identificado diversos productos génicos que pueden estar anormalmente aumentados o disminuidos en el endometrio de mujeres con endometriosis durante el supuesto margen de implantación, entre ellos varias moléculas de adhesión celular, metaloproteinasas de la matriz, factores de transcripción, factores de crecimiento, enzimas y receptores hormonales esteroideos^{130,131,222}. Si la endometriosis tiene efectos adversos sobre la receptividad endometrial, los datos sugieren que pueden superarse mediante el tratamiento con FIV en la mayoría de las mujeres.

Estudios retrospectivos han detectado un mayor riesgo de aborto prematuro en las mujeres con endometriosis²²³⁻²²⁵. Sin embargo, en estudios adecuadamente controlados, los índices de aborto en mujeres con endometriosis no tratadas se han mantenido en los valores previstos normalmente y no han sido superiores a los observados en las mujeres tratadas^{226,228}.

Volver al principio

Diagnóstico de la endometriosis

La definición tradicional de endometriosis requiere la demostración histológica de glándulas y estroma endometriales ectópicos, pero no suele ser necesario un diagnóstico histológico debido a que las características físicas de la enfermedad están bien descritas y se reconocen con facilidad. Desgraciadamente, a pesar de los considerables avances en el conocimiento de la patogenia de la endometriosis, todavía no existe una alternativa no invasiva fiable a la laparoscopia para el diagnóstico de la enfermedad.

Diagnóstico clínico

Los síntomas clínicos de la endometriosis comprenden dismenorrea, dolor, dispareunia, síntomas intestinales o vesicales cíclicos, escasa fecundidad, hemorragia disfuncional y cansancio crónico. En un estudio transversal de 2008 con 1 000 mujeres con endometriosis, se observó que la dismenorrea (79 %) y el dolor (69 %) eran los síntomas que llevaban al diagnóstico con mayor frecuencia²²⁹. Comparando mujeres con endometriosis mínima y leve con aquellas con estadios más avanzados de la enfermedad, la dispareunia era significativamente más habitual en las mujeres con una enfermedad limitada (51 % frente al 39 %), mientras que la escasa fecundidad (22 % frente al 30 %) y la presencia de una masa ovárica (7 % frente al 29 %) conducían al diagnóstico con mayor frecuencia en los casos de endometriosis avanzada²²⁹. Curiosamente, el momento del diagnóstico fue similar entre todas las mujeres. En un gran estudio de casos y controles realizado en el Reino Unido, y que comparaba la prevalencia de síntomas específicos en mujeres con y sin endometriosis, se observó que una mayor proporción de mujeres con endometriosis presentaba dolor abdominal/pélvico, dismenorrea o menorragia (73 % frente al 20 %)²³⁰. Comparadas con los controles, las mujeres con endometriosis tenían mayores riesgos de sufrir dolor abdominal/pélvico (OR = 5,2; IC = 4,7-5,7), dismenorrea (OR = 8,1; IC = 7,2-9,3), menorragia (OR = 4; IC = 3,5-4,5), escasa fecundidad (OR = 8,2; IC = 6,9-9,9), dispareunia y/o hemorragia poscoital (OR = 6,8; IC = 5,7-8,2), quistes ováricos (OR = 7,3; IC = 5,7-9,4), y para el diagnóstico de síndrome del colon irritable (OR = 1,6; IC = 1,3-1,8) y enfermedad inflamatoria pélvica (OR = 3; IC = 2,5-3,6)²³⁰. Estos datos demuestran que, aunque hay síntomas específicos asociados a la endometriosis, los mismos síntomas no son infrecuentes en mujeres que no sufren la enfermedad. También muestran que la endometriosis puede coexistir con el síndrome de colon irritable o la enfermedad inflamatoria pélvica, o ser confundida con ellos. Por tanto, no es extraño que el diagnóstico pueda retrasarse, a menudo durante años²³¹.

La dismenorrea y el dolor de reciente aparición, progresivos o intensos sugieren claramente la presencia de endometriosis, pero no la predicen de un modo fiable²³². La dismenorrea asociada a la endometriosis a menudo comienza antes del inicio del flujo menstrual y suele persistir a lo largo de la menstruación e incluso después de que ésta haya finalizado. El dolor suele ser difuso, se localiza en la profundidad de la pelvis, es sordo, y puede extenderse a la espalda y los muslos o acompañarse de presión rectal, náuseas y diarrea

episódica²³³. El dolor puede ser más frecuente, intenso y asociado a dispareunia y dolor con la defecación en las mujeres con enfermedad profundamente infiltrante que afecta al fondo de saco y al tabique rectovaginal^{183, 234-236}. La dispareunia asociada a la endometriosis suele ser de inicio reciente, más intensa con la penetración profunda justo antes de la menstruación^{237, 238}. Entre el 50 % y el 65 % de las mujeres con endometriosis y dolor tienen dolor intermenstrual¹⁸⁷.

La gravedad de la endometriosis no está relacionada con el número y la intensidad de los síntomas; las mujeres con enfermedad avanzada pueden tener molestias escasas o nulas, mientras que las que presentan enfermedad mínima o leve pueden tener un dolor incapacitante^{187, 237, 238}. Sin embargo, la intensidad del dolor en las mujeres con endometriosis infiltrante profunda generalmente se relaciona con la profundidad y la magnitud de la afección^{183, 234, 237}. La endometriosis extrapélvica puede cursar con una amplia variedad de síntomas cíclicos que reflejan los órganos afectados (cicatrices abdominales^{239, 240}, aparato digestivo y urinario^{61, 241-243}, diafragma²⁴⁴, pleura²⁴⁵ y nervios periféricos²⁴⁶).

Los hallazgos físicos en las mujeres con endometriosis varían ampliamente y, cuando existen, se relacionan con la localización y la extensión de la enfermedad²³⁷. Los genitales externos son característicamente normales. En ocasiones, la exploración con espéculo puede revelar implantes típicos de color azul o lesiones proliferativas rojas que sangran con el contacto, habitualmente en el fondo de saco posterior. Aunque la enfermedad en las mujeres con endometriosis infiltrante profunda que afecta al tabique rectovaginal suele ser palpable, no siempre es visible y en muchos casos puede no haber signos evidentes²³⁵. El útero suele estar en retroversión y puede mostrar disminución de la movilidad o fijación. Las mujeres con endometriomas ováricos pueden tener una masa anexial, fija y dolorosa con la palpación. El dolor focal con la palpación, el engrosamiento, la induración y la nodularidad de los ligamentos uterosacros son algunos de los signos físicos más habituales y, con frecuencia, los únicos^{247, 248}. La exploración física tiene su máxima sensibilidad diagnóstica cuando se efectúa durante la menstruación, pero incluso entonces una exploración normal no descarta el diagnóstico²⁴⁹. ***En conjunto, comparada con el diagnóstico quirúrgico de la endometriosis, que es el método de referencia, la exploración física tiene una sensibilidad, una especificidad y un valor predictivo relativamente bajos***²⁵⁰.

CA-125

El CA-125 es un antígeno de superficie celular expresado por derivados del epitelio celómico (entre ellos el endometrio) que está considerado como un marcador útil para la vigilancia de las mujeres con cáncer ovárico epitelial. Los valores de CA-125 a menudo están elevados en las pacientes con endometriosis avanzada²⁵¹⁻²⁵³, pero también se pueden observar cifras aumentadas al principio del embarazo, durante la menstruación normal y en las mujeres con enfermedad inflamatoria pélvica o leiomiomas. Las concentraciones séricas de CA-125 varían ligeramente a lo largo del ciclo menstrual; en general, las concentraciones son máximas durante la fase menstrual y mínimas en la mitad de la fase folicular y la fase periovulatoria^{249, 254, 255}. No obstante, estudios de la sensibilidad y la reproducibilidad del análisis en función del ciclo han proporcionado resultados contradictorios, y no hay un momento idóneo para realizar la prueba²⁵⁰.

La determinación de la concentración sérica de CA-125 se ha preconizado como prueba de cribado para el diagnóstico de la endometriosis, pero en un metaanálisis de 23 estudios distintos en que se utilizó el diagnóstico quirúrgico como método de referencia, se concluyó que el rendimiento del marcador es bastante deficiente²⁵⁶. Los valores de corte que proporcionan una especificidad global del 90 % tienen una sensibilidad inferior al 30 % y, si se ajustan para conseguir una sensibilidad incluso del 50 %, la especificidad desciende al 70 %. Como prueba de cribado para estadios avanzados de la endometriosis, los valores asociados a una especificidad del 90 % tienen una sensibilidad inferior al 50 %²⁵⁶. ***En general, la sensibilidad de la concentración sérica de CA-125 es demasiado baja para poder ser una prueba de cribado eficaz en el diagnóstico de la endometriosis.***

Las concentraciones séricas de CA-125 pueden tener algún valor en la evaluación preoperatoria de mujeres con sospecha o certeza de la existencia de enfermedad avanzada. En un estudio con 685 mujeres intervenidas quirúrgicamente por endometriosis, las concentraciones séricas medias de CA-125 fueron de 19, 40, 77 y 182 UI/ml en las mujeres con enfermedad mínima, leve, moderada y grave, respectivamente; se sugirió la preparación intestinal preoperatoria en las mujeres con concentraciones séricas mayores de 65 UI/ml (el límite superior de la normalidad es 35 UI/ml) porque tienen más probabilidades de presentar adherencias epiploicas densas, endometriomas rotos u obliteración del fondo de saco²⁵⁷. Las concentraciones séricas de CA-125 también pueden ser útiles para diferenciar los endometriomas ováricos de otros quistes benignos, en especial cuando se combinan con la ecografía transvaginal^{258, 259}. Aunque la concentración sérica de CA-125 generalmente no es un factor de predicción fiable de la eficacia del tratamiento médico^{260, 261}, un aumento mantenido de esta concentración tras el tratamiento quirúrgico predice un pronóstico relativamente desfavorable^{262, 263}.

La ecografía transvaginal puede ser muy útil para identificar a las mujeres con endometriosis avanzada. ***Este método puede detectar endometriomas ováricos, pero no puede visualizar adherencias pélvicas ni focos peritoneales superficiales de la enfermedad.*** Los endometriomas pueden tener características ecográficas variables, pero normalmente aparecen como estructuras quísticas con ecos internos difusos de bajo nivel rodeados de una cápsula ecogénica quebradiza. Algunos pueden presentar tabiques internos o paredes nodulares engrosadas^{259,264}. Cuando existen los rasgos característicos, la ecografía transvaginal tiene una sensibilidad del 90 % o mayor y una especificidad casi del 100 % para la detección de los endometriomas^{265,266}. La ecografía transvaginal o transrectal puede ser especialmente útil cuando se sospecha la existencia de endometriosis profundamente infiltrante que afecta a la vejiga, los ligamentos uterosacros o el tabique rectovaginal²⁶⁷⁻²⁷⁴.

Al igual que la ecografía transvaginal, la resonancia magnética (RM) puede ser útil para detectar endometriomas ováricos y diferenciarlos de otras masas ováricas quísticas, pero no puede visualizar con fiabilidad pequeñas lesiones peritoneales^{269,275,276}. Para la detección de implantes peritoneales, la RM es superior a la ecografía transvaginal, pero continúa identificando sólo el 30-40 % de las lesiones observadas en la intervención quirúrgica. Para la detección de enfermedad documentada por histopatología, la RM tiene aproximadamente una sensibilidad del 70 % y una especificidad del 75 %²⁷⁷. La ventaja principal de la RM sobre la ecografía es su capacidad de distinguir con mayor fiabilidad entre una hemorragia aguda y productos sanguíneos degenerados. Los endometriomas suelen mostrar una elevada intensidad de señal relativamente homogénea en las imágenes ponderadas en T1 y una señal hipointensa en las ponderadas en T2 («sombreado»), mientras que la hemorragia aguda habitualmente tiene baja intensidad de señal en las imágenes ponderadas en T1 y T2²⁵⁰. Sin embargo, un período breve de observación durante el cual los quistes hemorrágicos normalmente remiten consigue el mismo objetivo. El contraste con gadolinio no ofrece valor diagnóstico adicional²⁷⁸. La RM también se puede utilizar para facilitar el diagnóstico de la enfermedad rectovaginal²⁷⁹.

Diagnóstico mediante un ensayo terapéutico

El tratamiento médico de la dismenorrea es evidentemente adecuado antes de considerar la evaluación quirúrgica y el tratamiento de la presunta endometriosis, particularmente en las adolescentes²⁸⁰. Es razonable realizar una prueba terapéutica con un antiinflamatorio no esteroideo (AINE), idealmente combinado con un anticonceptivo con estrógeno/progestágeno o progestágeno solo, cuando los síntomas no sugieren un proceso agudo. En las mujeres adultas con presunta endometriosis, hay quien aconseja realizar una prueba de tratamiento médico con un agonista de la gonadolibarina (GnRH) cuando no existe otra indicación para el tratamiento quirúrgico (p. ej., presunta masa anexial)²⁸¹, basándose en la premisa de que el tratamiento médico empírico en pacientes con dolor pélvico crónico y una elevada probabilidad de endometriosis suele poder evitar un procedimiento quirúrgico diagnóstico.

Los datos de apoyo del tratamiento médico empírico con un agonista de la GnRH derivan principalmente de un estudio clínico, en el que se distribuyeron aleatoriamente mujeres con dolor pélvico crónico moderado o intenso no relacionado con la menstruación y sin respuesta al tratamiento con AINE y antibióticos, para recibir acetato de leuprolida de acción retardada (3,75 mg por vía i.m. al mes durante 3 meses) o placebo antes de la laparoscopia diagnóstica. Las mujeres tratadas con leuprolida quedaron amenorreicas y obtuvieron un mayor alivio de los síntomas antes de la intervención quirúrgica, que reveló la presencia de endometriosis en 78/95 participantes (82 %)²⁸².

Aunque los rigurosos criterios clínicos utilizados resultaron ser bastante específicos (82 %) para el diagnóstico de endometriosis, y el tratamiento fue más eficaz que placebo, la respuesta al tratamiento con leuprolida *no* mejoró la exactitud diagnóstica; las mujeres sin endometriosis demostrada quirúrgicamente tuvieron las mismas probabilidades de obtener alivio de los síntomas con el tratamiento que las que presentaban enfermedad confirmada. Es posible que el tratamiento eliminase o atenuase la enfermedad en las mujeres sin endometriosis documentada o que algunas que presentaron un alivio de los síntomas tuviesen enfermedad penetrante profunda aislada que eludiese la detección²⁸². No obstante, es al menos igual de probable que el tratamiento suprimiese los síntomas relacionados con otra causa²⁸³, que la amenorrea y los síntomas de carencia de estrógenos en las mujeres tratadas les llevasen a sospechar con exactitud que estaban recibiendo fármaco activo e influyesen en su respuesta comunicada o que el hipoestrogenismo inducido por leuprolida aumentase los umbrales del dolor²⁸⁴. ***Los resultados del estudio demuestran la exactitud diagnóstica de criterios clínicos rigurosos y la eficacia del tratamiento empírico con leuprolida en mujeres con dolor pélvico crónico, pero no respaldan la conclusión de que la respuesta clínica al tratamiento tenga valor diagnóstico***^{281,282}.

Diagnóstico quirúrgico

La laparoscopia con examen histológico de las lesiones extirpadas es el método de referencia para el diagnóstico de la

endometriosis. No está claro cuál es el momento óptimo del ciclo menstrual para realizar la laparoscopia, pero para evitar un defecto de diagnóstico, no debe llevarse a cabo la cirugía durante el tratamiento médico hormonal ni en los 3 meses siguientes²⁶⁷. La mayor información sobre el aspecto variable de las lesiones endometriósicas ha duplicado la frecuencia con que se diagnostica la endometriosis con laparoscopia cuando se efectúa una exploración meticulosa y sistemática^{285, 286}.

El implante peritoneal clásico es una lesión de color azul-negro (que contiene depósitos de hemosiderina de sangre atrapada) con cantidades variables de fibrosis circundante, observada típicamente sobre los ovarios y superficies peritoneales del fondo de saco, los ligamentos uterosacros y la fosa ovárica²⁸⁷. **Sin embargo, la mayor parte de los implantes son «atípicos», con un aspecto blanco y opaco, rojo y en llama o vesicular.** Con menos frecuencia, puede detectarse enfermedad en adherencias ováricas, placas de color amarillo-marrón, en defectos peritoneales o afectando al apéndice²⁸⁵⁻²⁸⁹. Las lesiones rojas son muy vasculares y proliferativas, y representan un estadio inicial de la enfermedad²⁹⁰. Las lesiones pigmentadas representan enfermedad más establecida o avanzada. Ambas son metabólicamente activas y casi siempre se acompañan de síntomas. Las lesiones blancas son menos vasculares y activas, y con menos frecuencia sintomáticas^{290,291}. Estudios seriados de laparoscopia han revelado que existe una progresión natural en el aspecto de las lesiones endometriósicas con el tiempo, y que pueden observarse diversas lesiones en un momento concreto en cualquier mujer^{292, 293}.

Unos criterios histológicos estrictos confirmarían el diagnóstico quirúrgico de endometriosis en aproximadamente el 50-65 % de las lesiones extirpadas^{287,294}. Cuando el diagnóstico es dudoso, debe realizarse la biopsia de las áreas sospechosas para evitar un error diagnóstico, así como un tratamiento inadecuado e innecesario²⁹⁵; entre las lesiones que pueden confundirse con endometriosis, se encuentran la endosalpingiosis, la hiperplasia mesotelial, los depósitos de hemosiderina, los hemangiomas, los restos suprarrenales, los cambios inflamatorios y la esplenosis²⁹⁶. Por el contrario, un resultado negativo en la laparoscopia es muy fiable para descartar la endometriosis²⁹⁵. Son frecuentes los signos microscópicos de endometriosis en el peritoneo de aspecto normal en mujeres estériles asintomáticas con y sin otra enfermedad evidente (6-13 %) ^{290,297}, pero esto tiene una importancia clínica dudosa porque puede estar presente en la mayoría de las mujeres pero progresa sólo en algunas²⁹⁸.

Los endometriomas suelen aparecer como quistes lisos y oscuros, normalmente asociados a adherencias y con un líquido marrón denso parecido al chocolate^{234,299}. Los endometriomas de mayor tamaño suelen ser multiloculares. Una inspección visual cuidadosa de los ovarios es en general muy fiable para la detección de endometriomas³⁰⁰, pero cuando se sospecha seriamente la enfermedad y no se demuestra con facilidad, puede ser útil una exploración meticulosa con punción y aspiración del ovario³⁰¹. Los endometriomas ováricos suelen ir acompañados de otras muchas lesiones peritoneales visibles³⁰². En cambio, la endometriosis infiltrante profunda es en gran medida retroperitoneal, con frecuencia no visible con facilidad y a menudo aislada; incluso puede representar una afección distinta derivada de restos müllerianos en el tabique rectovaginal^{303,304}.

Sistemas de clasificación y estadificación

Como el tratamiento y el pronóstico de las mujeres con endometriosis están determinados en cierto grado por la gravedad de la enfermedad, es útil disponer de un sistema de clasificación uniforme que tenga en cuenta la distribución y la intensidad de la afección. Una clasificación uniforme válida también es esencial para comparar los resultados de ensayos terapéuticos realizados en distintos centros.

En 1979, la American Fertility Society (actualmente, la American Society for Reproductive Medicine; ASRM) elaboró un sistema de clasificación basado en los hallazgos quirúrgicos en la laparoscopia o la laparotomía que se modeló conforme a los utilizados para graduar las enfermedades malignas³⁰⁵. El sistema asignaba una puntuación, según el tamaño, la profundidad y la localización de las lesiones y las adherencias asociadas. El sistema de clasificación fue revisado en 1985³⁰⁶, y de nuevo en 1996, para reconocer la morfología variable de la endometriosis y mejorar la uniformidad en la puntuación y el valor pronóstico en las mujeres con dolor o esterilidad³⁰⁷. La versión actual del sistema de clasificación revisado es el instrumento de clasificación más aceptado, pero sigue adoleciendo de limitaciones importantes³⁰⁸. Destaca entre ellas la correlación relativamente escasa con los índices de embarazo^{309,310}. Se prevén nuevas revisiones del esquema de clasificación actual conforme aumenten los conocimientos de la patogenia de la esterilidad, que probablemente incluyan ponderaciones y umbrales de procedencia empírica para definir los estadios de la enfermedad; podrían incorporarse otros factores si demuestran tener valor pronóstico³¹¹.

La clasificación de la endometriosis utilizada con mayor frecuencia en la práctica clínica es descriptiva y relativamente sencilla:

- Endometriosis mínima: enfermedad superficial aislada sobre la superficie peritoneal, sin adherencias importantes asociadas.

- Endometriosis leve: enfermedad superficial dispersa sobre la superficie peritoneal y los ovarios, suponiendo en conjunto menos de 5 cm, sin adherencias importantes asociadas.
- Endometriosis moderada: enfermedad multifocal, tanto superficial como invasiva, que puede asociarse a adherencias que afectan a las trompas de Falopio, a los ovarios o a ambos.
- Endometriosis grave: enfermedad multifocal, tanto superficial como invasiva, que incluye grandes endometriomas ováricos, asociados generalmente a adherencias, tanto ligeras como densas, que afecta a las trompas de Falopio, los ovarios y el fondo de saco.

En el año 2009, se propuso un nuevo sistema de estadificación, denominado Endometriosis Fertility Index (EFI), que combinaba los factores que mejor predicen la gestación (sin FIV) tras el análisis de datos clínicos y quirúrgicos (275 variables) recogidos de 579 pacientes estériles con endometriosis³¹⁰. La puntuación EFI (0-10, representando el 0 el peor pronóstico, y el 10 el mejor) se validó recopilando datos comparables de 222 pacientes más, calculando la puntuación para cada una, y observando la buena correlación entre los índices de embarazo real y previsto (calculado a partir del análisis de la tabla de vida). El elemento esencial del nuevo sistema de estadificación, que no incorporaban los anteriores, es una medida numérica de la anatomía funcional, basada en la evaluación detallada de las trompas (extensión de la afectación serosa, movilidad y permeabilidad), las fimbrias (extensión de la afectación, arquitectura) y los ovarios (tamaño, extensión de la lesión superficial). La puntuación EFI predice índices acumulados de gestación durante 3 años después de la cirugía, que oscilan entre un valor del 10 % (EFI 0-3) hasta un valor del 75 % (EFI 9-10)³¹⁰. Según el informe original, el método es prometedor como herramienta clínica para desarrollar planes terapéuticos en pacientes estériles con un diagnóstico quirúrgico de endometriosis. Finalmente, la utilidad clínica de la EFI se basará en la validación independiente adicional y su aceptación general por los médicos.

RESUMEN

Una evaluación clínica minuciosa puede identificar a las mujeres que probablemente sufren endometriosis, pero no puede establecer el diagnóstico. Aunque la concentración sérica de CA-125 puede proporcionar indicios que corroboran la enfermedad, la sensibilidad de la prueba es demasiado baja para que sea un instrumento de detección eficaz. La ecografía transvaginal y la RM son muy sensibles y específicas para la detección de endometriomas ováricos, pero no visualizan con fiabilidad implantes peritoneales de la enfermedad. Aunque el tratamiento médico empírico puede ayudar a las mujeres con presunta endometriosis a evitar la cirugía diagnóstica, una respuesta clínica al tratamiento no establece el diagnóstico de endometriosis. En la mayoría de las mujeres, dicho diagnóstico requiere una exploración laparoscópica meticulosa y sistemática. El estudio histológico de las lesiones extirpadas puede confirmar las impresiones quirúrgicas y se prefiere para establecer el diagnóstico con una certeza razonable, aunque no es imprescindible.

Volver al principio

Tratamiento de la endometriosis

El tratamiento de la endometriosis depende de las manifestaciones clínicas, que entran dentro de dos categorías básicas: dolor pélvico y esterilidad. Dado que ambos pueden ser muy difíciles de evaluar objetivamente, los resultados de los ensayos terapéuticos deben interpretarse cuidadosamente.

Para proporcionar información real, los estudios de los efectos de los tratamientos del dolor deben usar una medida objetiva validada del mismo, seguir a las pacientes durante un tiempo prolongado (porque la recidiva del dolor depende del tiempo) y utilizar un control con placebo, porque el efecto del placebo en los estudios del dolor suele ser bastante importante (30-50 %). Los estudios de los efectos de los tratamientos sobre el volumen de la endometriosis son igualmente difíciles de realizar e interpretar, porque la enfermedad puede desaparecer espontáneamente y también puede recidivar o avanzar tras la interrupción del tratamiento. Los estudios de los efectos de los tratamientos sobre la fecundidad deben tener presente que la mayoría de las mujeres con endometriosis y esterilidad son sólo subfecundas, no estériles; pueden concebir, pero de un modo menos eficaz. Lo ideal es comparar la fecundidad del ciclo durante un intervalo de tiempo definido con la de un grupo de mujeres con afectación similar pero no tratadas.

El tratamiento de la endometriosis puede ser expectante o limitarse al uso de analgésicos, o puede consistir en uno o una combinación de tratamientos médicos, cirugía conservadora o definitiva, o una combinación de tratamiento médico y quirúrgico. El tratamiento expectante suele reservarse para pacientes sin síntomas importantes y para las que se acercan a la menopausia. Sin embargo, incluso las pacientes con pocos síntomas pueden beneficiarse del tratamiento destinado a evitar el avance de la enfermedad³¹². Dado que la endometriosis suele resolverse después de la menopausia, debido al notable descenso de la producción ovárica de estrógenos, las mujeres perimenopáusicas con síntomas leves pueden elegir entre el tratamiento expectante o un tratamiento limitado a analgésicos no narcóticos,

a corto plazo. Las mujeres jóvenes con síntomas importantes necesitarán generalmente un tratamiento médico o quirúrgico más agresivo.

Tratamiento médico

Las mujeres con dolor pélvico, presunta endometriosis y ninguna otra indicación para el tratamiento quirúrgico pueden tratarse de un modo eficaz con tratamiento médico empírico sin establecer un diagnóstico quirúrgico²⁸¹, teniendo en cuenta que una respuesta al tratamiento no establece el diagnóstico de endometriosis, como se señala en una sección anterior de este capítulo. El tratamiento médico empírico puede consistir en antiinflamatorios no esteroideos (AINE) o anticonceptivos con estrógenos/progestágenos, en las mujeres con síntomas leves, o con un agonista de la gonadolibarina (GnRH), en las que presentan dolor pélvico moderado o intenso. ***Aunque los síntomas mejorarán en la mayoría de los casos, es importante destacar que los tratamientos médicos carecen de efecto medible sobre la fecundidad y no son un tratamiento eficaz para pacientes con endometriosis o adherencias pélvicas***^{267,313,314}. En consecuencia, las mujeres estériles y aquellas con presuntos endometriomas o enfermedad más avanzada se tratan mejor quirúrgicamente.

Los tratamientos médicos tradicionales de la endometriosis se han basado en la teoría de Sampson de la menstruación retrógrada y la implantación, y en la sencilla premisa de que cabe esperar que el endometrio ectópico responda al tratamiento de una forma muy parecida al endometrio eutópico normal. Por consiguiente, los objetivos terapéuticos han sido reducir o eliminar la menstruación cíclica, disminuyendo así la siembra peritoneal y la probabilidad de que se formen nuevos implantes, y suprimir el crecimiento y la actividad del endometrio, previendo que ocurriría lo mismo en los implantes endometriósicos que proceden de él. Estos simples conceptos operativos han configurado los tratamientos médicos de la endometriosis durante decenios, pero nuestro conocimiento cada vez mayor de la patogenia de esta enfermedad a nivel molecular está empezando a alumbrar nuevas estrategias terapéuticas dirigidas al mecanismo de la enfermedad.

Anticonceptivos mixtos

Los anticonceptivos mixtos (estrógenos-progestágenos), tomados de forma cíclica o continua, han constituido un elemento esencial del tratamiento médico de la endometriosis sintomática casi desde su introducción³¹⁵. Incluso hoy, son el tratamiento más recetado para esta enfermedad. El tratamiento continuo ha sido denominado «pseudoembarazo» porque el tratamiento con estrógenos y progestágenos induce amenorrea y decidualización endometrial, y parece el entorno con concentraciones elevadas de estrógenos y progesterona del embarazo, que se ha considerado ampliamente que mejora o inhibe la endometriosis. Pocos datos señalan que los anticonceptivos mixtos también pueden mejorar la apoptosis del tejido endometrial eutópico en las mujeres con endometriosis³¹⁶.

Los anticonceptivos mixtos son una buena elección inicial en las mujeres con síntomas leves que también necesitan anticoncepción. Se puede esperar que proporcionen un alivio eficaz del dolor asociado a la endometriosis en el 75-90 % de las mujeres afectadas, particularmente cuando se administra de forma continua³¹⁷⁻³²². También pueden contribuir a evitar la progresión de la endometriosis. No existen datos de que haya una formulación superior a las demás. Una de las ventajas de este tratamiento frente a otros tratamientos médicos es que puede administrarse indefinidamente. Pueden usarse los estrógenos complementarios (estrógenos conjugados, 1,25 mg, o estradiol micronizado, 2 mg/día, durante 7-10 días) para controlar la hemorragia intermenstrual episódica, que es más frecuente con el tratamiento continuo que con el cíclico.

Progestágenos

Los progestágenos se utilizan desde hace tiempo para tratar la endometriosis sintomática, porque inhiben el crecimiento endometrial (y probablemente el crecimiento del tejido endometriósico), induciendo primero la decidualización y, a continuación, la atrofia^{323,324}. En dosis elevadas, también pueden inhibir la secreción hipofisaria de gonadotropinas y la ovulación, induciendo la aparición de amenorrea. Se dispone de una gran variedad de progestágenos distintos, entre ellos los derivados de la progesterona como el acetato de medroxiprogesterona y otros derivados de la 19-nortestosterona, de los cuales el prototipo es la noretindrona. El efecto supresor de los progestágenos sobre las metaloproteinasas de la matriz endometrial (se sabe ahora que estas enzimas contribuyen a la patogenia de la endometriosis) podría ser otra acción útil³²⁵. Aunque la actividad de las metaloproteinasas de la matriz en el endometrio eutópico de las mujeres con endometriosis es excepcionalmente resistente a la supresión con progesterona³²⁶, las dosis altas utilizadas en el tratamiento de la enfermedad pueden ser suficientes para superar el efecto.

Se han utilizado con eficacia diferentes progestágenos para el tratamiento del dolor (dismenorrea, dispareunia, dolor intermenstrual) asociado a la endometriosis^{160,327-330}. El acetato de medroxiprogesterona puede administrarse por vía oral (20-100 mg/día) o parenteral (150 mg por vía i.m. cada 3 meses). Los efectos secundarios consisten en náuseas, aumento de peso, retención de líquidos, mastalgia, hemorragia intermenstrual episódica y depresión. La hemorragia intermenstrual es frecuente (35-50 %), pero generalmente bien tolerada y suele poderse eliminar con ciclos breves de estrógenos complementarios (estrógenos conjugados 1,25 mg o estradiol 2 mg/día durante

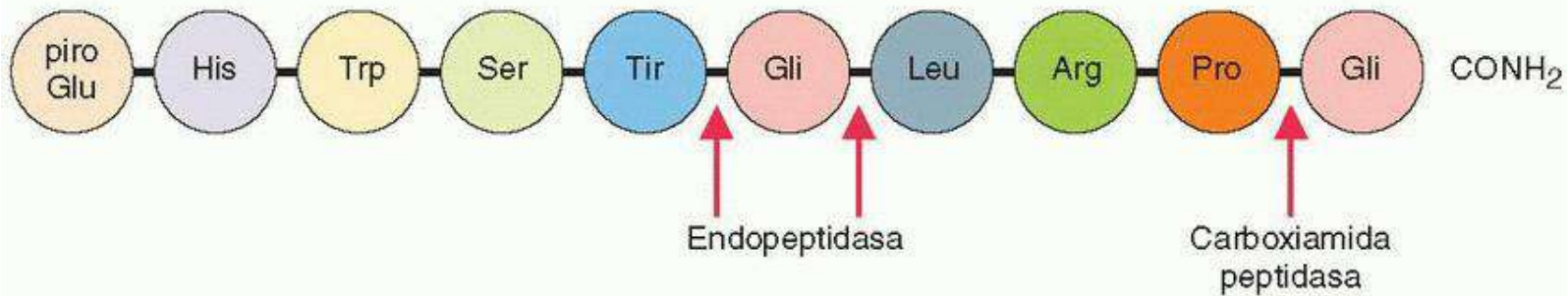
7-10 días). La depresión no es infrecuente (alrededor del 5 %), y puede ser suficientemente grave para exigir la interrupción del tratamiento. En un estudio controlado y aleatorizado, se demostró que las dosis elevadas de acetato de medroxiprogesterona (100 mg/día durante 6 meses) inducía la remisión completa de toda la endometriosis visible en el 50 % de las mujeres, en comparación con el 12 % de las tratadas con placebo, y la remisión completa en el 13 %, en comparación con el 6 % de los controles tratados con placebo³²⁸. El acetato de noretindrona (5-15 mg/día) y el acetato de megestrol (40 mg/día) también se han utilizado en el tratamiento de la endometriosis, y tienen efectos secundarios similares a los observados con el acetato de medroxiprogesterona^{331,332}. El dispositivo intrauterino que libera levonorgestrel es otra opción que puede tener un valor concreto en las mujeres con endometriosis rectovaginal profundamente infiltrante³³³⁻³³⁷, y algunos datos señalan que el implante subdérmico de etonogestrel también puede ser eficaz para disminuir el dolor asociado a la endometriosis^{338,339}.

Los progestágenos pueden tener efectos adversos en las concentraciones séricas de lipoproteínas. Los que derivan de la 19-nortestosterona disminuyen significativamente las HDL; los efectos del acetato de medroxiprogesterona son menos intensos^{340,341}. Sin embargo, durante un período relativamente breve (de meses) es improbable que estos efectos tengan importancia clínica. En dosis superiores, los efectos inhibidores de los progestágenos sobre el eje hipotálamo-hipófiso-ovárico pueden ser suficientes para inducir un estado hipogonadal, que provoque una disminución del 2-4 % de la densidad mineral ósea de la columna vertebral durante un período de 6-12 meses; el tratamiento a más largo plazo puede causar incluso una pérdida mayor, pero la recuperación suele ser rápida después de suspender el tratamiento y es improbable que se produzca alguna repercusión en el riesgo de fracturas³⁴². Aunque los progestágenos son un tratamiento eficaz para el dolor asociado a la endometriosis, los efectos adversos sobre la fecundidad limitan su utilidad en las mujeres estériles que desean quedarse embarazadas.

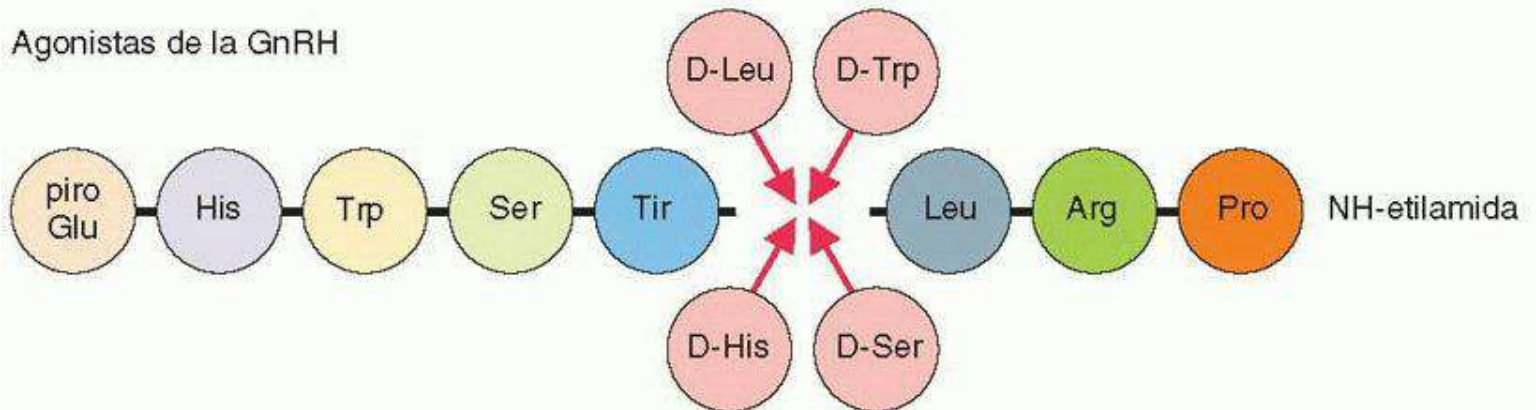
Agonistas de la GnRH

Los agonistas de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) derivan de la GnRH natural por sustitución del L-aminoácido natural en la posición 6 del decapeptido por un D-aminoácido. La sustitución proporciona un agonista resistente a la degradación, que aumenta la semivida y el tiempo de ocupación del receptor. La secreción hipofisaria de folitropina (FSH) y lutropina (LH) requiere un estímulo hipotalámico pulsátil de GnRH, que permite reponer las concentraciones de receptores entre los pulsos; una infusión intravenosa constante de GnRH genera una respuesta inicial, seguida de una disminución de las concentraciones de receptores, que desensibiliza la hipófisis a cualquier estimulación continua. Los agonistas de la GnRH de acción prolongada (leuprolida, nafarelina, goserelina, buserelina, triptorelina) tienen el mismo efecto, induciendo un estado de hipogonadismo hipogonadótropo que se ha denominado «seudomenopausia» u «ovariectomía médica», aunque ambos términos son inapropiados^{343,344}. En la menopausia, los ovarios no producen estrógenos porque carecen de folículos, y lo mismo sucede en las mujeres castradas, en las que faltan los ovarios; en ambos casos, las concentraciones séricas de gonadotropinas están muy elevadas. En cambio, las mujeres tratadas con agonistas de la GnRH no producen estrógenos porque sus ovarios no reciben una estimulación eficaz de las gonadotropinas; las concentraciones de FSH y LH son muy bajas. Los agonistas de la GnRH son eficaces en el tratamiento de la endometriosis porque inducen un estado hipogonadal, que priva de apoyo estrogénico a la enfermedad existente, y amenorrea, que elimina cualquier posibilidad de nueva siembra peritoneal.

Gonadoliberina



Agonistas de la GnRH



Herramientas de imágenes

Los agonistas de la GnRH pueden administrarse por vía intramuscular, subcutánea o intranasal; la vía varía con el fármaco específico. Aproximadamente el 75 % de las mujeres presentan hipogonadismo en 4 semanas de tratamiento, y casi todas a las 8 semanas³⁴⁵. Los efectos secundarios de los agonistas de la GnRH son los del hipogonadismo, y consisten en sofocos, sequedad vaginal progresiva, disminución de la libido (está inhibida la producción de estrógenos y andrógenos), depresión, irritabilidad, cansancio, cefalea, cambios de la textura de la piel y disminución de la densidad mineral ósea. Más del 80 % refiere síntomas vasomotores, y el 30 % comunica la aparición de síntomas vaginales y cefalea³⁴⁶. El tratamiento con agonistas de la GnRH no tiene los efectos adversos sobre las concentraciones séricas de lípidos y lipoproteínas asociados al tratamiento con danazol o con dosis elevadas de progestágenos^{347,348}. **La disminución de la densidad mineral ósea asociada a las pautas habituales de tratamiento con agonistas de la GnRH (6 meses) es importante; la osteopenia se produce en la columna lumbar (hueso trabecular) y el cuello femoral (hueso cortical), y puede aproximarse o incluso superar el 1 % al mes³⁴⁹⁻³⁵¹.** Tras la suspensión del tratamiento, la osteopenia se resuelve lentamente³⁵¹⁻³⁵³, pero no de forma completa en todas las mujeres³⁵⁴⁻³⁵⁶. La pérdida de hueso trabecular puede dañar la estructura ósea en tal grado que no sea posible corregirla con eficacia³⁵⁷.

En los intentos por evitar la disminución de la densidad mineral ósea que acompaña al tratamiento con agonistas de la GnRH, se han desarrollado distintas estrategias terapéuticas complementarias. Las pautas complementarias de estrógenos-progestágenos combinados en dosis bajas (estrógenos conjugados 0,625 mg y acetato de medroxiprogesterona 2,5 mg/día o noretindrona 5 mg/día)^{358,359} se basan en la idea de que la concentración de estrógenos necesaria para favorecer la endometriosis es mayor que la necesaria para prevenir los síntomas vasomotores o la reducción de la densidad mineral ósea. Los resultados conseguidos con pautas complementarias de estrógenos-progestágenos combinados en dosis bajas apoyan esta «hipótesis del umbral estrogénico»³⁶⁰. Sin embargo, las pautas complementarias sólo con estrógenos en dosis bajas no son aconsejables; un ensayo clínico (1 mg/día de estradiol oral) se interrumpió prematuramente por la presencia de dolor recurrente en las pacientes tratadas³⁶¹. Se han descrito otras muchas pautas complementarias, como progestágenos solos (noretindrona 2,5-5 mg/día)³⁵⁹, tibolona (2,5 mg/día)³⁵⁰, bisfosfonatos (etidronato cíclico, 400 mg/día durante 2 semanas cada 2 meses³⁶²; alendronato, 10 mg/día³⁶³) y el modulador selectivo de los receptores estrogénicos, raloxifeno (60 mg/día)³⁶⁴. **Las pautas de tratamiento complementarias de estrógenos-progestágenos combinados protegen el hueso y tiene la ventaja adicional de prevenir los sofocos y la aparición de atrofia genitourinaria.** La eficacia de las pautas complementarias sólo con

progestágenos ha sido menos constante^{365,366}. La endometriosis en sí misma no se acompaña de osteopenia³⁶⁷. Los datos de estudios clínicos aleatorizados indican que las pautas hormonales complementarias protegen el tejido óseo y reducen los síntomas del déficit estrogénico, sin sacrificar el control del dolor asociado a la endometriosis^{345,346}.

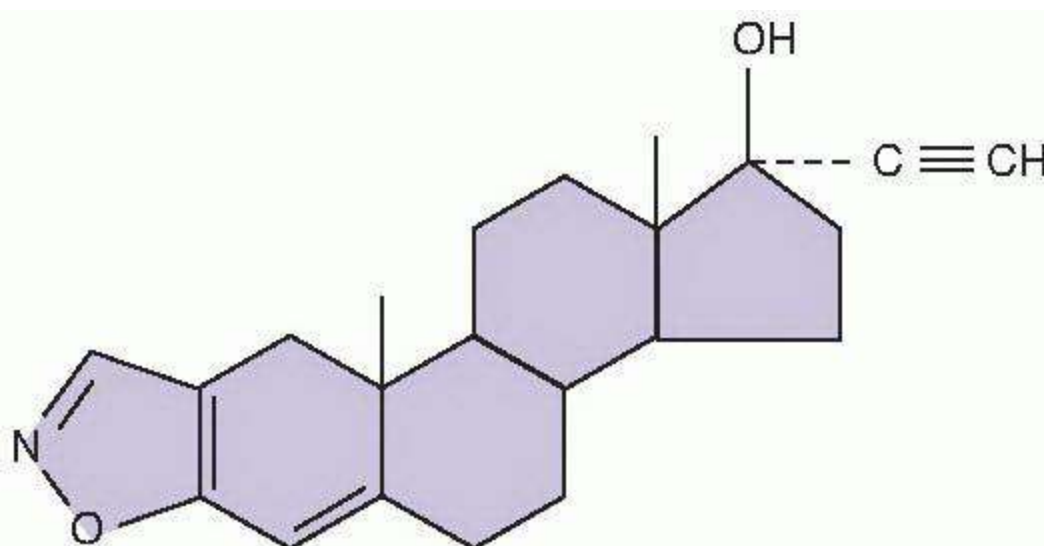
Los agonistas de la GnRH han demostrado ser eficaces para aliviar el dolor de mujeres con endometriosis; todos los agonistas parecen tener la misma eficacia^{346,368,369}. Diversos estudios clínicos que comparan el tratamiento con agonistas de la GnRH con y sin tratamiento complementario con hormonas esteroideas han llegado a la conclusión de que el tratamiento combinado es tan eficaz como el agonista en solitario, aunque producen menos efectos secundarios relacionados con el déficit estrogénico³⁷⁰⁻³⁷⁴. Aunque muchos eligen no iniciar el tratamiento complementario hasta tener controlado el dolor, los datos indican que no es necesario retrasar el tratamiento complementario en la mayoría de las mujeres³⁷⁴. Tras la interrupción del tratamiento, puede volver a aparecer pronto un dolor igual o menos intenso; el índice de recidiva es de, al menos, el 10-20 % al año^{160,375-377}. El índice de recidiva global acumulada 5 años después del tratamiento con un agonista de la GnRH es de, aproximadamente, el 55 %, menor en las mujeres con endometriosis mínima o leve (37 %) que en las que presentan enfermedad avanzada (74 %)³⁷⁸.

En un gran estudio clínico controlado, el tratamiento con leuprolida disminuyó el volumen de la endometriosis casi en el 90 % de las mujeres³⁷⁹. En otros muchos estudios de comparación entre un agonista de la GnRH y el danazol, se ha llegado a la conclusión de que la eficacia es la misma^{369,375,380-383}. En otro que comparó un agonista de la GnRH (leuprolida) con un progestágeno (linestrenol), se observó una mayor disminución de la enfermedad en las mujeres tratadas con el agonista³⁸⁴. El tratamiento con un agonista de GnRH puede disminuir a veces el tamaño de los endometriomas, pero no los elimina³⁸⁵.

Danazol

El danazol es el primer fármaco autorizado para el tratamiento de la endometriosis en Estados Unidos. Se trata de un derivado isoxazol de la 17 α -etinitestosterona, que se administra por vía oral y que actúa fundamentalmente inhibiendo el pico de LH urinario a mitad del ciclo e induciendo un estado de anovulación crónica, aunque también inhibe diversas enzimas esteroidógenas y aumenta las concentraciones de testosterona libre³⁸⁶⁻³⁸⁹. Los numerosos efectos diferentes del danazol se combinan para proporcionar un entorno con abundantes andrógenos y escasos estrógenos, que inhibe el crecimiento de la endometriosis. La amenorrea que suele producirse con el tratamiento con danazol también disminuye la nueva siembra peritoneal³⁹⁰.

El danazol ha demostrado su eficacia para disminuir el dolor relacionado con la endometriosis (dismenorrea, dispareunia intensa, dolor premenstrual) hasta en el 90 % de las mujeres tratadas^{328,391}; la mediana del tiempo hasta la reaparición del dolor tras la interrupción del tratamiento es de alrededor de 6 meses³⁹². Los estudios que examinan el efecto del danazol sobre implantes endometriósicos (evaluados típicamente tras 6 meses de tratamiento) han observado uniformemente un descenso en el volumen de la enfermedad que oscila entre el 40 % y el 90 %^{369,375,393-396}. En un estudio controlado y aleatorizado, se observó la regresión de la enfermedad en el 60 % de las mujeres tratadas con danazol y en el 18 % de las tratadas con placebo³²⁸.



Danazol

Aunque el danazol es eficaz para el tratamiento del dolor asociado a la endometriosis, las dosis recomendadas (400-800 mg/día) tienen importantes efectos secundarios androgénicos e hipoestrogénicos que limitan su utilidad clínica. Los más habituales son: aumento de peso, retención de líquidos, cansancio, disminución del tamaño mamario, acné, piel grasa, hirsutismo, vaginitis atrófica, sofocos, calambres musculares y labilidad emocional. Algunos pueden preverse, y aparecen hasta en el 80 % de las mujeres que toman danazol, pero menos del 10 % tiene suficientes efectos secundarios como para justificar la interrupción del tratamiento³⁹⁷. El danazol se ha asociado a la virilización intrauterina de un feto femenino, y no debe administrarse cuando existe alguna posibilidad de gestación³⁹⁸. Las acciones androgénicas del danazol también pueden volver profunda la voz de un modo irreversible^{399,400}. Los cambios adversos del perfil lipídico reflejan los efectos androgénicos del fármaco; las concentraciones de colesterol total y de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) están aumentadas y las concentraciones de lipoproteínas de elevada densidad (HDL) están disminuidas, pero estos efectos no suponen un riesgo significativo en un tiempo de tratamiento relativamente corto. En raras ocasiones, el tratamiento con danazol puede causar lesión hepática o trombosis arterial^{397,401}. Las dosis menores de danazol se toleran mejor, pero también son, posiblemente, menos eficaces^{402,403}. Este fármaco también se ha administrado por vía vaginal, aunque la experiencia es limitada⁴⁰⁴.

Inhibidores de la aromatasa

Aunque no están autorizados para el tratamiento de la endometriosis, los inhibidores de la aromatasa proporcionan un nuevo y prometedor enfoque terapéutico de la enfermedad^{10,140,405}. Estos fármacos inhiben eficazmente la producción de estrógenos en la periferia (p. ej., encéfalo, tejido adiposo) y en los tejidos endometriósicos, así como en el ovario¹⁴⁰.

En numerosos informes de casos y pequeñas series, se ha observado que los inhibidores de la aromatasa (anastrozol, 1 mg/día, letrozol, 2,5 mg/día) son eficaces para el tratamiento del dolor asociado a la endometriosis⁴⁰⁵⁻⁴¹¹. En un estudio clínico aleatorizado, que comparó el tratamiento sólo con un agonista de la GnRH con la combinación de un agonista y anastrozol en el tratamiento postoperatorio de mujeres tratadas quirúrgicamente por endometriosis, se observó que la adición de un inhibidor de la aromatasa prolongaba significativamente el tiempo hasta la recidiva; 14/40 mujeres (35 %) tratadas con un análogo de la GnRH únicamente y 3/40 (7,5 %) tratadas también con anastrozol presentaron síntomas recurrentes durante 24 meses de seguimiento⁴¹². Una revisión sistemática de 2008 que incluyó ocho estudios sobre el tratamiento con inhibidores de la aromatasa para el dolor asociado a endometriosis concluyó que son pocos los datos que apoyan su eficacia⁴¹³.

Puede esperarse que los inhibidores de la aromatasa causen una pérdida ósea significativa con el uso prolongado, y no pueden utilizarse en solitario en las mujeres premenopáusicas, porque estimulan la liberación de FSH, lo que causa la aparición de múltiples quistes ováricos. Para evitar la complicación, deben usarse en combinación con un agonista de la GnRH o acetato de noretindrona (5 mg/día) en las mujeres premenopáusicas. En un estudio, se observó que el tratamiento combinado con letrozol y noretindrona era más eficaz que la noretindrona sola para reducir el dolor y la dispareunia intensa en las mujeres con endometriosis rectovaginal profundamente infiltrante, pero también se asoció a más efectos adversos y no mejoró la satisfacción de las pacientes ni influyó en la reaparición del dolor⁴¹⁴.

RESUMEN

Los tratamientos médicos establecidos para tratar el dolor asociado a la endometriosis comprenden los anticonceptivos mixtos, los progestágenos, los agonistas de la GnRH y el danazol. Los datos señalan que los índices de alivio y recidiva del dolor son similares con todos ellos, y que ninguno de los tratamientos médicos es mejor. Por lo tanto, las decisiones terapéuticas deben individualizarse, tras considerar rigurosamente la intensidad de los síntomas, la extensión de la enfermedad, el deseo de concebir en un futuro, la edad, los efectos secundarios y los costes. Los inhibidores de la aromatasa constituyen otra opción terapéutica, nueva y prometedora, dirigida a uno de los mecanismos patogénicos esenciales de la endometriosis. El tratamiento médico no suele ser eficaz para tratar endometriomas de más de un tamaño superior a 1 cm.

No existen datos considerables de que el tratamiento médico de la endometriosis mejore la fecundidad. Además, dado que todos los tratamientos médicos de esta afección inhiben la ovulación, la fecundidad prácticamente desaparece durante el tratamiento. El tratamiento médico puede incluso afectar de forma adversa a la fecundidad, debido al tiempo perdido durante el tratamiento, particularmente en las mujeres de más edad que tienen un período de tiempo menor para lograr sus objetivos de procreación.

Tratamiento quirúrgico

Los objetivos del tratamiento quirúrgico de la endometriosis son restablecer las relaciones anatómicas normales, extirpar o destruir toda la enfermedad visible en la medida de lo posible, y evitar o retrasar la reaparición de la enfermedad. En las

mujeres que sufren una endometriosis moderada o grave que distorsiona la anatomía del aparato reproductor y que desean recuperar o preservar la fecundidad, la cirugía es el tratamiento de elección porque el tratamiento médico no puede conseguir sus objetivos. Cuando la enfermedad es menos grave, el tratamiento médico puede controlar con eficacia el dolor en la gran mayoría de las pacientes, pero no tiene efecto en la fecundidad; la cirugía es al menos tan eficaz como el tratamiento médico para aliviar el dolor y también puede mejorar la fecundidad.

Aunque la intervención quirúrgica para el tratamiento de la endometriosis puede efectuarse mediante laparotomía o laparoscopia, los adelantos técnicos en la instrumentación y la técnica permiten el método endoscópico en todas las mujeres salvo en las que necesitan una enterólisis o una resección intestinal amplias; los cirujanos con gran experiencia pueden conseguir incluso estos objetivos por medio de laparoscopia^{415,416}. La laparoscopia ofrece las ventajas de mejor visualización, menor traumatismo y desecación de los tejidos, y una recuperación postoperatoria más rápida⁴¹⁷. Las adherencias y las complicaciones posquirúrgicas también pueden ser menores que las que se producen después de la laparotomía⁴¹⁸. Es muy importante señalar que los resultados logrados con la laparoscopia son equivalentes o mejores que los observados con la laparotomía⁴¹⁹.

Enfermedad mínima o leve

Los implantes peritoneales de endometriosis pueden eliminarse con láseres o instrumentos electroquirúrgicos unipolares o bipolares, o extirparse mediante disección cortante⁴²⁰. Las opiniones relativas a la superioridad de un método sobre otro se sostienen con firmeza, pero no están respaldadas por los resultados de comparaciones directas. Los que prefieren la extirpación a la ablación destacan que, como no puede determinarse la profundidad de la enfermedad ni de la ablación, el riesgo de que el tratamiento sea insuficiente es mayor cuando se procede a la ablación de la enfermedad que cuando ésta se extirpa. Hay que extirpar las adherencias asociadas a la endometriosis que deforman la anatomía del aparato reproductor, aunque en la gran mayoría de los casos se vuelven a formar adherencias⁴²¹. ***La extirpación es preferible a la simple lisis porque las adherencias suelen contener enfermedad.*** La observancia estricta de los mismos principios microquirúrgicos que gobernaban la cirugía pélvica reconstructiva antes de la introducción de las modernas técnicas laparoscópicas mejora los resultados quirúrgicos: uso de aumento, mínimo traumatismo tisular y exposición de sutura, y hemostasia meticulosa.

Sólo algunos estudios clínicos han comparado los resultados de la cirugía laparoscópica con la ausencia de tratamiento, otros tratamientos o placebo en la resolución del dolor pélvico asociado a la endometriosis⁴²²⁻⁴²⁴. En un estudio informativo, se compararon los resultados tras la ablación laparoscópica con láser de la endometriosis y la ablación de los nervios uterosacros con los obtenidos tras la cirugía diagnóstica y el tratamiento expectante. Seis meses después de la cirugía, el dolor desapareció o mejoró en más del 60 % de las mujeres tratadas quirúrgicamente de la enfermedad (mínima, leve o moderada) y en menos del 25 % de las mujeres no sometidas a ablación. Tras un promedio de 6 años de seguimiento, pudo contactarse con dos tercios de las mujeres en el estudio original para evaluar los resultados a largo plazo de su operación anterior. El dolor había reaparecido casi en el 75 % de las mujeres, con una mediana de intervalo hasta la recidiva de 20 meses aproximadamente (límites, 5-60 meses), pero más del 50 % de las mujeres refirió un alivio satisfactorio del dolor; la mitad de las mujeres restantes que no lograron un alivio satisfactorio del dolor recurrió a un tratamiento quirúrgico definitivo (histerectomía con o sin ovariectomía bilateral)⁴²⁵. En otros estudios se ha observado el éxito en el alivio del dolor del 70-100 % de las mujeres con endometriosis^{426,427}.

Desgraciadamente, como sucede con el tratamiento médico, la enfermedad y el dolor recurrentes después del tratamiento quirúrgico conservador son la norma más que la excepción; los síntomas reaparecen al menos en el 10-20 % de las mujeres tratadas por año^{428,429}. En un estudio que incluyó una segunda exploración laparoscópica tras el tratamiento quirúrgico de endometriosis mínima o leve, se observó que la enfermedad recidiva con mayor frecuencia en las mismas zonas o en zonas adyacentes de la pelvis, lo que sugiere bien una escisión quirúrgica incompleta durante la cirugía inicial o la implantación en localizaciones cercanas⁴³⁰. Una serie de casos de 120 pacientes sometidas a escisión local de la endometriosis detectó que el 20 % necesitó cirugía adicional a los 2 años, y el 45-55 % al cabo de 5-7 años⁴³¹. La incidencia de enfermedad recurrente puede ser mayor después del tratamiento quirúrgico en la fase lútea que en la fase folicular, porque puede ser más probable que las células endometriales refluidas se implanten en zonas de traumatismo peritoneal no curado cuando el intervalo desde la intervención quirúrgica a la siguiente menstruación es corto⁴³².

Los efectos de la cirugía en la fecundidad de las mujeres con endometriosis mínima y leve se han examinado en dos estudios clínicos aleatorizados y controlados. En un estudio canadiense multicéntrico, las mujeres con esterilidad idiopática se sometieron a una laparoscopia diagnóstica y las que presentaban endometriosis mínima o leve se distribuyeron aleatoriamente para recibir tratamiento (escisión o ablación de la enfermedad) o seguimiento expectante, y se controlaron durante 36 semanas o hasta la semana 20 de gestación si se producía un embarazo a lo largo del seguimiento²²⁸. Las posibilidades de embarazo en las mujeres tratadas fueron dos veces

mayores que en las no tratadas (OR = 2,03; IC = 1,28-3,24). En total, 50/172 (29 %) mujeres asignadas aleatoriamente para recibir tratamiento se quedaron embarazadas, en comparación con 29/169 (17 %) de las tratadas de forma expectante, lo que supone un efecto del tratamiento de 0,12 y un número que es necesario tratar (la inversa del efecto del tratamiento) de 8,3, redondeado al alza a 9. **Los resultados sugieren que aproximadamente 9 mujeres estériles con endometriosis mínima o leve deben someterse a tratamiento quirúrgico para lograrun embarazo adicional, un efecto pequeño pero potencialmente importante.** No obstante, en un segundo ensayo italiano, más pequeño y de diseño parecido (n = 96), no se observaron diferencias entre administrar tratamiento y no administrarlo⁴³³. En un metaanálisis²⁰² que combinó los datos de ambos estudios, se concluyó que el tratamiento quirúrgico de la endometriosis mínima y leve puede mejorar la fecundidad (OR = 1,64; IC = 1,05-2,57); el número con necesidad de tratar fue 12²⁰².

Enfermedad moderada y grave

El tratamiento quirúrgico óptimo de los endometriomas ováricos es algo polémico. Se han tratado mediante resección en cuña, enucleación, y mediante drenaje con o sin ablación de la pared interna del quiste⁴³⁴. Estudios histológicos detallados han demostrado que siempre puede encontrarse endometriosis en la pared del quiste, afectando desde tan sólo el 10 % hasta el 90 % de la superficie (mediana del 60 %), aunque no penetra a una profundidad superior a, aproximadamente, 1,5 mm a 2 mm⁴³⁵. En un metaanálisis de 2003 derivado de 4 estudios comparativos, se observó que aparecían de nuevo endometriomas en 39/212 mujeres (18 %) tratadas mediante coagulación o vaporización con láser, en comparación con 19/295 mujeres (6 %) tratadas con enucleación quística⁴³⁶. En una revisión sistemática de 2005, se concluyó que la escisión laparoscópica de la pared quística se asociaba a un menor índice de recidiva del endometrioma (OR = 0,41; IC = 0,18-0,93), una disminución de necesidad de cirugía adicional (OR = 0,21; IC = 0,05-0,79), una reducción de la reaparición de dismenorrea (OR = 0,15; IC = 0,06-0,38), dispareunia (OR = 0,08; IC = 0,01-0,51) y dolor pélvico no menstrual (OR = 0,15; IC = 0,02-0,56), y un aumento del índice de embarazo en mujeres anteriormente estériles (OR = 5,21; IC = 2,04-13,29)⁴³⁷; es importante que la técnica quirúrgica sea meticulosa, puesto que puede comprometerse la función ovárica con la escisión de una excesiva cantidad de tejido o lesionarse los vasos hiliares⁴³⁸. El riesgo de insuficiencia ovárica tras la escisión de endometriomas ováricos bilaterales es de, aproximadamente, el 2,5 %⁴³⁹. Los estudios sobre cirugía de revisión también sugieren que las adherencias postoperatorias anexiales son más frecuentes tras la resección en cuña que con otros tratamientos quirúrgicos, y en las mujeres en cuya intervención quirúrgica original se practicó lisis de las adherencias^{434,440}.

La endometriosis profundamente infiltrante que afecta al tabique rectovaginal necesita una cirugía extensa. Dado que en esta localización la cirugía incluye músculo liso, así como glándulas y estroma endometriales, hay quien lo contempla como una entidad diferente, como un nódulo de adenomiosis que se origina por metaplasma en restos müllerianos, en lugar de como una endometriosis que se extiende hacia abajo desde la superficie peritoneal⁴⁴¹. La cirugía consiste en una amplia disección y exposición de la pared anterior del recto, la parte posterior de la vagina y la afectación nodular. Frecuentemente, debe extirparse una parte de la vagina posterior y, en ocasiones, debe extirparse un corto segmento de recto, seguido por anastomosis^{415,416,441}. En manos expertas, la escisión quirúrgica de la afección suele lograr resultados excelentes. Durante 3 años, los índices de recidiva postoperatoria de dismenorrea, dispareunia intensa y dolor pélvico oscilan entre el 15 % y el 30 %, y son menores cuando también se extirpa la parte de vagina o recto que está afectada⁴⁴¹.

Aunque ningún estudio ha comparado la eficacia del tratamiento quirúrgico con la del tratamiento médico o la ausencia de tratamiento en mujeres estériles con endometriosis moderada a grave, el índice acumulado de embarazos 1-3 años después del tratamiento quirúrgico es de aproximadamente el 50 % en las mujeres con endometriomas^{419,442-444} y de un 30 % en las que presentaban obliteración completa del fondo de saco en varias series de casos^{419,445}. Estos índices de éxito acumulados son menores, pero no llamativamente inferiores, a los observados en mujeres estériles con enfermedad mínima y leve tratadas quirúrgicamente (44-62 %) y, de modo intuitivo, significativamente mayores de lo que se habría previsto de forma razonable sin tratamiento, considerando que la mayoría de las mujeres con endometriosis moderada a grave tienen una anatomía del aparato reproductor muy distorsionada⁴¹⁹. El uso de barreras de adherencias reduce la formación de adherencias después del tratamiento quirúrgico de las mujeres estériles⁴⁴⁶, pero no hay pruebas convincentes de que estas barreras u otros métodos de prevención de las adherencias mejoren las tasas de embarazo después del tratamiento quirúrgico^{446,447}. En un estudio de cohortes prospectivo con 169 mujeres estériles de menos de 38 años con endometriosis profundamente infiltrante sintomática, el índice de embarazos logrado con FIV fue significativamente superior en las mujeres que eligieron un tratamiento quirúrgico preliminar⁴⁴⁸.

En las mujeres con endometriosis avanzada sintomática que han completado ya su perspectiva de procreación, y en aquellas en las que fracasa el tratamiento médico y quirúrgico conservador, el tratamiento quirúrgico definitivo merece una firme consideración. En mujeres muy seleccionadas sin afectación ovárica por la enfermedad, puede considerarse la histerectomía aislada, aunque el riesgo de recidiva de la enfermedad que necesite un tratamiento adicional es, aproximadamente, seis veces mayor cuando no se realiza una ovariectomía⁴⁴⁹. Otros factores de riesgo de endometriosis y dolor persistente o recurrente es la escisión incompleta de la afección y el tratamiento

postoperatorio con estrógenos en mujeres con enfermedad extensa o residual^{449,450}. Sin embargo, cuando se elimina toda la endometriosis visible, el riesgo de recidiva del dolor en las mujeres que reciben tratamiento hormonal inmediato o demorado es similar⁴⁵¹. El **síndrome de restos ováricos** consiste en la presencia de enfermedad persistente o recurrente y dolor asociado a un tejido ovárico residual funcional. El síndrome no es infrecuente, y se produce con mayor frecuencia cuando los ovarios están aumentados de tamaño o densamente adheridos a las paredes laterales de la pelvis, y la disección es técnicamente difícil⁴⁵²⁻⁴⁵⁴.

Procedimientos complementarios

Para el tratamiento de la dismenorrea y el dolor pélvico central intenso que no responden al tratamiento médico o quirúrgico previo para la endometriosis, se ha aconsejado la neurectomía presacra y la ablación laparoscópica de los nervios uterosacros (LUNA, *laparoscopic uterosacral nerve ablation*). La neurectomía presacra consiste en la interrupción de la inervación simpática del útero a nivel del plexo hipogástrico superior, y la técnica LUNA consiste en la destrucción de la parte media de los ligamentos uterosacros. Los resultados de diversos estudios clínicos controlados y aleatorizados que examinan los resultados tras ambos procedimientos sugieren que pueden ser eficaces en algunas mujeres, aunque no en todas, y que generalmente no mejoran los síntomas de dispareunia y dolor intermenstrual⁴⁵⁵⁻⁴⁵⁹. **En resumen, los resultados de los estudios controlados no han proporcionado datos de que estos procedimientos añadan valor alguno a la cirugía conservadora**⁴⁶⁰. Las complicaciones quirúrgicas y la disfunción vesical o intestinal postoperatoria, aunque poco habituales, se producen y pueden ser debilitantes^{456,457}. Considerando sus beneficios dudosos y los posibles riesgos, no se recomiendan la neurectomía presacra o la técnica LUNA sistemáticas en el momento de realizar cirugía conservadora para la endometriosis⁴⁶⁰; ambos procedimientos deben reservarse para pacientes muy seleccionadas, a quienes se debe aconsejar detalladamente.

Tratamientos médicos preoperatorios y postoperatorios

La utilidad del tratamiento médico preoperatorio y postoperatorio en la endometriosis moderada y grave ha suscitado controversia. Algunos autores recomiendan el tratamiento médico preoperatorio con un agonista de la GnRH, pensando que puede ofrecer ciertas ventajas, como disminución del volumen de enfermedad que requiere tratamiento quirúrgico, eliminación de quistes ováricos funcionales que pueden plantear problemas técnicos, mayor comodidad del calendario quirúrgico y mejor resultado global^{461,462}. Sin embargo, con la posible salvedad de la endometriosis rectovaginal profunda, en la que el tratamiento médico preoperatorio puede disminuir las probabilidades de enfermedad y síntomas recurrentes⁴⁶², no hay pruebas convincentes de que el tratamiento médico antes de la intervención quirúrgica mejore el control del dolor o la fecundidad en comparación con el tratamiento quirúrgico solo^{420,463}.

El tratamiento médico inhibidor postoperatorio también ha sido polémico. En algunos estudios se ha observado un intervalo más prolongado sin dolor o mayores tasas de embarazo cuando el tratamiento quirúrgico va seguido de un período de tratamiento médico con un agonista de la GnRH⁴⁶⁴, danazol⁴⁶⁵, progestágenos^{466,467}, o anticonceptivos mixtos (estrógenos-progestágenos)^{468,469}, mientras que en otros muchos no se han apreciado diferencias entre la prevalencia del dolor recurrente o los índices de embarazo 1-3 años después del tratamiento quirúrgico en mujeres que recibieron o no tratamiento médico postoperatorio⁴⁷⁰⁻⁴⁷³. Considerando que los mayores índices de embarazo tras la cirugía conservadora en mujeres estériles generalmente se observan en el primer año después de la intervención, la mayoría de los médicos se han mostrado reacios a utilizar un tratamiento médico que evite el embarazo después del tratamiento quirúrgico. **Cuando la finalidad principal del tratamiento quirúrgico de la endometriosis es el alivio del dolor y el embarazo no es un objetivo inmediato, el tratamiento médico postoperatorio puede tener utilidad, sobre todo en las mujeres con enfermedad extensa y en las que presentan enfermedad residual que no puede extirparse por completo.**

Después del tratamiento quirúrgico conservador de la endometriosis en las mujeres estériles, la elección entre el tratamiento expectante y el tratamiento activo debe tener en cuenta la edad, los resultados quirúrgicos, y la influencia y el grado de cualquier otro factor de esterilidad. Si se considera el discreto incremento de la fecundidad de las mujeres con endometriosis mínima y leve después del tratamiento quirúrgico²⁰², se puede tratar de forma expectante a las mujeres jóvenes con enfermedad limitada y esterilidad por lo demás inexplicada de duración relativamente breve, pero no durante más de 6-9 meses. Está justificada una estrategia más intensiva consistente en tratamiento empírico adicional inmediato con una combinación de citrato de clomifeno o de gonadotropinas exógenas e inseminación intrauterina o incluso FIV en las mujeres con esterilidad más prolongada o endometriosis más avanzada y en mujeres de mayor edad^{216, 474-477}.

Tras la cirugía radical (histerectomía y salpingoovariectomía bilateral) por endometriosis persistente o recurrente, puede iniciarse inmediatamente el tratamiento hormonal en la mayoría de las mujeres con un riesgo insignificante de inducción del crecimiento de enfermedad residual y síntomas recurrentes⁴⁵¹. Sin embargo, en las mujeres con enfermedad extensa es prudente un período sin tratamiento hormonal o con un tratamiento sólo con progestágenos. Los progestágenos pueden ser útiles por sus efectos inhibidores

directos de cualquier foco residual de endometriosis y el alivio de los síntomas vasomotores por lo demás inevitables que acompañan a la anulación de los ovarios. ***Se recomienda encarecidamente el tratamiento con estrógenos-progestágenos combinados en dosis bajas en lugar del tratamiento con estrógenos solos, aunque no haya útero, porque no pueden ignorarse los numerosos informes de adenocarcinomas derivados de endometriosis en mujeres tratadas con estrógenos sin oposición***^{449,478-482}.

Una organización de apoyo para las pacientes

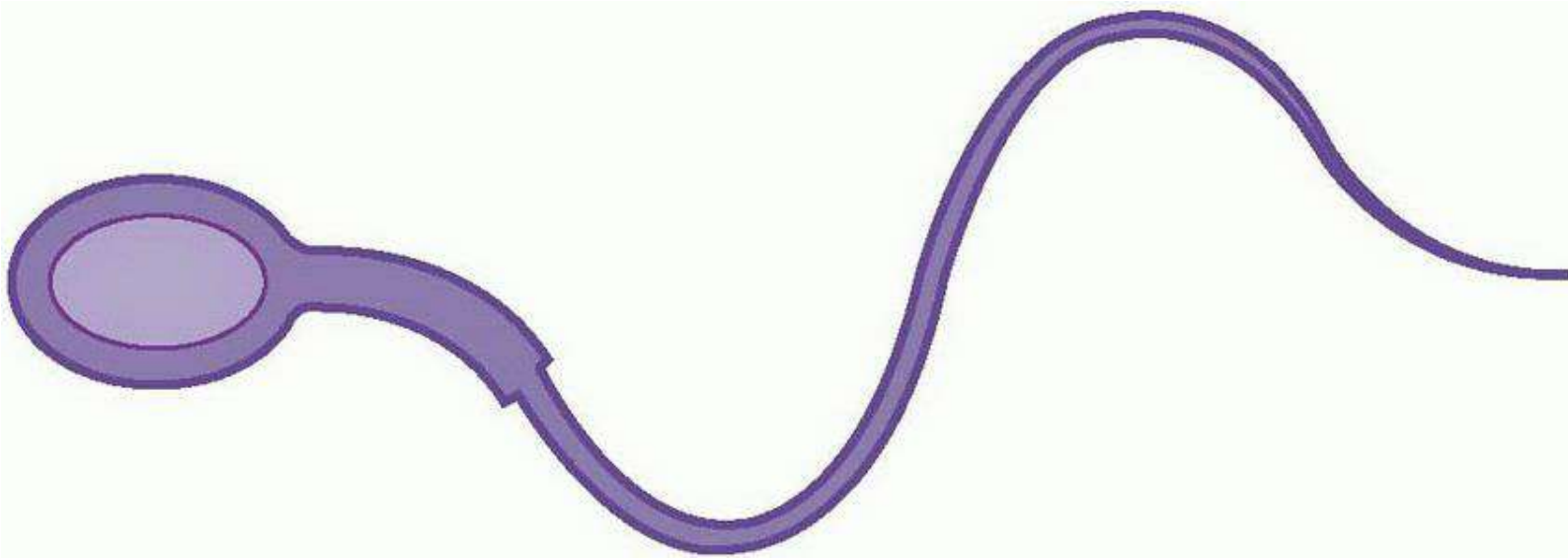
La Endometriosis Association es una organización internacional que proporciona información y apoyo a las mujeres con endometriosis.

Endometriosis Association

<http://www.endometriosisassn.org>

Todas las referencias están disponibles en: <http://www.lwwes.com/fritzandsperoff>

[Volver al principio](#)



Herramientas de imágenes

Nuestros conocimientos acerca de la función reproductora masculina y la importancia de los factores masculinos en la esterilidad han avanzado considerablemente durante el último decenio. En el pasado, el miembro femenino de la pareja era el principal foco de atención, y los factores masculinos se consideraban una causa relativamente infrecuente de esterilidad. Ahora reconocemos que las anomalías masculinas representan la única causa de esterilidad en alrededor del 20 % de las parejas estériles, y que son un factor contribuyente importante en otro 20-40 % de las parejas con insuficiencia reproductora¹.

El diagnóstico correcto y el tratamiento específico pueden ser de ayuda en muchos hombres estériles para conseguir una concepción natural con su pareja. En otros, las anomalías leves pero importantes de los espermatozoides pueden superarse con tratamientos como la inseminación intrauterina (IIU). Cuando todo lo demás resulta inútil o fracasa, las tecnologías de reproducción asistida (TRA) modernas aún pueden ofrecer un medio de conseguir éxitos. La fecundación *in vitro* (FIV) por inyección intracitoplásmica de espermatozoides (ICSI), en la que se inyecta directamente un único espermatozoide en un ovocito maduro, ofrece una posibilidad realista de ser padres a los varones que hasta ahora se consideraban totalmente estériles. La inseminación artificial con espermatozoides de donante, antiguamente la única opción disponible para muchas parejas con esterilidad por un factor masculino, sigue siendo una estrategia terapéutica importante y sumamente eficaz, si bien ahora puede considerarse el tratamiento de último recurso.

Los médicos que atienden a parejas estériles deben conocer la manera de realizar una evaluación básica de la función reproductora masculina, y de identificar a los hombres que precisan una evaluación más extensa o sofisticada y un tratamiento que supera el ámbito de su propia experiencia. En este capítulo, se expone la regulación de la función testicular, se describen las causas de la esterilidad masculina, se comentan el espermiograma y otros métodos para evaluar la esterilidad masculina, y se revisan conceptos actuales relacionados con el tratamiento de ésta.

Regulación de la función testicular

Los testículos poseen dos componentes distintivos, los túbulos seminíferos (el lugar donde se produce la espermatogénesis) y las células de Leydig (el origen de la testosterona). Los túbulos seminíferos están constituidos por células germinales, denominadas espermatogonios, y células de Sertoli, que producen inhibina. Las uniones intercelulares herméticas entre las células de Sertoli crean una barrera de difusión que se denomina barrera hematotesticular (similar a la barrera hematoencefálica) y que protege a las células germinales de antígenos, anticuerpos y toxinas ambientales². Por consiguiente, los túbulos seminíferos son básicamente avasculares, de modo que las moléculas reguladoras deben entrar por difusión. Las células de Leydig se localizan en el tejido conjuntivo existente entre los túbulos seminíferos.

Espermatogénesis

Tras la migración de las células germinales al tubérculo genital durante la etapa embrionaria, hay unos 300 000 espermatogonios en cada gónada. Todas experimentan una serie de divisiones mitóticas y, al llegar a la pubertad, existen cerca de 600 millones en cada testículo.

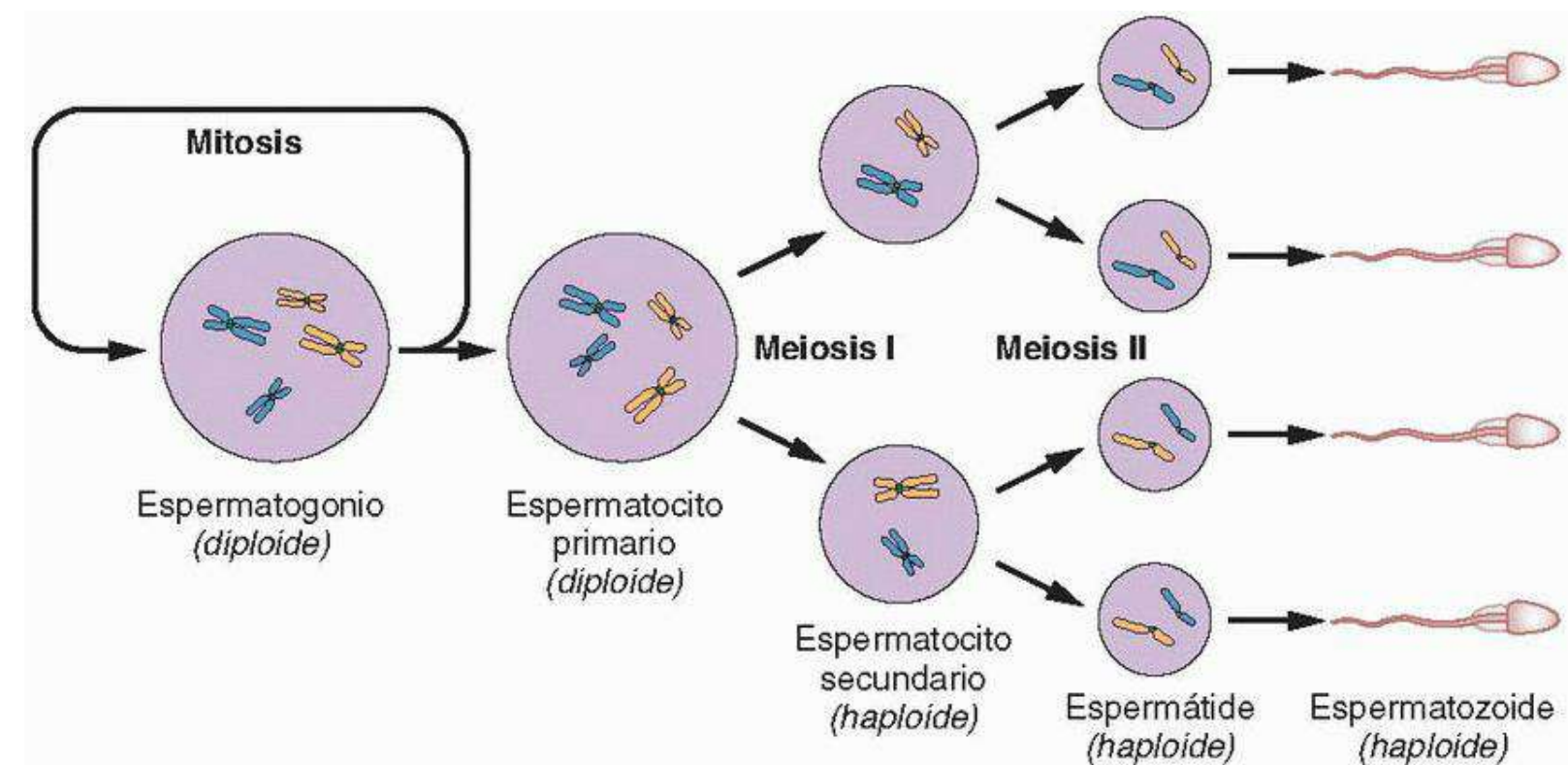
La proliferación continua durante la vida adulta mantiene la producción de unos 100-200 millones de espermatozoides al día y más de un billón durante un período de vida reproductora normal³. Se requiere un factor de transcripción específico del espermatogonio identificado en ratones, Plzf, para mantener la reserva de espermatogonios embrionarios^{4,5}.

Al comenzar la espermatogénesis, los espermatogonios diploides (46 cromosomas) crecen y se convierten en los espermatocitos primarios antes de entrar en la meiosis. En la primera división meiótica, se obtienen dos espermatocitos secundarios haploides (23 cromosomas), cada uno de los cuales da origen a dos espermátides durante la segunda división meiótica. A partir de entonces, cada una de ellas madura de manera gradual hasta transformarse en un espermatozoide maduro. Aproximadamente 3 millones de espermatogonios empiezan a desarrollarse cada día, pero alrededor de la mitad de toda la producción potencial de espermatozoides se pierde durante la meiosis⁶.

A medida que las espermátides se transforman en espermatozoides maduros, el núcleo se desplaza a una posición excéntrica en la cabeza de la espermátide y se cubre por un acrosoma⁷. La parte central de la cola del espermatozoide consta de nueve fibras externas alrededor de dos fibras internas, rodeada en la sección media por mitocondrias. Las fibras de la cola están unidas entre sí por brazos que contienen la proteína dineína, que es una ATPasa. La hidrólisis de ATP (trifosfato de adenosina) en las mitocondrias adyacentes proporciona la energía necesaria para que el espermatozoide se mueva, movimiento producido por una acción de deslizamiento entre las fibras de la cola en el espermatozoide.

El proceso de la espermatogénesis está dirigido por genes localizados en el cromosoma Y⁸, y se requieren aproximadamente 70 días para completarlo desde la fase de espermatocito⁹. Se precisan otros 12-21 días para transportar los espermatozoides desde el testículo al conducto eyaculador, pasando por el epidídimo¹⁰. Durante el recorrido por el epidídimo, los espermatozoides siguen madurando y desarrollan la capacidad de presentar motilidad mantenida¹¹. El tiempo prolongado necesario para el desarrollo y transporte de los espermatozoides supone que los resultados de un espermiograma reflejan situaciones que existieron muchas semanas antes.

La maduración final, o capacitación, de los espermatozoides puede tener lugar después de la eyaculación en el tracto genital femenino. La espermatogénesis normal requiere la temperatura inferior del escroto, aunque un ligero aumento de la temperatura escrotal, tal como ocurre cuando se lleva suspensorio, no tiene al parecer ningún efecto adverso mensurable¹². El semen contiene secreciones que aportan la próstata, las vesículas seminales y los conductos deferentes distales.



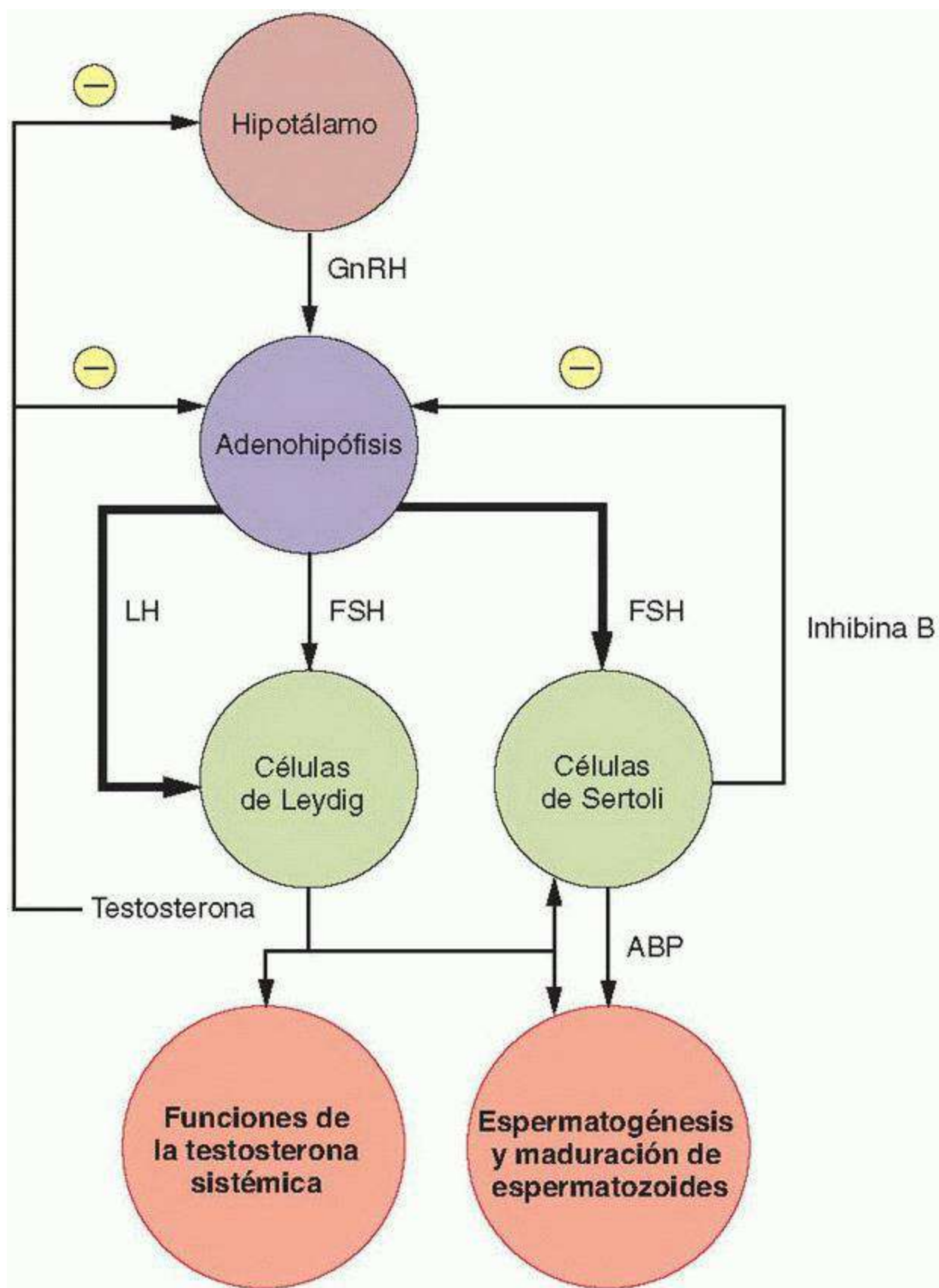
Regulación hormonal

La función testicular normal requiere las acciones de las dos gonadotropinas hipofisarias, la folitropina (FSH) y la lutropina (LH). La LH estimula las células de Leydig en el intersticio testicular para que sintetizen y secreten testosterona (alrededor de 5-10 mg al día). La FSH mantiene indirectamente las acciones de la LH, ya que induce la aparición de receptores de LH en las células de Leydig testiculares¹³ y estimula la síntesis de proteína fijadora de andrógenos (ABP) en las células de Sertoli¹⁴. La testosterona es secretada a la circulación y la luz de los túbulos seminíferos, donde se concentra notablemente hasta alcanzar las concentraciones necesarias para mantener la espermatogénesis en el epitelio germinativo y la maduración de los espermatozoides en el epidídimo; las concentraciones en el interior de los testículos son 50-100 veces superiores a las sanguíneas^{15,16}. En las acciones de la testosterona en el mantenimiento de la espermatogénesis intervienen las células de Sertoli, que revisten los túbulos seminíferos y contienen receptores de andrógenos¹⁶.

Aumentar la concentración sérica de testosterona ejerce un efecto retroinhibidor sobre la secreción de LH, que actúa a nivel hipotalámico, lentificando la liberación pulsátil de gonadoliberina (GnRH)^{17,18} hipotalámica, probablemente por medio de un mecanismo en el que intervienen opiáceos endógenos¹⁹, y a nivel hipofisario disminuyendo la sensibilidad gonadótropa hipofisaria ante la estimulación de GnRH²⁰. Numerosos estudios en los que se efectuaron infusiones de testosterona, estradiol o dihidrotestosterona (que no puede convertirse en estrógenos) o se administraron antagonistas de los estrógenos a personas normales^{21,22}, pacientes con insensibilidad a los andrógenos²³ y hombres con hipogonadismo hipogonadótropo idiopático²⁴ han constatado que la testosterona ejerce sus efectos de retroalimentación negativa sobre la secreción de LH tanto directa como indirectamente a través de una conversión en estradiol en el encéfalo. Los indicios según los cuales el estradiol interviene en la autorregulación de la LH proceden de la observación de concentraciones de LH altas en hombres con déficit de aromatasas²⁵ y tras el tratamiento con inhibidores de la aromatasas²⁶.

A diferencia de los efectos sobre la secreción de LH, las concentraciones fisiológicas de testosterona no inhiben la de FSH. En su lugar, la regulación de la secreción hipofisaria de FSH se encuentra controlada por la inhibina. Las concentraciones de FSH se elevan de manera progresiva después de una orquiectomía, una observación que condujo finalmente al descubrimiento de la inhibina. La inhibina B se sintetiza y secreta en las células de Sertoli en respuesta a la estimulación por FSH, e inhibe de forma específica la secreción hipofisaria de FSH estimulada por la GnRH²⁷⁻²⁹. En monos macho castrados, el tratamiento con inhibina recombinante humana puede restablecer la concentración normal de FSH en ausencia de testosterona³⁰. La secreción de inhibina B por parte de las células de Sertoli está modulada indirectamente por la LH a través de la testosterona, que inhibe la expresión del gen de la inhibina B de las células de Sertoli³¹. En los hombres no se produce ninguna cantidad significativa de inhibina A. Los indicios de estudios *in vitro* sugieren que también participan otros mecanismos de regulación autocrina/paracrina en los que intervienen factores de crecimiento de producción localizada, neuropéptidos, péptidos vasoactivos y citocinas de origen inmunitario, al igual que las interacciones complejas que actúan en el folículo ovárico³²⁻³⁶. Las células de Sertoli del testículo son análogas a las de la granulosa del ovario, y las de Leydig son equiparables a las células de la teca.

El grado en que la FSH y la LH son necesarias para iniciar y mantener la espermatogénesis ha sido difícil de definir porque las observaciones efectuadas en diversas condiciones naturales y experimentales han deparado datos contradictorios. La presencia de espermatozoides en el eyaculado de un hombre con una mutación inactivadora en el gen de la subunidad β de la LH y en otros con deficiencia aislada de LH indica que la FSH puede iniciar por sí sola la espermatogénesis³⁷, aunque no puede descartarse la posibilidad de una cierta actividad LH residual o de producción de testosterona estimulada por la FSH en las células de Leydig a través de factores de las células de Sertoli³⁸. Por el contrario, la producción de espermatozoides en bajo grado en los varones con mutaciones inactivadoras del receptor de FSH³⁹ y otras formas de deficiencia aislada de FSH^{40,41} indica que la generación de testosterona estimulada por la LH puede iniciar por sí misma la espermatogénesis, aunque debe admitirse la posibilidad de una actividad FSH residual en presencia de concentraciones circulantes elevadas de FSH. Las pruebas de que las dosis altas de testosterona exógena pueden estimular la espermatogénesis completa en monos inmaduros, aunque en niveles bajos, también sugieren que la FSH no es un requisito absoluto⁴², si bien las descripciones de varones azoospermicos con mutaciones en el gen de la subunidad β de la FSH indican lo contrario^{43,44}. En hombres con hipogonadismo hipogonadótropo de inicio antes de la pubertad, puede estimularse la espermatogénesis normal mediante un tratamiento combinado de gonadotropina coriónica humana (GCh, cuyas potentes acciones son como las de la LH) y gonadotropina menopáusica humana (que contiene FSH), pero no con un tratamiento con GCh sola⁴⁵.

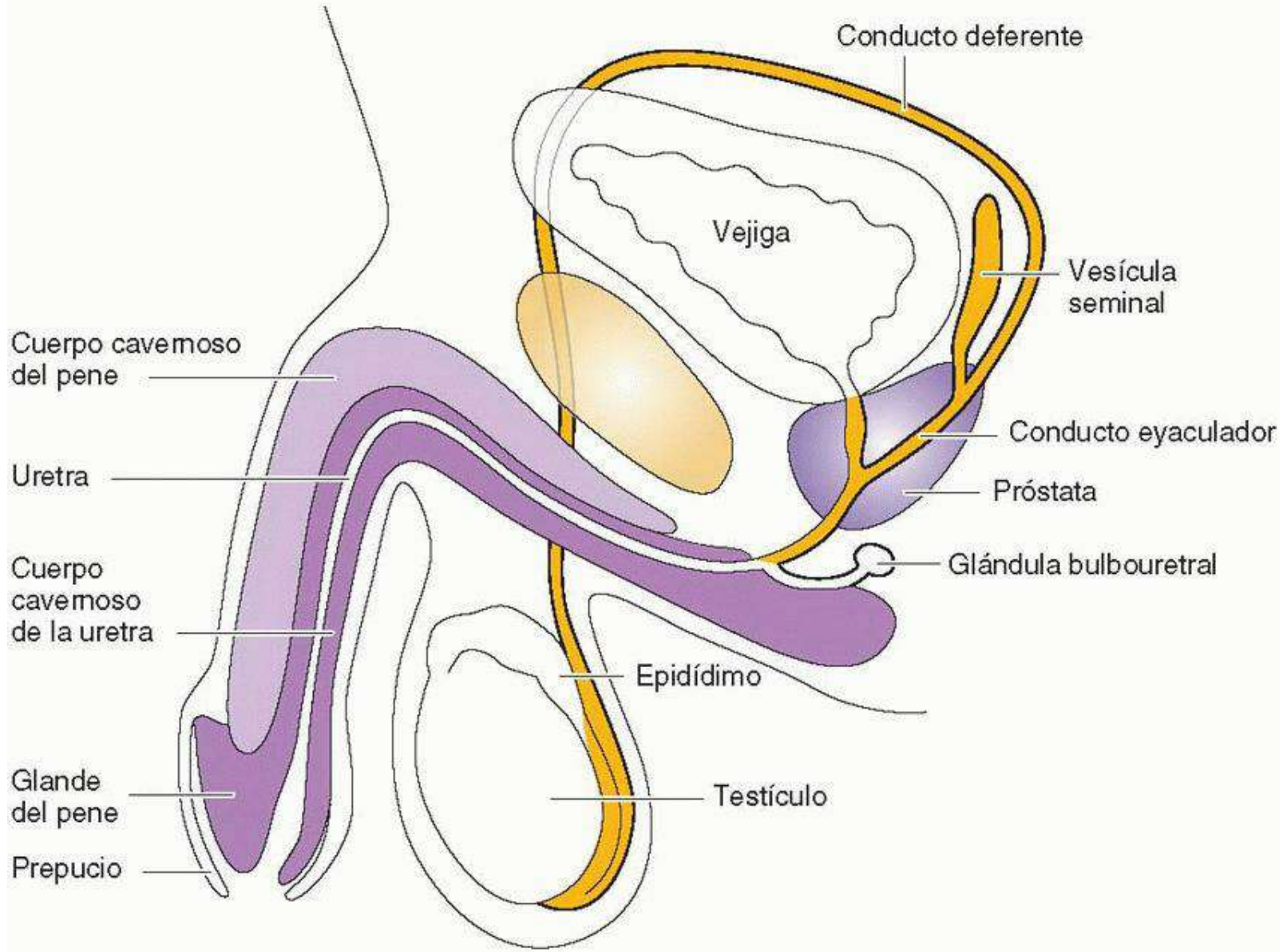


Herramientas de imágenes

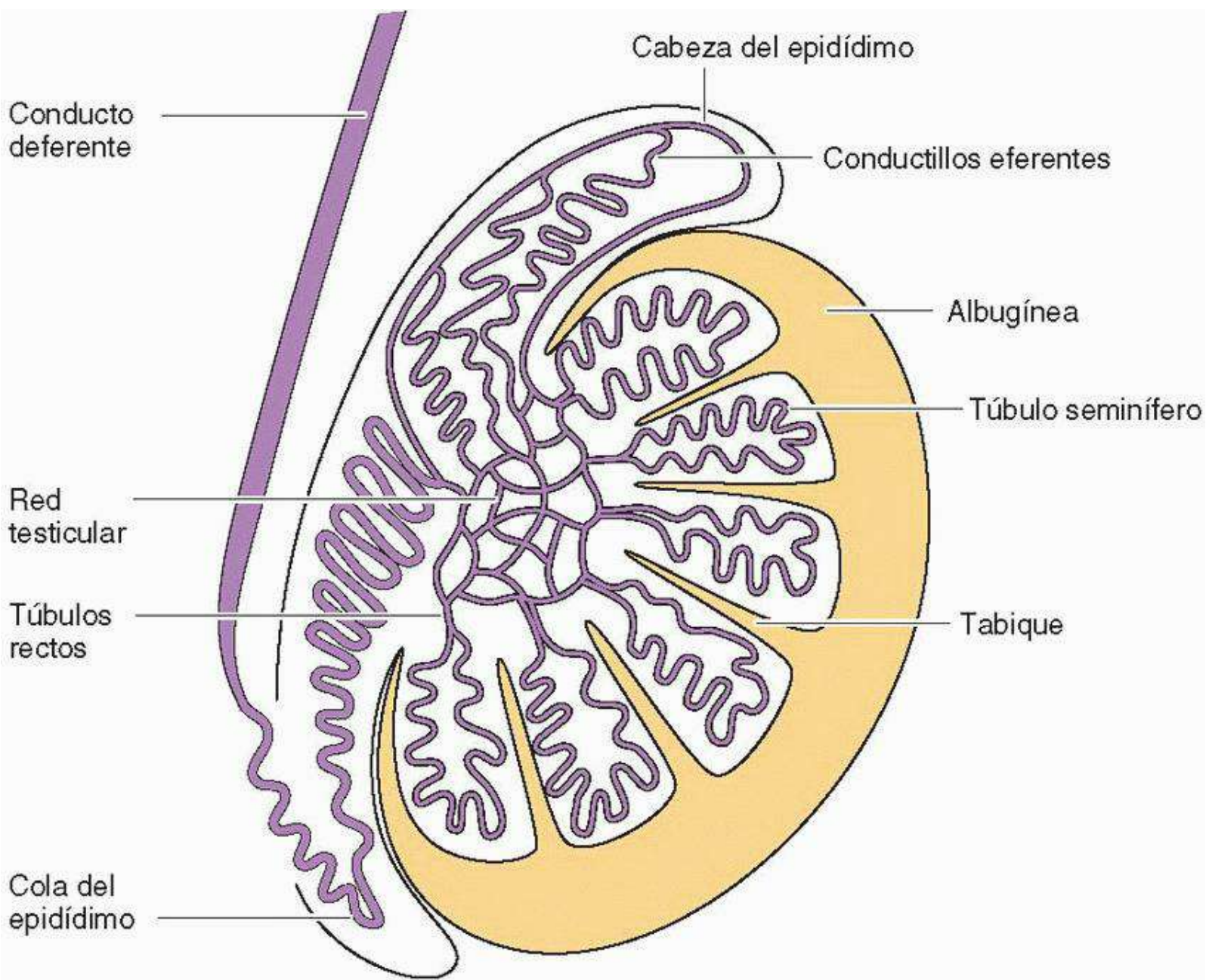
Los requisitos necesarios para mantener la espermatogénesis son controvertidos. La observación en los monos de que la FSH exógena puede mantener el volumen testicular y el número de espermatogonios, tras la inhibición completa de la secreción de gonadotropinas mediante el tratamiento con un antagonista de la GnRH, indica que la FSH puede mantener por sí sola la espermatogénesis en los primates, al menos en cierto grado^{46,47}. La descripción de un sujeto peculiar con una mutación activadora del receptor de FSH (función en ausencia de estimulación por la FSH) y concentraciones normales de inhibina B (un marcador de función de las células de Sertoli estimulada por la FSH)⁴⁸ en el que se había practicado una hipofisectomía para extirpar un tumor hipofisario benigno (con eliminación total de la secreción de gonadotropinas endógenas) y que siguió siendo fecundo únicamente mediante el tratamiento sustitutivo con testosterona exógena en dosis fisiológicas (por lo general insuficiente para mantener la espermatogénesis en los varones

hipofisectomizados) sirve para ilustrar aún más la importancia de la FSH en el mantenimiento de la espermatogénesis⁴⁹. Por el contrario, el restablecimiento de la fecundidad después del tratamiento únicamente con GCh exógena en hombres con azoospermia y déficit aislado de gonadotropinas (concentraciones bajas tanto de FSH como de LH) indica que, aunque es posible que la producción de testosterona estimulada por la LH no sea suficiente para *iniciar* la espermatogénesis, sí lo es para *mantenerla*⁵⁰. En hombres que presentan hipogonadismo hipogonadótropo después de la pubertad, en la edad adulta (p. ej., debido a un tumor hipofisario), la espermatogénesis se interrumpe pero normalmente puede restablecerse con un tratamiento con GCh sola⁴⁵.

Con independencia de si la testosterona estimulada por FSH o LH resulta suficiente por sí sola para iniciar o mantener la espermatogénesis, ambas son necesarias para lograr una producción cualitativa y cuantitativa normal de espermatozoides. La importancia de la FSH se ha comprobado en diversos experimentos efectuados en primates no humanos y varones en los que se efectuó una inhibición selectiva de la FSH mediante una inmunización contra la FSH o un tratamiento crónico con GCh exógena en dosis altas. La inhibición de la FSH provoca anomalías cualitativas y cuantitativas de la calidad del semen que pueden corregirse mediante el tratamiento simultáneo con FSH exógena, pero no con testosterona⁵¹⁻⁵⁵. Además, en estudios clínicos sobre anticoncepción masculina en los que se administró un tratamiento con testosterona en dosis altas, aislada o en combinación con levonorgestrel, para suprimir la espermatogénesis, únicamente apareció azoospermia en los hombres en los que la FSH sérica se inhibió a valores indetectables^{56,57}. La importancia de la testosterona en la espermatogénesis resulta evidente a partir de las observaciones de que la FSH puede inducir por sí sola la proliferación del epitelio seminífero en monos prepuberales, aunque solamente el tratamiento con FSH y GCh aumenta el volumen testicular y el número de células de Sertoli y espermatogonios^{58,59}. Además, en los hombres con hipogonadismo hipogonadótropo idiopático (debido a una ausencia de estimulación por GnRH), la estimulación con GnRH pulsátil exógena o una combinación de FSH y LH o GCh exógenas puede inducir la espermatogénesis y lograr fecundidad⁶⁰⁻⁶², en tanto que el tratamiento con FSH aislada o en combinación con dosis bajas de testosterona (insuficientes para alcanzar las concentraciones locales elevadas de testosterona necesarias para mantener la espermatogénesis) no puede⁶³.



Herramientas de imágenes



Herramientas de imágenes

[Volver al principio](#)

Envejecimiento y función reproductora masculina

Aunque el envejecimiento ejerce efectos adversos sobre la función reproductora masculina, la repercusión de la edad es menos evidente que en las mujeres. La calidad del semen y la fecundidad masculina, así como la producción de andrógenos y las concentraciones séricas de testosterona, disminuyen de una manera muy gradual con la edad.

Envejecimiento y fecundidad masculina

La relación entre edad y fecundidad en los hombres es más difícil de definir que en las mujeres, debido en gran medida a la diferencia fundamental en la gametogénesis entre ambos sexos. En las mujeres, el número de ovocitos al nacer disminuye inexorablemente con la edad hasta quedar agotado desde el punto de vista funcional en la menopausia, y la fecundidad se reduce con la cantidad de ovocitos residuales (cap. 27). En los hombres, las divisiones mitóticas en los espermatogonios durante la vida reponen las existencias de células germinales y la espermatogénesis persiste hasta edades bien avanzadas, lo que permite que los hombres se reproduzcan incluso durante la vejez. Aunque la fecundidad masculina parece disminuir realmente con la edad, los efectos de ésta son mucho menos evidentes. Es posible que la importancia de este problema esté aumentando debido al número cada vez mayor de hombres que deciden tener hijos a edades avanzadas. En Estados Unidos, la tasa de natalidad para los hombres de entre 35 y 54 años aumentó prácticamente en un 30 %

entre 1980 (68,2 por 1 000 hombres) y 2000 (88,3 por 1 000 hombres)^{64, 65}.

El volumen seminal, la movilidad de los espermatozoides y la proporción de espermatozoides de morfología normal, pero no la concentración de espermatozoides, disminuyen de manera gradual al avanzar la edad^{66,67}. Sin embargo, las características del semen generalmente no predicen con exactitud la capacidad fecundante⁶⁸⁻⁷¹; tampoco lo hacen los parámetros endocrinos^{72,73}. En un estudio de una cohorte de unos 100 hombres de 22-80 años sin factores de fecundidad conocidos se observaron disminuciones del volumen seminal (-0,03 ml por año), la movilidad total (- 0,7 % por año), la movilidad progresiva (-3,1 % por año) y el recuento total de espermatozoides (progresivamente) móviles (-4,7 % por año)⁶⁷. Otro estudio en el que se analizó la relación entre la edad y la calidad del semen entre más de 400 parejas masculinas de mujeres que intentaban quedarse embarazadas mediante FIV con ovocitos de donante reveló que el recuento total de espermatozoides móviles disminuyó en torno a los 2,5 millones de espermatozoides por año⁷⁴.

Una vez considerados todos los factores, las pruebas disponibles indican que las tasas de embarazos disminuyen y que el tiempo transcurrido hasta la concepción aumenta al hacerlo la edad masculina^{66, 75}. En estudios sobre el efecto de la edad de la pareja masculina en las tasas de embarazos, la edad de la pareja femenina y el descenso de la frecuencia de coitos con la edad han sido factores de confusión evidentes e importantes⁷⁶. Un estudio que analizaba el efecto de la edad paterna en el índice de embarazos y en el de partos de recién nacidos vivos en parejas que se sometían a técnicas de reproducción asistida constató que el índice de embarazos disminuía con la edad del hombre, y que cada año de más en la edad paterna se asociaba un aumento del 11 % en la posibilidad de no lograr un embarazo y a un aumento del 12 % en la posibilidad de no tener un parto con recién nacido vivo; en los primeros ciclos del tratamiento, cada año de más en la edad paterna se asociaba a un aumento del 5 % en la posibilidad de no conseguir un embarazo⁷⁷. En otro estudio sobre el riesgo de esterilidad asociado a la edad paterna, en el que participaron más de 6 000 mujeres europeas seleccionadas al azar de entre 25 y 44 años, se observó que el riesgo de esterilidad aumentaba de dos a tres veces entre las mujeres de 35 a 39 años cuando su pareja tenía 40 años o más⁷⁸. Un estudio de resultados de fecundación *in vitro* (FIV) en el que participaron casi 2 000 mujeres con factor tubárico de esterilidad (ausencia u obstrucción de las trompas de Falopio) determinó que la edad paterna avanzada (40 años y más) aumentaba el riesgo de fracaso del tratamiento en aproximadamente dos veces en mujeres de 35-40 años y más de cinco veces en mujeres de 41 años o mayores⁷⁹. En otros se ha observado que el índice de embarazos en parejas donde el hombre tiene más de 50 años es un 23-38 % inferior que cuando el hombre tiene menos de 30 años⁶⁶, y que la probabilidad de conseguir un embarazo dentro del período de un año es aproximadamente un 50 % inferior en hombres de más de 35 años que en los que tienen menos de 25⁸⁰. Los resultados de un estudio británico (ajustado respecto a la edad de la pareja y la frecuencia de coitos) indican que el tiempo transcurrido hasta la concepción es cinco veces superior en los hombres mayores de 45 años que en los menores de 25 años, incluso aunque el análisis se limitó a los hombres con parejas jóvenes⁷⁵. Otros dos estudios han indicado que la fecundidad masculina puede empezar a disminuir antes de los 40 años^{81,82}. El efecto de la edad paterna se analiza mejor en parejas que recurren a la donación de óvulos, lo que hace que la edad del hombre constituya la variable dependiente (porque casi todas las donantes de óvulos tienen entre 18 y 35 años). Lamentablemente, los datos de esos estudios son conflictivos, y algunos indican que la edad del hombre tiene una influencia limitada o nula en el embarazo, la implantación y los partos con recién nacidos vivos^{74,83,84} y otros constatan que la edad paterna se halla inversamente relacionada con resultados de la reproducción^{85,86}, como una disminución en el índice de partos con recién nacidos vivos y un aumento del índice de abortos.

Existen varios posibles mecanismos biológicos que podrían contribuir al descenso relacionado con la edad de la fecundidad masculina. El primero tiene que ver con cambios celulares o fisiológicos en el aparato reproductor masculino. Los testículos y la próstata presentan modificaciones morfológicas con el envejecimiento que podrían afectar negativamente a la producción de espermatozoides y a las propiedades bioquímicas del semen⁸⁷. En estudios de necropsias de hombres que fallecieron por causas accidentales, se han observado estrechamientos y esclerosis de los túbulos seminíferos, disminución de la actividad espermatogénica, y reducción del número de células germinales y de Leydig al avanzar la edad^{88,89}. El segundo consiste en alteraciones relacionadas con la edad del eje hipotálamo-hipofisotesticular. Las concentraciones medias de FSH en los hombres aumentan después de los 30 años⁹⁰, lo que indica que el ambiente endocrino puede comenzar a modificarse durante la mediana edad⁹¹. Es posible que la disminución del volumen seminal guarde relación con una producción reducida de líquido estimulada por los andrógenos en la próstata y las vesículas seminales, porque las concentraciones de testosterona disminuyen con la edad⁹². Sea cual sea el mecanismo o mecanismos, la disminución de la fecundidad con el aumento de la edad del hombre en parejas sanas indica que la superproducción normal de espermatozoides quizá no contrarreste por completo los efectos del aumento de la edad. ***No obstante, puesto que en la fecundidad masculina la disminución es poca o no determinable globalmente antes de los 45-50 años, los datos disponibles indican que probablemente los factores masculinos contribuyen relativamente poco a la disminución global de la fecundidad relacionada con la edad en las mujeres.***

Edad paterna y desenlace clínico del embarazo

Puesto que las células reproductoras masculinas sufren más replications mitóticas que las femeninas, hay más posibilidades de error. Los varones ancianos presentan más probabilidades que los más jóvenes de haber fumado (y durante periodos más prolongados) y de haber estado expuestos a gonadotoxinas que pueden provocar lesiones del ADN^{66, 67}. ***El aumento de la edad paterna se ha asociado a un aumento de las anomalías cromosómicas numéricas y estructurales^{93,97}, con un aumento en la fragmentación de ADN⁹⁸ y con una mayor frecuencia de mutaciones puntuales⁹⁹.*** También existen algunas pruebas como mínimo que indican que la edad masculina cada vez mayor puede elevar el riesgo de aborto espontáneo en las mujeres jóvenes^{85,86,100}.

En numerosos estudios se ha observado que la edad paterna avanzada está asociada a un aumento de la incidencia de ***anomalías congénitas*** (p. ej., anomalías del tubo neural, anomalías cardíacas y anomalías en las extremidades) y ***enfermedades congénitas*** (p. ej., tumor de Wilms)¹⁰¹⁻¹⁰⁵. En un estudio retrospectivo de cohortes realizado a partir de una población de gran tamaño que incluía más de 5 millones de partos, la incidencia general observada de anomalías congénitas fue del 1,5 %; comparado con los hijos de padres de entre 25 y 29 años, la razón de probabilidades ajustada por anomalías congénitas fue de 1,04 en el caso de hijos de padres de entre 30 y 35 años, de 1,08 en el caso de los de entre 40 y 45 años y entre 45 y 50 años, y de 1,15 en el caso de hijos de padres de más de 50 años¹⁰⁶. Estos datos indican que el riesgo de anomalías congénitas se incrementa sólo ligeramente, si es que lo hace, a medida que aumenta la edad paterna.

La edad paterna avanzada se ha asociado a un aumento de las nuevas ***mutaciones autosómicas dominantes*** (p. ej., acondroplasia y síndromes de Alpert, de Waardenburg, de Crouzon, de Pfeiffer y de Marfan)¹⁰⁷. Al menos teóricamente, la observación podría reflejar una disminución en la actividad de las enzimas antioxidantes en el semen y los espermatozoides de los hombres de mayor edad, que los haría más propensos a sufrir mutación¹⁰⁸. Los mecanismos de reparación del ADN también pueden alterarse en hombres de mayor edad. Aunque el riesgo relativo de los trastornos autosómicos dominantes aumenta notablemente, el riesgo absoluto sigue siendo muy pequeño (< 1 %) porque las enfermedades autosómicas dominantes son poco frecuentes¹⁰⁹.

Los indicios indican que la edad paterna avanzada está asociada a un mayor riesgo de ***esquizofrenia*** en la descendencia¹¹⁰⁻¹¹²; en general, la incidencia aumenta de dos a tres veces en los niños cuyos padres tienen más de 45 años, posiblemente a consecuencia de mutaciones que emergen durante la espermatogénesis¹¹³. Asimismo, el aumento de la edad paterna se ha asociado a un mayor riesgo de ***autismo*** en los niños, lo que podría reflejar mutaciones o errores genéticos nuevos en la impronta genética¹¹⁴⁻¹¹⁸.

En los padres mayores también pueden ser más frecuentes las mutaciones que resultan de una ***enfermedad ligada al cromosoma X***; entre los ejemplos se incluyen la hemofilia A y la distrofia muscular de Duchenne¹¹⁹. El «efecto del abuelo» explica su transmisión de hijas portadoras a los nietos afectados. En general, la edad paterna avanzada no parece estar asociada a aumento significativo alguno del riesgo de ***aneuploidía de los cromosomas sexuales*** o autosómica¹¹⁹⁻¹²⁴. No obstante, los datos disponibles son limitados y confusos en lo que respecta a la edad de la madre. Además, los resultados de un estudio que analizaba el complemento cromosómico de los gametos paternos indican que la incidencia de aneuploidía de los cromosomas sexuales puede aumentar con la edad¹²⁴. En un estudio poblacional en el que participaron más de 4 millones de niños, se observó que la edad paterna estaba asociada a un aumento reducido pero significativo del riesgo de leucemia y tumores malignos del sistema nervioso central¹²⁵.

Aún no está claro si el riesgo de aborto aumenta con la edad paterna, porque los resultados de los estudios realizados hasta ahora son conflictivos, en algunos se han hallado indicios de asociación tanto con aborto en los primeros meses del embarazo como en los últimos^{100,126,127} y en otros no^{128,129}. Mientras que en un estudio retrospectivo realizado con 558 embarazos concebidos utilizando óvulos de donante no se observó asociación alguna entre la edad paterna y el índice de partos con recién nacidos vivos⁷⁴, en otro se constató que el riesgo de aborto aumentaba con la edad paterna⁸³. ***En general, el peso de los indicios disponibles indica que la edad paterna avanzada puede asociarse a un pequeño aumento del riesgo de aborto espontáneo.*** Algunos datos indican que la edad paterna avanzada no aumenta de manera significativa el riesgo de limitación del crecimiento intrauterino^{130, 131} o la mortinatalidad¹³².

Deficiencia de andrógenos en los hombres ancianos

Las concentraciones séricas de testosterona disminuyen en los hombres al avanzar la edad¹³³. No obstante, a diferencia de la notable disminución de estrógenos y síntomas asociados que tienen lugar después de la menopausia en las mujeres, la menor concentración de andrógenos relacionada con la edad en los hombres es más gradual y menor¹³⁴, y aún no está claro cuáles son las consecuencias clínicas de esta disminución.

La concentración sérica de testosterona muestra una variación diurna diferenciada en hombres jóvenes (con una mayor concentración por la mañana), pero varía relativamente poco en los hombres ancianos¹³⁵. En el estudio transversal European Male Aging Study, en el

que participaron 3 220 hombres de entre 40 y 79 años, la concentración sérica total de testosterona disminuyó en promedio un 0,4 % anual, y la concentración de testosterona libre en un 1,3 % anual¹³⁶. Los estudios longitudinales han observado una disminución relacionada con la edad algo mayor en la concentración de testosterona y han constatado que la concentración disminuye a una velocidad prácticamente constante^{133,137,138}. Puesto que la concentración de globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG) aumenta gradualmente con la edad, la concentración de testosterona libre disminuye más que la concentración de testosterona total¹³⁴. En el Massachusetts Male Aging Study, la concentración de testosterona libre disminuyó un promedio de casi un 3 % anual¹³⁹. La concentración de SHBG también puede aumentar de manera asociada al aumento de la obesidad abdominal, contribuyendo además a la disminución de la testosterona libre¹⁴⁰.

A medida que la concentración de testosterona disminuye de manera uniforme, un mayor porcentaje de los hombres de edad pasan a ser hipogonadales, tal como lo define la concentración de testosterona (testosterona total < 300-325 ng/dl; testosterona libre < 5 ng/dl) y los signos y síntomas de hipogonadismo. En un estudio demográfico y de observación, el predominio de hipogonadismo oscilaba entre el 3 % y el 7 % entre los hombres de entre 30 y 69 años, y se situaba en el 18 % en los hombres de más de 70 años¹⁴¹. En un estudio longitudinal, se observó una concentración sérica total de testosterona en el intervalo hipogonadal en el 20 % de los hombres de entre 60 y 69 años, del 30 % en los de entre 70 y 79 años y de un 50 % en los de más de 80 años¹³³.

En algunos hombres de más de 50 años, la disminución de la concentración sérica de andrógenos puede asociarse a síntomas y signos clínicos de insuficiencia de andrógenos que indican «andropausia». Entre los síntomas de insuficiencia de andrógenos destacan la disminución de la libido^{142,143}, con o sin disfunción eréctil¹⁴⁴, una reducción de la fuerza, la energía o la resistencia¹⁴⁵, irritabilidad y percepción de una menor calidad de vida¹⁴⁶, alteraciones del sueño, estado de ánimo depresivo y letargo¹⁴¹, y alteraciones de la función cognitiva^{147,148}. Los síntomas pueden acompañarse de alteraciones físicas, como osteopenia u osteoporosis¹⁴⁹, disminución de la masa muscular¹⁵⁰, aumento adiposo visceral¹⁵¹ y atrofia testicular y ginecomastia. Los estudios epidemiológicos han observado que una concentración sérica baja de testosterona está relacionada con la aparición de obesidad central, aumento de la concentración de insulina, síndrome metabólico, diabetes y aumento de la mortalidad¹⁵²⁻¹⁵⁵. Actualmente se dispone de cuestionarios validados para evaluar a hombres mayores^{156,157}. Sin embargo, las puntuaciones no predicen cuál será el valor de la concentración de testosterona libre o total ni se relacionan bien con el mismo¹⁵⁸ y, por lo tanto, carecen de especificidad para el diagnóstico de insuficiencia de andrógenos en el hombre de edad avanzada¹⁵⁹⁻¹⁶¹.

Los hombres con síntomas o signos de carencia de andrógenos merecen una evaluación mediante la determinación de la concentración sérica total de testosterona, en condiciones ideales por la mañana para reducir al mínimo la influencia de los ritmos pulsátiles y circadianos de secreción de testosterona. Las concentraciones claramente bajas (< 200 ng/dl) deben confirmarse repitiendo las pruebas para su determinación¹⁶². La testosterona sérica total comprende no sólo la testosterona libre, sino también la fijada a la albúmina y la SHBG. La «testosterona biodisponible» es la suma de testosterona libre y fijada a la albúmina, y la determinación que mejor se ha relacionado con la densidad mineral ósea¹⁴⁵, así como con la función sexual¹⁶³ y cognitiva¹⁴⁸, en los estudios epidemiológicos. Sin embargo, teniendo en cuenta que la concentración sérica de testosterona total resulta engañosa en algunas ocasiones, algunos autores prefieren medir la testosterona libre o biodisponible, aunque se ha puesto en duda la precisión de los análisis de la testosterona libre¹⁶⁴, y ninguno de estos análisis puede conseguirse con facilidad. Un índice de testosterona libre (ITL) calculado a partir de las determinaciones de testosterona total y SHBG (testosterona total/SHBG) aporta una medida indirecta de la cantidad de testosterona biodisponible. ***Es importante insistir en que en hombres con deficiencia documentada de andrógenos, una concentración sérica de LH normal o baja indica un hipogonadismo secundario que merece otra evaluación con determinación de la concentración sérica de prolactina y con resonancia magnética (RM) para detectar cualquier lesión tumoral hipotalámica o hipofisaria.***

Tratamiento

Un consenso basado en la opinión de expertos publicado en 2002 señala que una concentración de testosterona total inferior a 200 ng/dl (6,9 nmol/l) representa una prueba de hipogonadismo que justifica el tratamiento en hombres sintomáticos, que aquellos con concentraciones entre 200 ng/dl y 400 ng/dl (6,9-13,9 nmol/l) pueden beneficiarse del tratamiento y que las concentraciones más altas descartan una carencia de andrógenos¹⁶⁵. Una cifra de testosterona biodisponible por debajo del intervalo normal para adultos jóvenes normales o un ITL menor de 0,153 (nmol/nmol) también es compatible con el diagnóstico de déficit de andrógenos¹³³. ***Las directrices basadas en la evidencia publicadas por la Endocrine Society en el 2006 recomendaban que, en ausencia de enfermedad hipofisaria o testicular, el tratamiento con testosterona debe reservarse para los hombres con una concentración sérica de testosterona total claramente y de manera constante baja (< 200 ng/dl) y con síntomas clínicamente***

importantes de insuficiencia androgénica¹⁶².

Los posibles riesgos del tratamiento con testosterona comprenden retención hídrica, ginecomastia, aumento de la masa eritrocítica, empeoramiento de la apnea del sueño, fomento de enfermedades prostáticas benignas o malignas subclínicas, y riesgo añadido de enfermedad cardiovascular¹⁶⁶. ***Por consiguiente, las directrices de la Endocrine Society son contrarias al tratamiento con testosterona en hombres con cáncer de próstata o de mama, con un nódulo o induración de próstata palpables, con una concentración de antígeno específico prostático superior a 3 ng/ml sin posterior evaluación urológica, con eritrocitosis (hematocrito > 50 %), con apnea obstructiva del sueño sin tratar, con síntomas graves de las vías urinarias inferiores (puntuación internacional de síntomas prostáticos > 19) o con insuficiencia cardíaca de clase III o IV***¹⁶².

En el tratamiento puede utilizarse cualquiera de las formulaciones comercializadas de testosterona. El tratamiento androgénico abarca ésteres de testosterona parenterales (75 mg a la semana o 150 mg cada 2 semanas), gránulos implantados (225 mg cada 4-6 meses), parches cutáneos escrotales (40 cm², 1 parche diario) o periféricos (5 mg, 1 parche diario) o gel de testosterona (5 g/día). En la actualidad, no hay datos que indiquen la existencia de una formulación claramente superior al resto. ***El objetivo terapéutico consiste en elevar las concentraciones séricas de testosterona por encima de los valores previos al tratamiento sin superar el intervalo normal para adultos jóvenes. La concentración sérica objetivo de testosterona debe ser inferior a la de hombres más jóvenes (p. ej., 300-400 ng/dl) para disminuir el posible riesgo de enfermedad dependiente de testosterona***¹⁶². La deshidroepiandrosterona puede transformarse en testosterona y se encuentra comercializada en forma de un suplemento alimentario oral; las dosis convencionales (50-100 mg diarios) generalmente no elevan las cifras séricas de testosterona, aunque dosis más altas sí pueden hacerlo¹⁶⁷.

En estudios aleatorizados, controlados con placebo, los efectos del tratamiento con testosterona sobre la densidad ósea no han sido uniformes. En uno de ellos, no se observó aumento global de la densidad ósea en la cadera o la columna, pero el tratamiento tuvo mayor efecto en los hombres con las concentraciones de testosterona más bajas antes del tratamiento¹⁶⁸. En otro, el tratamiento con testosterona no aumentó la densidad ósea, pero evitó la disminución observada en los hombres que recibían placebo¹⁶⁹. En un tercero, el tratamiento con testosterona (con y sin finasterida, que bloquea la transformación de la testosterona en dihidrotestosterona) aumentó la densidad ósea en la columna en un 9-10 % y la de la cadera en un 2-3 %¹⁷⁰. Los tres estudios^{168,169,171} y un análisis sistemático posterior¹⁶² constataron que el tratamiento con testosterona aumentaba la masa grasa libre y disminuía la masa grasa. No obstante, el aumento de la masa magra no produjo ninguna mejoría consistente en la fuerza muscular o el rendimiento físico^{168,169,171}. El tratamiento con testosterona tampoco se acompañaba de ninguna mejoría demostrable en la calidad de vida o la función sexual, a juzgar por los cuestionarios^{168,169}.

El tratamiento androgénico debe vigilarse porque no se han determinado los riesgos para la salud y los efectos beneficiosos de su uso a largo plazo. Ha de realizarse una exploración física basal (mamas, corazón, pulmones, próstata), una determinación del antígeno prostático específico (PSA) en suero y un hemograma completo; la biopsia de próstata se recomienda cuando el tacto rectal o el PSA sérico está alterado. En el plazo de 3 meses después de iniciar el tratamiento, se evaluará a los hombres tratados con andrógenos para detectar un aumento de peso y signos de aparición de edema periférico, ginecomastia o dolor mamario con la palpación, trastornos del sueño o hipertrofia prostática. En la vigilancia recomendada también se incluyen hemoglobina o hematocrito y PSA sérico. Una elevación rápida del PSA (> 1 ng/ml) poco después de empezar el tratamiento indica la posibilidad de un cáncer de próstata no detectado, y es motivo de interrupción en espera de una evaluación detallada de la próstata¹⁷². También debe medirse la testosterona circulante para garantizar que el tratamiento está logrando las concentraciones objetivo, aunque la respuesta clínica subjetiva quizá sea la mejor manera de evaluar la eficacia del tratamiento androgénico empírico. Los hombres con una buena respuesta clínica, sin efectos adversos aparentes y con concentraciones normales de testosterona pueden mantener el tratamiento, aunque deben regresar para someterse a un control similar al cabo de otros 6 meses y al menos anualmente a partir de entonces. En caso de que la osteoporosis sea una de las indicaciones del tratamiento, también se evaluará de nuevo la densidad mineral ósea aproximadamente 1-2 años después de iniciar el tratamiento.

En estudios clínicos sobre el tratamiento con testosterona en hombres ancianos, sólo se han observado algunos casos de cáncer de próstata, pero la potencia estadística fue insuficiente para corroborar la conclusión de que el tratamiento con testosterona no aumentaba el riesgo de cáncer de próstata. Un metaanálisis que incluía 19 estudios clínicos constató que el tratamiento con testosterona estaba asociado a una mayor incidencia de valores elevados de PSA y cáncer de próstata, aunque la biopsia se realizaba con mayor frecuencia en hombres que recibían el tratamiento¹⁷³. Hay pocos indicios de que el tratamiento a corto plazo tenga efectos adversos en la próstata¹⁷⁴, pero los efectos del tratamiento prolongado siguen siendo desconocidos. Asimismo, no está claro si el tratamiento con testosterona fisiológica aumenta el riesgo de apnea del sueño, porque los datos son contradictorios^{173,175-177}. No obstante, está claro que el tratamiento con testosterona en hombres ancianos puede causar eritrocitosis. En algunos estudios, hasta una tercera parte de los

hombres tratados presentaba un hematocrito anormalmente elevado^{170,178}, y un metaanálisis concluyó que el tratamiento con testosterona está asociado a un aumento superior a cuatro veces del riesgo de eritrocitosis¹⁷³. En conjunto, las pruebas indican que el tratamiento con testosterona en hombres hipogonadales tiene poco efecto en la concentración sérica del colesterol total y del colesterol de las lipoproteínas de baja densidad¹⁷⁹.

Volver al principio

Causas de esterilidad masculina

La esterilidad masculina puede ser consecuencia de diversas causas. Algunas, como la obstrucción de conductos y el hipogonadismo hipogonadotrópico, pueden definirse con exactitud y tratarse con eficacia. Otras, como la insuficiencia testicular primaria, pueden definirse como no susceptibles al tratamiento, e incluso otras, como la disfunción de los túbulos seminíferos, no pueden corregirse, pero pueden superarse mediante IUI o TRA. Aunque poco frecuente, la esterilidad masculina también puede ser la primera indicación de una enfermedad clínica subyacente. ***Lamentablemente, gran parte de la esterilidad masculina es idiopática, lo que refleja el conocimiento todavía muy escaso de los mecanismos que controlan la función testicular.***

La lista de causas conocidas de esterilidad masculina es larga y variada, pero puede dividirse en 4 categorías principales: *a)* trastornos hipotálamo-hipofisarios (1-2 %), que pueden ser congénitos, adquiridos o resultado de enfermedades sistémicas; *b)* trastornos gonadales primarios (30-40 %), tanto congénitos como adquiridos; *c)* trastornos en el transporte de los espermatozoides (10-20 %), y *d)* idiopáticos (40-50 %).

Causas de esterilidad masculina

Trastornos hipotálamo-hipofisarios

Deficiencia aislada idiopática de gonadotropinas.

Síndrome de Kallmann.

Mutaciones de un solo gen (p. ej., que afectan al receptor de GnRH, a las subunidades FSH β y LH β o a los factores de transcripción que intervienen en el desarrollo hipofisario).

Tumores hipotalámicos o hipofisarios (p. ej., craneofaringioma, macroadenoma).

Enfermedades infiltrantes (sarcoidosis, histiocitosis, siderosis de transfusión, hemocromatosis).

Hiperprolactinemia.

Fármacos (análogos de GnRH, andrógenos, estrógenos, glucocorticoides, opiáceos).

Enfermedad o lesión importantes.

Enfermedad sistémica crónica o desnutrición.

Infecciones (p. ej., meningitis).

Obesidad.

Trastornos gonadales primarios

Síndrome de Klinefelter.

Deleciones del cromosoma Y.

Mutaciones de un solo gen y polimorfismos (p. ej., que afectan al receptor de andrógenos, de estrógenos o de FSH).

Criptorquidia.

Varicocele.

Infecciones (p. ej., orquitis vírica, lepra, tuberculosis).

Fármacos (p. ej., sustancias alquilantes, alcohol, antiandrógenos, cimetidina).

Radiación.

Gonadotoxinas ambientales (p. ej., calor, tabaquismo, metales, disolventes orgánicos, pesticidas).

Enfermedad crónica (insuficiencia renal, cirrosis, cáncer, anemia drepanocítica, amiloidosis, vasculitis, enfermedad celíaca).

Trastornos en el transporte de espermatozoides

Obstrucción o disfunción del epidídimo.

Ausencia bilateral congénita del conducto deferente (relacionada con mutaciones de *CFTR*).

Infecciones que causan obstrucción del conducto deferente (p. ej., gonorrea, clamidia, tuberculosis).

Vasectomía.

Síndrome de Kartagener (discinesia ciliar primaria).

Síndrome de Young.

Disfunción en la eyaculación (p. ej., enfermedad de la médula espinal, disfunción autónoma).

Trastornos hipotálamo-hipofisarios

Cualquier enfermedad o trastorno hipotalámico o hipofisario que cause una insuficiencia de gonadoliberina (GnRH) o gonadotropinas puede causar esterilidad masculina. La causa congénita más frecuente es una insuficiencia idiopática y aislada de gonadotropinas debida a secreción nula o alterada de GnRH (causante de infantilismo sexual)¹⁸⁰. Cuando se acompaña de una o más anomalías extragonadales, como anosmia, ceguera para los colores rojo y verde, alteraciones faciales de la línea media (p. ej., fisura palatina), hipoacusia neurosensible, sincinesia (movimientos especulares), o alteraciones renales, el trastorno se conoce como ***síndrome de Kallmann***¹⁸¹⁻¹⁸³. Se han identificado diversas mutaciones en hombres afectados, que afectan a genes que codifican moléculas de adhesión de la superficie celular o a receptores que son necesarios para la migración normal de las neuronas GnRH de la placoda olfatoria al hipotálamo; entre los ejemplos se incluyen el *KALI*^{184,185}, el factor 1 de crecimiento de fibroblastos (también conocido como *KAL2*)¹⁸⁶ y la procinetina-2 (*PROK2*) y su receptor (*PROKR-2*)¹⁸⁷. Otras causas genéticas de hipogonadismo hipogonadótropo son las mutaciones raras que afectan al receptor de GnRH¹⁸⁸, a la subunidad β de la FSH⁴³ o la LH^{37,189,190} o a los factores de transcripción que intervienen en el desarrollo hipofisario durante la embriogénesis, como *LHX3*¹⁹¹, *LHX4*, *HESX1*¹⁹² y *PROP-1*¹⁹³.

El hipogonadismo hipogonadótropo también puede deberse a una enfermedad hipotalámica o a tratamientos que inhiben la secreción de GnRH, anomalías del tallo hipofisario que interfieren en la liberación de GnRH y enfermedad hipofisaria que impide la secreción normal de gonadotropinas. Los ***tumores hipotalámicos o hipofisarios*** pueden deformar el tallo hipofisario o comprimir y suprimir las células gonadótropas hipofisarias.

Las ***enfermedades infiltrantes*** del hipotálamo o la hipófisis (sarcoidosis, histiocitosis, siderosis por transfusión, hemocromatosis) pueden inhibir la secreción de GnRH o de gonadotropinas hipofisarias^{194,195}. La ***hiperproctalinemia*** por cualquier causa¹⁹⁶ y el ***tratamiento con análogos de la GnRH*** (p. ej., para el cáncer de próstata), ***andrógenos*** (p. ej., esteroides anabólicos)¹⁹⁷, ***glucocorticoides***¹⁹⁸ u ***opiáceos***¹⁹⁹⁻²⁰¹ pueden inhibir la secreción de gonadotropinas. Una ***enfermedad muy importante***²⁰² o ***lesión grave*** (p. ej., traumatismo encefálico)²⁰³ y una ***enfermedad sistémica crónica*** (p. ej., diabetes mellitus) o la ***desnutrición*** también se han asociado a hipogonadismo hipogonadótropo. Las ***infecciones*** (p. ej., meningitis) son otra causa poco frecuente pero identificada de insuficiencia adenohipofisaria²⁰⁴.

La ***obesidad*** en los hombres se relaciona con hipogonadismo hipogonadótropo, en el que intervienen varios mecanismos²⁰⁵. La concentración sérica de testosterona libre está inversamente relacionada con el peso corporal y el índice de masa corporal, independientemente de los cambios en la concentración de SHBG²⁰⁶⁻²⁰⁸, y la concentración de estrógenos es elevada debido al aumento de la actividad aromatasa en el tejido adiposo²⁰⁹. La ***apnea obstructiva del sueño*** es otro factor independiente, pero relacionado,

causante de hipoxia.

Trastornos gonadales primarios

La insuficiencia gonadal primaria (hipogonadismo hipergonadótropo) es una de las causas principales de azoospermia y oligospermia, y puede deberse a una variedad de trastornos congénitos o adquiridos, como síndrome de Klinefelter, deleciones del cromosoma Y, mutaciones de un solo gen, criptorquidia, varicoceles y otras causas menos frecuentes.

Síndrome de Klinefelter

El síndrome de Klinefelter es una de las causas más frecuentes de insuficiencia testicular primaria, afecta aproximadamente a 1 de cada 1 000 hombres^{210,211} y se caracteriza por aneuploidía de los cromosomas sexuales. Aunque un cromosoma \times extra (47, XXY) es la forma más frecuente, algunos hombres con síndrome de Klinefelter tienen un número mayor o menor de cromosomas X (p. ej., 48, XXXY, 46, XY/47, XXY)²¹²; los hombres 46, XX son el resultado de una translocación del gen que determina que se formen los testículos (*SRY*) a un cromosoma \times y también sufren síndrome de Klinefelter. El fenotipo varía en función del número de cromosomas \times extra y posiblemente también con el número de repeticiones de trinucleótidos CAG en el gen del receptor de andrógenos (un polimorfismo); a medida que aumenta la longitud de la secuencia repetida disminuye la actividad del receptor. La presencia de una secuencia repetida CAG más larga se ha relacionado con una mayor estatura, con menor densidad mineral ósea, con ginecomastia y con menor longitud del pene^{213,214}.

Los hombres con síndrome de Klinefelter generalmente tienen los testículos pequeños y firmes, a causa de la afectación de ambos túbulos seminíferos y de las células de Leydig. Las concentraciones séricas de FSH y LH son elevadas, y la concentración de testosterona se halla en diverso grado reducida. Los hombres afectados tienen un número mucho menor de espermatozoides y están menos virilizados^{212,215} La presencia de criptorquidia es mucho más frecuente en los hombres con síndrome de Klinefelter y causa afectación testicular más grave²¹⁶.

Los brazos y las piernas son más largos en los hombres con síndrome de Klinefelter, debido a la insuficiencia de testosterona y a una alteración independiente de los huesos largos. Los hombres con síndrome de Klinefelter también muestran numerosas alteraciones psicosociales²¹⁷, que se han descrito como una falta notable de introspección, poco criterio y discapacidad para aprender de las experiencias adversas²¹⁸. También pueden tener dificultades con el discurso complejo y una menor capacidad de atención²¹⁹. En un período posterior de la vida presentan un mayor riesgo de sufrir enfermedades pulmonares, cáncer de mama²²⁰, tumores en las células germinales del mediastino²²¹, varices y úlceras en las piernas²²², lupus eritematoso diseminado²²³ y diabetes mellitus²²⁴.

Otras anomalías cromosómicas asociadas a la insuficiencia gonadal primaria son el cariotipo 46,XY/45,X, causante de un síndrome caracterizado por talla baja u otros rasgos del síndrome de Turner²²⁵. Puesto que los testículos pueden ser estriados, presentar disgenesia o ser normales, el fenotipo varía de mujer normal a hombre normal. En los hombres con un testículo estriado y con disgenesia (disgenesia gonadal mixta), el riesgo de gonadoblastoma es mayor (aproximadamente el 20 %), por lo tanto está indicada la gonadectomía.

Deleciones del cromosoma Y

Las microdeleciones del brazo largo del cromosoma Y se han identificado como una causa relativamente frecuente de oligospermia y azoospermia graves, que afectan hasta a un 20 % de los hombres con esterilidad²²⁶. La mayoría se localizan en la región Yq11 (denominada factor de azoospermia, o *AZF*), que contiene tres regiones, AZFa, AZFb y AZFc. Las deleciones de las regiones AZFa o AZFb suelen causar azoospermia. Las mutaciones en la región AZFc causan esterilidad de distinta gravedad, que va de la oligospermia a la azoospermia, y constituyen las deleciones recurrentes mayores conocidas en humanos^{227,228}. Los genes *DDx3Y* y *USP9Y*, ambos localizados en la región AZFa, se han relacionado con una función importante en la espermatogénesis; cuando ambos genes han sido eliminados se observa azoospermia^{229,230}. También se han identificado deleciones en el cromosoma Y en hombres con criptorquidia, varicocele y obstrucción del conducto deferente^{231,232}.

Puesto que todas las anomalías del cromosoma Y se transmitirán a los hijos de los hombres afectados concebidos mediante inyección intracitoplásmica de espermatozoides (ICSI), deben ofrecerse pruebas genéticas y asesoramiento a los hombres afectados antes de utilizar sus espermatozoides para tal propósito. Dada la importancia y consecuencias posibles de las deleciones en el cromosoma Y, es necesario estandarizar las pruebas para su detección²³³.

Mutaciones de un solo gen y polimorfismos

La diferenciación sexual masculina normal y la espermatogénesis requieren tanto producción normal de andrógenos como receptores normales de andrógenos (cap. 9). El receptor de andrógenos desempeña un papel importante en la diferenciación de las espermátides y en su liberación desde el epitelio seminífero. Por consiguiente, no es ninguna sorpresa que la presencia de alteraciones en la síntesis de andrógenos o en su sensibilidad estén asociadas a esterilidad^{234,235}.

Como se ha comentado anteriormente, el número de repeticiones del trinucleótido CAG en el exón 1 del gen del receptor de andrógenos está inversamente relacionado con su actividad transcripcional^{213,214}. En un estudio realizado con hombres fecundos, aquellos con repeticiones cortas presentaban las concentraciones de espermatozoides más altas²³⁶. No obstante, los estudios realizados con hombres con esterilidad idiopática han producido resultados poco consistentes, en algunos se ha observado relación entre segmentos repetidos CAG más largos y esterilidad masculina²³⁷⁻²³⁹ y en otros no²⁴⁰. ***Un metaanálisis que incluía 33 estudios concluyó que los hombres con esterilidad idiopática presentaban repeticiones CAG considerablemente más largas que los hombres fecundos, lo que indica que incluso anomalías sutiles en la acción de los andrógenos pueden afectar de manera adversa a la fecundidad masculina***²⁴¹.

Las pruebas indican que los ***trastornos en la síntesis de estrógenos o en su acción*** también pueden estar asociados a esterilidad en los hombres. Se ha observado alteración de la espermatogénesis en ratones y en hombres que carecen de un receptor de estrógenos funcional (α)^{242,243} y en ratones con una mutación que inactiva la enzima aromataasa²⁴⁴. Los polimorfismos que afectan a variaciones en el número de repeticiones TA en tándem de la región del promotor del gen del receptor de estrógeno también se han relacionado con la producción de espermatozoides, con un mayor número de repeticiones TA asociadas a un menor número de espermatozoides²⁴⁵. Las mutaciones que inactivan el gen del receptor de FSH constituyen una causa poco frecuente de esterilidad masculina^{39,246}.

Se han identificado otros diversos genes autosómicos y ligados al cromosoma X como reguladores importantes de la espermatogénesis. Los hombres con distrofia miotónica (un trastorno autosómico asociado a alteración de la función motora, cataratas, calvicie prematura, retraso mental leve e hipogonadismo) también pueden presentar alteraciones en la espermatogénesis²⁴⁷. Las mutaciones del gen *SYCP3* (que interviene en la regulación de la sinapsis entre cromosomas homólogos durante la meiosis) constituyen una causa posible de esterilidad masculina²⁴⁵. Otras incluyen polimorfismos de *DAZL* (un homólogo autosómico del gen *DAZ*, eliminado en la azoospermia)²⁴⁸⁻²⁵², de *PSM1* y *PRM2* (protaminas que intervienen en la compactación de la cromatina), *TNP1* y *TMP2* (proteínas de transición nuclear) y *USP26* (familia de las enzimas desubicitinantes)²⁴⁵.

Criptorquidia

La criptorquidia se debe a un fallo en el descenso de los testículos durante el desarrollo fetal, que es un proceso dependiente de los andrógenos. En consecuencia, es frecuente en hombres con anomalías en la producción de testosterona, como el síndrome de Kallmann, la resistencia androgénica y las alteraciones en la síntesis de testosterona. La criptorquidia puede ser unilateral o bilateral y, en cualquier caso, se relaciona con alteraciones en la espermatogénesis y con un mayor riesgo de sufrir tumores testiculares. Incluso en ausencia de criptorquidia, la incidencia de cáncer testicular es mayor en hombres estériles^{253,254}.

En los hombres con criptorquidia, la concentración sérica de FSH es a menudo elevada, pero la concentración de LH generalmente es normal, lo que refleja un funcionamiento normal de las células de Leydig. ***La gravedad de las alteraciones del semen se relaciona con el tiempo durante el cual los testículos han permanecido fuera del escroto.*** Puesto que los testículos son más fácilmente retraíbles en un primer período de la vida, en niños muy pequeños puede observarse transitoriamente criptorquidia pero, en la mayoría de ellos, los testículos descienden y permanecen en el escroto hacia la edad de 1 año²⁵⁵. Los hombres con una concentración sérica de inhibina B baja, una mayor concentración de FSH y menor densidad de espermatozoides tras la resolución de la criptorquidia tienen un mayor riesgo de sufrir esterilidad²⁵⁶.

Varicocele

El varicocele se debe a la dilatación del plexo panpiniforme de las venas espermáticas del escroto. Es más habitual en hombres estériles (hasta el 30 %) que en hombres fecundos (10-15 %), y es 10 veces más frecuente en el testículo izquierdo que en el derecho, probablemente porque la vena espermática izquierda es más larga y se une a la vena renal izquierda en un ángulo recto²⁵⁷. ***Aunque el aumento de la temperatura testicular, el retraso en la eliminación de toxinas locales, la hipoxia y la estasis se consideran los mecanismos probablemente responsables de la asociación entre varicoceles y esterilidad, no ha podido establecerse ninguna relación causal***²⁵⁸⁻²⁶⁰.

Otras causas de insuficiencia gonadal primaria

Algunas **infecciones** se relacionan con esterilidad masculina. La orquitis parotídica es una causa ampliamente identificada de esterilidad masculina. Aunque poco frecuente en hombres prepúberes, tiene lugar en hasta un 25 % de los hombres adultos que sufren parotiditis, algunos de los cuales se vuelven estériles. El mecanismo puede implicar la afectación del epitelio germinal, isquemia o disfunción inmunitaria^{261,262}. La gonorrea y las infecciones por clamidias también pueden causar orquitis. Otras infecciones asociadas a esterilidad masculina son la tuberculosis, que puede causar obstrucción de los epidídimos, la lepra²⁶³ y el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)^{264,265}.

Los **fármacos** que pueden afectar de manera adversa a la espermatogénesis o al funcionamiento de las células de Leydig son: sustancias alquilantes (p. ej., ciclofosfamida, clorambucilo), antiandrógenos (p. ej., flutamida, ciproterona, espironolactona), ketoconazol, cimetidina y esteroides anabólicos²⁶⁶. Dosis de **radiación** de tan sólo 0,015 Gy (15 rads) pueden inhibir la espermatogénesis, y dosis por encima de 6 Gy generalmente causan azoospermia y esterilidad²⁶⁷ permanentes.

La exposición a sustancias ambientales que actúan como **gonadotoxinas** incluye el calor, el tabaquismo, los metales, los disolventes orgánicos y los pesticidas. Un aumento moderado de la temperatura escrotal puede afectar de manera adversa a la espermatogénesis, y una enfermedad febril puede causar una disminución drástica, si bien transitoria, de la densidad y la motilidad de los espermatozoides. La hipertermia también puede explicar la esterilidad asociada a lesiones de la médula espinal y a la exposición crónica a saunas o *spa*²⁶⁸. En teoría, las fuentes ambientales de calor, incluyendo el uso de ropa interior ajustada, los baños calientes y los *spa*, y las ocupaciones laborales que requieren muchas horas de sedestación (conductor de largas distancias) podrían disminuir la fecundidad, pero no existen pruebas de ello en estudios clínicos¹². El tabaquismo o el consumo excesivo de marihuana, el alcohol o la cocaína pueden disminuir la calidad del semen y la concentración de testosterona²⁶⁹⁻²⁷¹.

Las **enfermedades crónicas**²⁷², como la insuficiencia renal²⁷³, la cirrosis o la desnutrición²⁷⁴, pueden causar insuficiencia gonadal primaria. La esterilidad también es frecuente en hombres con anemia drepanocítica, probablemente a causa de la isquemia testicular.

Trastornos en el transporte de espermatozoides

Incluso cuando la producción de espermatozoides es normal, la obstrucción de los epidídimos o su disfunción pueden causar esterilidad. La causa de esterilidad es clara en hombres con obstrucción, pero se sabe relativamente poco acerca de la función del epidídimo. Se cree que la astenospermia aislada es el resultado de una disfunción epididimaria y la exposición intrauterina al dietilestilbestrol puede ser una causa²⁷⁵.

Las anomalías congénitas o adquiridas del conducto deferente pueden causar obstrucción y esterilidad. Aproximadamente, el 1-2 % de los hombres estériles sufre **ausencia bilateral congénita del conducto deferente**, casi siempre relacionada con mutaciones en el gen regulador de la conductancia transmembrana en la fibrosis quística (*CFTR*)²⁷⁶. La mayoría de los hombres afectados no muestran ninguna enfermedad respiratoria ni pancreática. Las **infecciones** (gonorrea, clamidia, tuberculosis) y la **vasectomía** son otras causas de obstrucción vascular. La **discinesia ciliar primaria (síndrome de Kartagener)** es una enfermedad genética que afecta de manera adversa a la estructura y el funcionamiento de los cilios, y en general aparece en forma de infecciones sinusales y pulmonares recurrentes, bronquiectasias, transposición visceral completa y esterilidad masculina causada por oligoastenospermia^{277,278}. El **síndrome de Young** es otra enfermedad genética, en la cual las secreciones espesadas del conducto y el epidídimo causan azoospermia obstructiva^{279,280}.

La disfunción eyaculadora causada por enfermedad o lesión de la médula espinal, simpatectomía, o enfermedad vegetativa es otra causa de esterilidad que se relaciona con trastornos en el transporte de espermatozoides.

Volver al principio

Evaluación de la esterilidad masculina

La evaluación de los varones estériles debe dirigirse a lograr todos los objetivos siguientes²⁸¹:

- Identificar y corregir causas específicas de esterilidad, cuando sea posible.
- Identificar a los pacientes cuya esterilidad no puede corregirse, pero que puede superarse mediante IIU o el uso de diversas formas de TRA.

- Identificar a los pacientes con una anomalía genética que podría afectar a la salud de la descendencia que puede concebirse mediante el empleo de TRA.
- Identificar a los pacientes cuya esterilidad no puede corregirse ni superarse con TRA, en los que la adopción o la utilización de espermatozoides de donante son opciones que merece la pena tener en cuenta.
- Identificar toda afección médica subyacente importante que puede precisar una atención médica específica.

La evaluación de la pareja masculina debe comenzar en el mismo momento que la de la pareja femenina, en general, cuando no se logra el embarazo después de un año de relaciones sexuales sin protección razonablemente regulares. Una evaluación más precoz está indicada en los hombres que presentan algún factor de riesgo evidente de esterilidad, en los que su pareja tiene 35 años o más (situación en la que es importante identificar todos los posibles factores de esterilidad con la mayor rapidez y eficiencia posibles) y en los que tienen motivos para dudar de su fecundidad.

En el miembro masculino de la pareja, las partes más importantes de la anamnesis y la exploración física son las siguientes²⁸¹:

Anamnesis

- Duración de la esterilidad y fecundidad previa.
- Frecuencia de coitos y cualquier disfunción sexual.
- Resultados de toda evaluación previa o tratamiento contra la esterilidad.
- Enfermedades infantiles y antecedentes evolutivos.
- Intervenciones quirúrgicas previas, sus indicaciones y evolución, y enfermedades médicas sistémicas.
- Episodios pasados o exposiciones a infecciones de transmisión sexual.
- Exposiciones a toxinas ambientales, incluido el calor.
- Fármacos y alergias actuales.
- Profesiones y consumo de tabaco, alcohol y otras drogas.

Exploración física

- Exploración del pene, incluida la localización del meato uretral.
- Palpación de los testículos y medición de su tamaño.
- Presencia y consistencia de los conductos deferentes y epidídimos.
- Existencia de varicoceles.
- Caracteres sexuales secundarios, incluidos hábito corporal, distribución del vello y desarrollo mamario.
- Tacto rectal.

Los antecedentes de criptorquidia o de orquitis urliana indican la posibilidad de atrofia testicular^{261,282}. La cronología y el grado de desarrollo sexual secundario pueden alertar sobre la posibilidad de una endocrinopatía. La obstrucción de conductos puede ser consecuencia de infecciones de transmisión sexual. La diabetes mellitus (disfunción del cuello vesical que origina eyaculación retrógrada) y la fibrosis quística (muy asociada a la ausencia congénita de los conductos deferentes) son enfermedades médicas que pueden dificultar la fecundidad en los hombres. La reparación de hernias inguinales, el trasplante renal y la cirugía escrotal entrañan riesgos de lesión inadvertida de los conductos deferentes²⁸³. La cirugía retroperitoneal puede interrumpir las vías nerviosas y provocar disfunción eyaculadora; el tratamiento con α -bloqueantes, fentolamina, metildopa, guanetidina o reserpina puede tener efectos semejantes.

Cuando es el ginecólogo o el médico de atención primaria quien dirige la evaluación de la esterilidad, la exploración física de los hombres puede diferirse en espera de los resultados del primer espermiograma cuando no existan antecedentes de anomalías genitales masculinas, traumatismos, cirugía ni disfunción sexual. Sin embargo, unos antecedentes reproductores o un espermiograma anómalos son una

indicación para una evaluación formal adicional, que puede ser realizada por un ginecólogo con la formación y la experiencia adecuadas, aunque lo más habitual es que la efectúe el urólogo u otro especialista en reproducción masculina.

Espermiograma

Cuando existe un factor de esterilidad masculina, se pondrá de manifiesto prácticamente siempre por un espermiograma alterado, si bien otros factores masculinos (disfunción sexual) pueden intervenir, aunque la calidad del semen sea normal. **La evaluación inicial de la esterilidad por factores masculinos debe incluir al menos dos espermiogramas realizados de manera adecuada. Si el resultado es anómalo, debe realizarse otro espermiograma al cabo de por lo menos 4 semanas**²⁸¹. Los parámetros seminales pueden variar notablemente con el tiempo, incluso en los varones fecundos²⁸⁴⁻²⁸⁷, y también presentan variaciones estacionales²⁸⁸⁻²⁹⁰. Teniendo en cuenta que el objetivo general es hacerse una idea de la calidad habitual del semen con el transcurso del tiempo, se precisa más de un análisis; una muestra de semen aislada únicamente ofrece una estimación puntual, que puede ser representativa o no. Sin embargo, con relativamente pocas excepciones, una calidad normal del semen excluye un factor masculino importante cuando no existen síntomas ni sospecha de disfunción sexual. Por el contrario, unos parámetros seminales anómalos indican la necesidad de una mayor evaluación endocrina, urológica o genética.

Se facilitarán unas instrucciones normalizadas y detalladas acerca de la recogida del semen, que incluirán un período de abstinencia definido de 2-3 días. Los intervalos más breves de abstinencia disminuyen el volumen seminal y la densidad de espermatozoides, pero generalmente tienen una repercusión escasa o nula en la motilidad o morfología de éstos²⁹¹. **Los intervalos más prolongados aumentan el volumen seminal y la densidad de espermatozoides, pero también incrementan la proporción de espermatozoides muertos, inmóviles o de morfología anómala**²⁹². En condiciones ideales, la muestra de semen se recogerá directamente en un envase limpio mediante masturbación. Si es necesario, el semen puede recogerse durante el coito utilizando un preservativo de silastic fabricado especialmente, y que no contiene productos espermicidas como los presentes en preservativos utilizados con fines anticonceptivos. La recogida tras la retirada durante el coito conlleva el riesgo de perder la porción inicial de la muestra que generalmente contiene la concentración más alta de espermatozoides. Si es posible, la muestra de semen se recogerá en una habitación privada ubicada en el laboratorio o próxima a éste. Cuando sea necesario, la muestra podrá recogerse en el domicilio, pero se mantendrá a temperatura ambiente o corporal durante el transporte. Con independencia del método de recogida, la muestra de semen debe examinarse en la hora siguiente.

Valores normales de referencia

Los valores normales de referencia de uso actual se basan en comparaciones de los valores observados en los miembros masculinos de parejas fecundas y estériles sin exclusión específica de los factores de esterilidad femenina²⁹³⁻²⁹⁵ y, por consiguiente, no representan necesariamente los intervalos medios observados en los hombres fecundos. Desgraciadamente, existe una superposición considerable entre los parámetros seminales observados en hombres fecundos y estériles²⁹⁶. Los intervalos normales de referencia no representan evidentemente los valores mínimos absolutos necesarios para la concepción; muchos hombres con valores situados fuera de los intervalos normales son fecundos y muchos con valores normales son, sin embargo, estériles²⁹⁶⁻²⁹⁹. **Los valores situados fuera de los intervalos normales sugieren la existencia de un factor de esterilidad masculina que puede precisar una evaluación clínica o analítica más detallada, si bien cada parámetro debe considerarse en el contexto global.** Es

posible que una densidad de espermatozoides ligeramente reducida tenga escasa importancia cuando el volumen seminal, la movilidad de los espermatozoides y la proporción de espermatozoides anómalos son normales. Por el contrario, una densidad normal de espermatozoides ofrece poca seguridad cuando el volumen seminal se encuentra francamente disminuido o la proporción de espermatozoides móviles o normales es notablemente anómala. **En general, la posibilidad de esterilidad masculina aumenta al hacerlo el número de parámetros seminales principales (concentración, movilidad y morfología) que se encuentran en el intervalo subfecundo; la probabilidad es 2-3 veces mayor cuando uno de ellos es anómalo, 5-7 veces cuando lo son dos y 16 veces cuando los tres son anómalos**²⁹⁶.

Aunque la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha definido procedimientos detallados para el espermiograma, los métodos y la precisión de estos análisis según se realizan en los consultorios médicos, hospitales y laboratorios especializados en andrología pueden variar. Para garantizar unos resultados exactos y fiables, lo ideal es efectuar los análisis en un laboratorio que cuente con un programa definido de control de calidad que se ajuste a las normas resumidas en las Enmiendas sobre la Mejora de los Laboratorios Clínicos (Clinical Laboratory Improvement Amendments, CLIA; www.hcfa.gov/medicaid/clia/cliahome.htm)^{300,301}. La OMS recomienda los valores normales de referencia siguientes³⁰²⁻³⁰⁴:

Espermiograma: valores normales de referencia

Volumen	1,5-5 ml
pH	> 7,2
Viscosidad	< 3 (escala 0-4)
Concentración de espermatozoides	> 20 millones/ml
Número total de espermatozoides	> 40 millones/eyaculado
Porcentaje de movilidad	> 50 %
Progresión progresiva	> 2 (escala 0-4)
Morfología normal	> 50 % normal³⁰²
	> 30 % normal³⁰³
	> 14 % normal³⁰⁴
Células redondas	< 5 millones/ml
Aglutinación de espermatozoides	< 2 (escala 0-3)

Con el transcurso del tiempo se han modificado poco los métodos y valores normales de referencia para determinar la concentración y motilidad de los espermatozoides, en tanto que los utilizados en la evaluación de la morfología de los espermatozoides han cambiado de una manera bastante notable. Al emplear los valores más recientes y rigurosos, incluso los varones fecundos tienen relativamente pocos espermatozoides normales. La justificación de la modificación de los valores de morfología y su importancia clínica se comentan más adelante (v. Morfología de los espermatozoides).

En el año 2010, la OMS publicó *límites de referencia inferior* revisados para los espermiogramas, que representan el centil 5 en una población de más de 1 900 hombres de ocho países de tres continentes distintos cuyas parejas concibieron dentro de un período de 12 meses³⁰⁵:

Espermiograma: límites de referencia inferior (IC del 95 %) en hombres fecundos

Volumen	1,5 (1,4-1,7) ml
Concentración de espermatozoides	15 (12-16) millones/ml
Número total de espermatozoides	39 (33-46) millones/eyaculación

Movilidad total	40 (38-42) %
Movilidad progresiva	32 (31-34) %
Morfología normal	4 (3-4)%
Vitalidad	58 (55-63) %

Estos datos proporcionan valores de referencia fiables y clínicamente relevantes para utilizarlos en la evaluación de los hombres estériles y al evaluar el pronóstico para conseguir un embarazo con su pareja.

Volumen y pH del eyaculado

Un volumen del eyaculado bajo o ausente indica la posibilidad de una falta de eyaculación, recogida incompleta, intervalo breve de abstinencia, ausencia bilateral congénita de los conductos deferentes, obstrucción de los conductos eyaculadores, hipogonadismo o eyaculación retrógrada. Otros parámetros seminales pueden ayudar a diferenciar la causa.

La mayor parte del volumen seminal procede de las vesículas seminales, que comparten una embriología común con los conductos deferentes. Las secreciones de las vesículas seminales son alcalinas y contienen fructosa. Dado que las vesículas seminales están hipoplásicas o se encuentran ausentes en la mayoría de los hombres con ausencia bilateral congénita de los conductos deferentes, generalmente producen un eyaculado ácido (pH inferior a 7,2) de bajo volumen, que contiene una cantidad reducida o inexistente de fructosa y refleja la mayor contribución de las secreciones prostáticas ácidas³⁰⁶⁻³⁰⁸. Los hombres con obstrucción de los conductos eyaculadores producen un eyaculado con características semejantes porque los conductos eyaculadores se forman por la unión de los deferentes con los conductos que salen de las vesículas seminales, proximales a la próstata; las concentraciones seminales de fructosa disminuyen con el incremento de la intensidad de la obstrucción de los conductos eyaculadores³⁰⁹⁻³¹¹. ***Cuando ambos conductos eyaculadores se encuentran obstruidos completamente, el semen es ácido (sólo contiene secreciones prostáticas) y no contiene fructosa ni espermatozoides.*** Los hombres con hipogonadismo e insuficiencia testicular primaria o secundaria también pueden presentar volúmenes bajos de eyaculado porque los andrógenos estimulan las secreciones de las vesículas seminales y la próstata; por consiguiente, el volumen disminuye cuando las concentraciones de andrógenos son bajas.

Un análisis de orina posteyaculación puede detectar una eyaculación retrógrada, y debe tenerse en cuenta siempre que el volumen del eyaculado sea menor de 1 ml, salvo cuando un hipogonadismo, una ausencia bilateral congénita de los conductos deferentes, problemas de recogida o un intervalo breve de abstinencia ofrezcan una explicación evidente. Cuando está indicado, el análisis de orina posteyaculación supone una centrifugación durante 10 min a no menos de 300 g, seguido de un examen microscópico del gránulo (400X). ***En los hombres con un volumen seminal nulo o reducido y azoospermia (ausencia de espermatozoides en el eyaculado), la observación de espermatozoides en el análisis de orina posteyaculación sugiere una eyaculación retrógrada.*** En los hombres con oligospermia de bajo volumen debe observarse una cantidad más importante de espermatozoides antes de efectuar el diagnóstico de eyaculación retrógrada, porque es posible que los identificados en la orina se hayan lavado simplemente de la uretra durante la micción³⁰⁶.

Concentración y recuento total de espermatozoides

La azoospermia describe la ausencia de espermatozoides en un examen microscópico convencional. La prevalencia de azoospermia es de alrededor del 1 % en toda la población masculina³¹² y hasta del 10-15 % en los hombres estériles³¹³. ***A fin de realizar el diagnóstico, debe centrifugarse la muestra de semen a alta velocidad (3 000 g durante 15 min) y examinarse el gránulo con un aumento alto (400X)³⁰⁴; la ausencia de espermatozoides ha de confirmarse en al menos dos ocasiones independientes.*** En general, la azoospermia se clasifica en obstructiva (producción normal de espermatozoides) y no obstructiva (disminución o ausencia de espermatogénesis).

La azoospermia obstructiva puede surgir por un bloqueo en cualquier lugar del sistema de conductos, desde los conductillos eferentes hasta los conductos eyaculadores, como consecuencia de una infección intensa, una lesión yatrogénica durante intervenciones escrotales o inguinales, o anomalías congénitas (ausencia bilateral congénita de los conductos deferentes); alrededor del 40 % de los hombres azoospermicos presenta una obstrucción³⁰⁶. La azoospermia no obstructiva obedece a una enfermedad testicular intrínseca (insuficiencia

testicular primaria) o a endocrinopatías y otras afecciones que inhiben la espermatogénesis (insuficiencia testicular secundaria). Los hombres con azoospermia no obstructiva pueden tener un bajo nivel de producción de espermatozoides que resulta insuficiente para estimular el transporte epididimario y permitir que los espermatozoides entren en el eyaculado³¹⁴. El examen concienzudo de una muestra de semen centrifugada identificará espermatozoides en los eyaculados de hasta una tercera parte de los hombres con el diagnóstico preliminar de azoospermia no obstructiva³¹⁵. La observación tiene importancia práctica porque es posible que los sujetos en que pueda recuperarse del eyaculado un número incluso modesto de espermatozoides no precisen una obtención quirúrgica de espermatozoides para la FIV (punción extracción testicular de espermatozoides, TESE).

La oligospermia se define por una densidad de espermatozoides menor de 20 millones/ml, y se considera intensa cuando la concentración de espermatozoides es inferior a 5 millones/ml. **La probabilidad de concepción aumenta conforme lo hacen las concentraciones de espermatozoides hasta alrededor de 40-50 millones/ml, pero no se eleva más con una densidad de espermatozoides más alta**^{296,297}. Los resultados de un estudio estadounidense extenso en el que se compararon parámetros seminales en hombres fecundos y estériles con parejas normales indican que la probabilidad de esterilidad masculina aumenta unas cinco veces (5,3, IC del 95% = 3,3-8,3) cuando la densidad de espermatozoides es menor de 13,5 millones/ml³¹⁶. En un estudio europeo anterior de diseño semejante, la densidad que representó el percentil 10 de hombres fecundos fue 14 millones/ml³¹⁶. Estos valores coinciden con el límite de referencia inferior para hombres fecundos recomendado recientemente por la OMS (15 millones/ml)³⁰⁵. La oligospermia puede asociarse a varicoceles, hipogonadismo o microdeleciones específicas de segmentos del cromosoma Y. **En los varones con oligospermia intensa está indicada una evaluación endocrina y genética** (comentado más adelante).

El recuento total de espermatozoides es sencillamente el producto de multiplicar el volumen seminal por la concentración de espermatozoides. Puede ser normal en los hombres oligospermicos cuando el volumen es alto y también cuando el volumen es bajo pero la densidad es alta. Los dos parámetros fluctúan y deben tenerse en cuenta juntos a la hora de emitir juicios relacionados con la calidad del semen. Numerosos estudios han señalado que el recuento medio de espermatozoides en los hombres ha disminuido a un ritmo constante durante los últimos decenios^{317,318}, lo que ha planteado dudas relativas a que los responsables podrían ser ciertas toxinas ambientales y químicas con actividad estrogénica (xenoestrógenos). Sin embargo, en otros estudios también numerosos no se han observado indicios de cambios llamativos³¹⁹⁻³²⁴. Lo que es más importante, la prevalencia de esterilidad no ha aumentado de manera significativa durante los mismos intervalos, lo que indica que cualquier descenso de la calidad del semen que pudiera haberse producido no ha tenido una repercusión clínica global.

Movilidad, progresión y viabilidad de los espermatozoides, y recuento total de espermatozoides móviles

La movilidad de los espermatozoides se calcula como el porcentaje de la población total de espermatozoides que muestra cualquier tipo de movimiento. La movilidad progresiva se gradúa habitualmente en una escala arbitraria (grado 0-4) y se comunica más a menudo como los porcentajes que muestran una movilidad rápida (grado 3-4), lenta (grado 2) y no progresiva (grado 0-1). En general, la movilidad progresiva total representa un cálculo del porcentaje de espermatozoides que muestran un movimiento progresivo decidido (grados 2-4).

La probabilidad de concepción se eleva según aumenta la movilidad hasta alrededor del 60 %²⁹⁶. Con arreglo a un estudio estadounidense extenso, la probabilidad de esterilidad masculina se incrementa unas cinco veces (OR = 5,6; IC del 95 % = 3,5-8,3) cuando la movilidad progresiva es inferior al 32 %²⁹⁶. En otro, el umbral que diferenció a los hombres fecundos y estériles fue el 45 %, y el percentil 10 de movilidad para los hombres fecundos fue del 28 %³¹⁶. De nuevo, estos valores son comparables al valor de referencia inferior para la movilidad progresiva actualmente recomendado por la OMS (32 %) ³⁰⁵.

El recuento total de espermatozoides móviles se calcula a partir del recuento total de espermatozoides y el porcentaje de espermatozoides con movimiento progresivo, y representa un cálculo del número total de espermatozoides activos en el eyaculado. Teniendo en cuenta las pérdidas inevitables durante el procedimiento relacionadas con el procesamiento de una muestra de semen para IIU (que puede alcanzar el 50 %), el recuento total de espermatozoides móviles puede utilizarse para calcular el recuento total de espermatozoides móviles probablemente procesados, que se relaciona con la probabilidad de embarazo logrado con IIU en el tratamiento de la esterilidad por factores masculinos (v. Tratamiento, más adelante)³²⁵⁻³²⁹.

En general, una movilidad escasa de los espermatozoides (astenospermia) sugiere una disfunción testicular. La astenospermia se ha asociado a anticuerpos antiespermáticos (que predisponen a la agregación), infecciones del aparato genital (leucocitos en el semen), obstrucción parcial de los conductos eyaculadores o en el lugar de corrección de una vasectomía (repermeabilización), varicoceles e intervalos prolongados de abstinencia.

Un número más elevado de espermatozoides no móviles viables indica la posibilidad poco frecuente de una discinesia ciliar primaria (síndrome de Kartagener), en cuyo caso las colas de los espermatozoides presentan una anomalía estructural y no pueden convertirse en un flagelo. Los cilios del aparato respiratorio también suelen estar afectados; las personas afectadas son estériles y muestran una

predisposición a las infecciones crónicas del aparato respiratorio. El diagnóstico se realiza mediante un examen de los espermatozoides con microscopía electrónica.

Cuando no se observan espermatozoides móviles, una prueba de viabilidad de los espermatozoides puede diferenciar los inmóviles viables de los muertos. Un método supone mezclar semen fresco con un colorante supravital (eosina Y o azul tripano); los espermatozoides con una función intacta de la membrana no captan el colorante. Otro método, la prueba de hinchazón hipoosmótica de los espermatozoides, supone la incubación de los espermatozoides en una solución hipoosmótica; las colas de aquellos con una función normal de la membrana se hinchan y enrollan a medida que se transporta líquido a través de la membrana. En los hombres con espermatozoides móviles escasos o inexistentes puede utilizarse la prueba de hinchazón hipoosmótica para identificar espermatozoides inmóviles vivos para la ICSI³³⁰.

Morfología de los espermatozoides

La morfología de los espermatozoides refleja la calidad de la espermatogénesis. Las anomalías morfológicas (teratospermia) se clasifican en función de su localización, ya sea en la cabeza, el cuello (pieza intermedia) o la cola. Las inclusiones citoplásmicas en la pieza intermedia que ocupan más de la mitad de la región de la cabeza normal de un espermatozoide representan otro defecto específico. Los espermatozoides clasificados como normales deben serlo en todos los aspectos. La teratospermia se ha asociado a varicocele, así como a insuficiencia testicular primaria y secundaria. Puede observarse junto con anomalías de la concentración y movilidad de los espermatozoides, o aparecer como una anomalía aislada.

Los criterios más recientes de la OMS (1999) para evaluar la morfología de los espermatozoides son muy semejantes a los conocidos como criterios de Kruger (Tygergerg) o «rigurosos»^{331,332}, que surgieron a partir de los intentos de identificar factores predictivos de la fecundación en los ciclos de FIV. Al valorar la morfología de los espermatozoides según unos criterios rigurosos de normalidad, la eficiencia de la fecundación *in vitro* se relacionó con el porcentaje de espermatozoides con morfología normal^{331,333,334}. Las tasas de fecundación convencional fueron máximas cuando el porcentaje de espermatozoides normales fue del 14 % o mayor, muy bajas (7-8 %) cuando fue inferior al 4 % e intermedias cuando osciló entre los dos valores umbrales³³¹. Tras varios estudios que confirmaron el valor predictivo de la morfología rigurosa de los espermatozoides en la FIV³³⁵⁻³⁴², la teratospermia grave (0-4 % de espermatozoides normales según los criterios rigurosos) llegó a ser ampliamente aceptada como una indicación para ICSI en ciclos de FIV. Sin embargo, se han observado diferencias en la fecundación, embarazo y número de partos con recién nacidos vivos conseguidos con ICSI y fecundación convencional, y se argumenta que la teratospermia aislada no es una indicación válida para llevar a cabo una ICSI³⁴³⁻³⁴⁶. ***La controversia continúa, pero la morfología estricta de los espermatozoides sigue siendo el mejor factor pronóstico disponible del funcionamiento de los espermatozoides (la capacidad para fecundar un óvulo maduro).***

Resultaba lógico suponer que, si la morfología rigurosa de los espermatozoides podía predecir la eficiencia de la fecundación en condiciones optimizadas *in vitro*, también podría tener utilidad para predecir la probabilidad de fecundación satisfactoria *in vivo* y ayudar a discriminar entre hombres fecundos y estériles. En varios estudios se han analizado los parámetros seminales en parejas sin factores de esterilidad conocidos que intentaban quedarse embarazadas^{297,347} o comparando los parámetros seminales de hombres fecundos y estériles^{296,316,340,348}; en dos de ellos participaron únicamente varones cuyas parejas carecían de factores de esterilidad evidentes^{296,316}. ***En tanto que la concentración de espermatozoides y la motilidad progresiva tienen utilidad para diferenciar a los hombres fecundos y estériles, la morfología rigurosa de los espermatozoides (determinada por una persona con una formación y experiencia amplias) ha surgido como el valor más discriminante***^{296,316}. En el más extenso de los dos estudios, la probabilidad de esterilidad masculina aumentó unas cuatro veces (OR = 3,8; IC del 95 % = 3-5) cuando la morfología normal rigurosa de los espermatozoides fue inferior al 9 %²⁹⁶. El valor umbral del 9 % presentó una sensibilidad del 43 % y una especificidad del 81 % para identificar a los hombres estériles; la reducción del valor umbral al 5 % de formas normales disminuyó la sensibilidad a tan sólo el 19 %, pero incrementó la especificidad al 94 %²⁹⁶. En un estudio más pequeño de diseño parecido, el valor umbral de morfología rigurosa que identificó a los hombres estériles fue del 10 %, y el valor correspondiente al percentil 10 en los hombres fecundos fue el 5 % de formas normales³¹⁶.

La morfología rigurosa de los espermatozoides es quizá más importante en las parejas con oligospermia o astenospermia o con esterilidad no explicada (funcionamiento de los óvulos, anatomía del aparato reproductor femenino y parámetros relativos al semen normales). En estas parejas, la inseminación intrauterina (con o sin estimulación ovárica) y la FIV son las opciones terapéuticas que ofrecen las mayores probabilidades de éxito (cap. 27). En la mayoría de los estudios³⁴⁹⁻³⁵², aunque no en todos^{353,354}, se ha observado que la capacidad de fecundación por ciclos en los ciclos de la inseminación intrauterina se relaciona con la proporción de espermatozoides morfológicamente normales y en general es escasa cuando la morfología estricta es inferior al 5 % de lo normal. ***Aunque ningún valor umbral descarta la posibilidad de embarazo con el tratamiento expectante o la IUI, la relación entre morfología rigurosa de los***

espermatozoides y fecundación por ciclo con IUI merece una consideración y exposición detalladas al planificar el tratamiento de parejas con esterilidad por factores masculinos e inexplicada. Otros aspectos importantes a tener en cuenta son la edad de la pareja femenina, la duración de la esterilidad y los costes comparativos, la logística, los riesgos y el pronóstico relacionados con las estrategias terapéuticas alternativas, incluida la FIV con y sin ICSI.

Es importante recalcar que los valores de morfología rigurosa de los espermatozoides, al igual que otros parámetros seminales, pueden variar entre las muestras de un mismo paciente, entre técnicos de un mismo laboratorio y entre laboratorios^{332,355}. Un programa riguroso de control de calidad contribuye a garantizar la exactitud y la uniformidad^{356,357}. Lamentablemente, pocos laboratorios de entre los que realizan espermigramas sistemáticos cuentan con un volumen suficiente de pruebas y con el personal con la formación y experiencia necesarias para ofrecer una evaluación válida de la morfología rigurosa de los espermatozoides. **Por consiguiente, en la mayoría de los laboratorios hospitalarios siguen utilizándose de manera extensa las primeras regulaciones de la OMS para la morfología de los espermatozoides (1987, 1992) que clasifican más espermatozoides como normales**^{302,303}. Aunque las evaluaciones de la morfología que utilizan las primeras regulaciones tienen poco valor, los resultados relativos al volumen de semen, concentración de espermatozoides y movilidad siguen siendo informativos y pueden revelar un factor masculino evidente. No obstante, teniendo en cuenta su valor pronóstico, merece la pena plantear seriamente la realización de un espermograma más sofisticado que incluya la morfología rigurosa de los espermatozoides, en caso de ser accesible, antes de iniciar el tratamiento de parejas con esterilidad por factores masculinos o inexplicada.

Células redondas y leucocitospermia

Las células epiteliales, las células de la próstata, los espermatozoides inmaduros (espermatogonios, espermátides redondas, espermocitos) y los leucocitos aparecen como células «redondas», y no pueden diferenciarse en un espermograma habitual. **Cuando el recuento de células redondas supera los 5 millones/ml, deben efectuarse más estudios para diferenciar los leucocitos de los espermatozoides inmaduros, y para identificar a los hombres con leucocitospermia verdadera (más de 1 millón de leucocitos/ml) que pueden precisar una mayor evaluación para identificar una infección o inflamación del aparato genital.** Puede utilizarse alguna de las diversas tinciones especiales, pruebas bioquímicas y técnicas inmunohistoquímicas para identificar la proporción de células redondas que corresponden a leucocitos^{358,359}. Aunque la leucocitospermia se ha implicado como causa de motilidad y función deficiente de los espermatozoides³⁶⁰, los estudios más recientes no han logrado demostrar ninguna asociación entre la leucocitospermia en los varones con prostatitis crónica y los parámetros seminales anómalos³⁶¹. No obstante, la leucocitospermia confirmada suele considerarse una indicación de cultivo del semen (*Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Chlamydia*). Cuando se realizan cultivos, debe lavarse cuidadosamente el pene con povidona yodada antes de recoger la muestra para reducir la probabilidad de contaminación a partir de la flora cutánea. Por motivos desconocidos, la leucocitospermia sin relación con infección o inflamación también puede observarse en el semen de los hombres con lesiones medulares³⁶².

Viscosidad del semen

La viscosidad del semen se evalúa de manera sistemática y se clasifica en una escala arbitraria (del 0 al 4). La hiperviscosidad seminal es relativamente infrecuente y todavía no se han determinado claramente sus causas. No es ninguna sorpresa que se haya relacionado la hiperviscosidad con la astenospermia^{363,364}. Aunque las infecciones del tracto genital y los autoanticuerpos de los espermatozoides se han considerado causas de hiperviscosidad seminal, se carece de pruebas sobre tal asociación³⁶⁵. Como las anomalías en el pH y la concentración de fructosa, la mayor viscosidad del semen indica la posibilidad de disfunción de las glándulas accesorias (próstata, vesículas seminales)³⁶⁶ pero, en la práctica, el parámetro tiene relativamente poca importancia.

Pruebas especializadas

Aunque todos los parámetros importantes relativos al semen (concentración, movilidad, morfología) influyen en la fecundidad cuando son claramente anómalos, no determinan ni responden lo que podría considerarse la cuestión más importante: ¿puede el espermatozoide unirse de manera efectiva a los óvulos de la pareja, penetrarlos y fecundarlos? La morfología estricta de los espermatozoides es una medida indirecta útil del funcionamiento de los espermatozoides en virtud de su relación con los índices de fecundación *in vitro*, pero el parámetro deja mucho que desear y en general sólo se encuentra disponible en laboratorios especializados en andrología asociados a centros de FIV.

Lamentablemente, aunque se ha creado una amplia variedad de pruebas especializadas y procedimientos para evaluar la unión de los espermatozoides a la zona pelúcida, la penetración de la membrana del óvulo o la liberación de enzimas acrosómicas, aún no se dispone de una prueba validada fiable del funcionamiento de los espermatozoides. Puesto que aún no se dispone de los conocimientos, no se puede medir y no hay forma alguna de corregir la sospecha de una anomalía en el funcionamiento de

los espermatozoides, se ha centrado la atención en la ICSI como una forma de negar o sortear las alteraciones en el funcionamiento de los espermatozoides. No obstante, la necesidad de una prueba fiable sobre el funcionamiento de los espermatozoides persiste, porque para muchas parejas estériles la FIV y la ICSI no son opciones prácticas y todas querrían utilizar el tiempo de que disponen y los recursos de la manera más eficaz y eficiente posible³⁶⁷; no debería destinarse tiempo ni dinero a tratamientos en los que interviene la IIU si hay indicios claros de que sólo la ICSI ofrece una probabilidad realista de éxito.

Anticuerpos antiespermáticos

La barrera hematotesticular aísla en condiciones normales a los espermatozoides del reconocimiento inmunitario (los espermatozoides se desarrollan tras establecerse la inmunocompetencia), pero si se altera y los espermatozoides quedan expuestos a la sangre, puede surgir una respuesta antigénica. Entre los factores de riesgo de anticuerpos antiespermáticos figuran obstrucción de conductos, infección genital previa, torsión o traumatismo testicular y corrección de una intervención de esterilización (vasovasostomía o vasoepididimostomía)³⁶⁸.

Pueden identificarse anticuerpos antiespermáticos en el suero, pero las pruebas indican que carecen de importancia clínica^{369,370}. Es posible que los anticuerpos fijados a los espermatozoides tengan relevancia clínica porque pueden interferir en la motilidad de los espermatozoides o impedir la

fecundación^{371,372}.

El agrupamiento o la aglutinación pronunciada de los espermatozoides, como sucede en la astenospermia aislada, puede señalar la presencia de anticuerpos antiespermáticos, si bien no se observan con demasiada frecuencia. Algunos autores también consideran la esterilidad idiopática una indicación para realizar análisis de anticuerpos antiespermáticos. Las dos pruebas de uso más generalizado para detectar anticuerpos antiespermáticos suponen la utilización de cuentas o partículas de látex con anticuerpos adheridos (dirigidos contra las inmunoglobulinas humanas) que se unen a los anticuerpos presentes en la superficie de los espermatozoides³⁰⁴. El umbral de una prueba positiva no está bien determinado pero, en general, se considera que los anticuerpos son clínicamente importantes cuando más del 50 % de los espermatozoides están cubiertos. Sin embargo, la concentración de anticuerpo puede variar, incluso sin tratamiento³⁷³. Las nuevas investigaciones sobre proteómica de los espermatozoides puede ayudar a relacionar proteínas específicas de los espermatozoides con sus funciones y a identificar autoanticuerpos importantes de los espermatozoides³⁷⁴.

Según se afirma, las tasas de embarazos son inferiores en los hombres con anticuerpos antiespermáticos demostrables que en aquellos sin anticuerpos y, entre los que presentan anticuerpos, las tasas de embarazos son menores cuando más del 50 % de los espermatozoides se encuentran fijados a ellos³⁷⁵. Los anticuerpos antiespermáticos se han asociado a resultados deficientes en la prueba poscoital, si bien la prueba poscoital sistemática ha dejado de practicarse porque los resultados carecen de una utilidad demostrada (cap. 27). Dado que la IIU se encontraba entre los tratamientos más populares y eficaces en caso de anticuerpos antiespermáticos³⁷⁶ (al igual que en la esterilidad por un supuesto factor cervical) y se ha convertido en un elemento fundamental de la mayoría de los tratamientos de la esterilidad idiopática distintos de la FIV (cap. 27), los resultados de los análisis de anticuerpos antiespermáticos, como los de la prueba poscoital, rara vez ofrecen información que modifique las decisiones o los resultados terapéuticos. ***Los análisis de anticuerpos antiespermáticos apenas se realizan porque, cuando fracasa una IIU o la FIV se encuentra por lo demás indicada, la ICSI puede burlar cualquier efecto adverso de los anticuerpos antiespermáticos***³⁷⁷.

Análisis de la penetración espermática

La zona pelúcida que rodea al ovocito bloquea la entrada de más de un espermatozoide y la fecundación por espermatozoides de una especie diferente, aunque si se elimina mediante una digestión enzimática ligera, los espermatozoides de otra especie pueden penetrar en el óvulo. En el análisis de la penetración de los espermatozoides, se incuban óvulos sin zona pelúcida obtenidos de hámsters dorados en los que induce una superovulación con espermatozoides humanos lavados, y se compara la proporción de óvulos penetrados o el número de penetraciones por óvulo por parte de espermatozoides del sujeto evaluado con la observada en una incubación paralela con espermatozoides de un hombre fecundo conocido^{304,378,379}. En teoría, la prueba evalúa cuatro funciones específicas de los espermatozoides: capacitación, reacción acrosómica, fusión con el ovolema y descondensación en el interior del citoplasma del óvulo.

Desgraciadamente, los resultados del análisis de la penetración de los espermatozoides son bastante sensibles a las diversas condiciones de cultivo, y el procedimiento ha sido difícil de normalizar. La prueba se basa en reacciones acrosómicas espontáneas *in vitro* o desencadenadas por métodos químicos³⁸⁰. Los resultados también varían con el tiempo e incluso donantes de espermatozoides comprobados pueden fracasar en este análisis en una ocasión concreta³⁸¹. Su valor predictivo respecto a la FIV o concepción natural en parejas estériles ha variado ampliamente entre los estudios y depende, en gran medida, de la experiencia de cada laboratorio³⁸²⁻³⁸⁵. Curiosamente, los resultados de la prueba tampoco se han relacionado de manera constante con la morfología rigurosa de los

espermatozoides, el factor predictivo de fecundación aceptado con más frecuencia³⁸⁶⁻³⁸⁸. Quizá lo más importante: la prueba es incómoda y costosa, requiere mucho tiempo y no es de fácil accesibilidad.

Análisis de la adhesión a la zona pelúcida humana

Aunque la penetración por parte de los espermatozoides de óvulos sin zona pelúcida puede evaluar su capacidad de penetrar en el ovocito, por definición, no analiza su capacidad de fijarse y penetrar la zona pelúcida. El análisis de hemizona recurre a zonas biseccionadas procedentes de óvulos humanos anteriormente no expuestos a espermatozoides, y compara la unión de los espermatozoides en el sujeto de prueba y en el control fecundo^{389,390}. Los resultados se han empleado para predecir la fecundación *in vitro*^{391,392}, aunque la disponibilidad limitada de zonas pelúcidas humanas y los aspectos técnicos de la prueba descartan realmente su aplicación, aparte del uso como instrumento de investigación.

Análisis computarizado del semen

El análisis computarizado del semen (*computer-assisted semen analysis*, CASA) se desarrolló en un intento de definir una evaluación precisa, automática y objetiva de la concentración y las características de movimiento (velocidad y movimiento de la cabeza) de los espermatozoides. En esta tecnología se emplean instrumentos sofisticados a fin de generar imágenes de vídeo digitalizadas para análisis, pero su precisión depende mucho de los métodos de preparación de la muestra, y de la concentración de espermatozoides^{393,394}. Aunque en algunos casos se ha observado que las características de la movilidad de los espermatozoides tienen valor pronóstico en la fecundación *in vivo* e *in vitro*, en otros no³⁹⁵⁻³⁹⁷.

Reacción acrosómica

El acrosoma es una estructura rodeada de membrana que se localiza en la punta de la cabeza del espermatozoide y contiene enzimas proteolíticas necesarias para la penetración de la zona pelúcida (cap. 7) y la acrosina es una de estas enzimas³⁹⁸. La reacción del acrosoma implica la fusión del acrosoma y la membrana plasmática, seguido de la liberación de enzimas acrosómicas y la exposición de la cabeza del espermatozoide, que puede tener lugar después de la unión del espermatozoide a la zona pelúcida. Los espermatozoides de varones estériles presentan una mayor prevalencia de pérdida espontánea del acrosoma y disminución de la reactividad acrosómica en respuesta al tratamiento con un ionóforo del calcio³⁹⁹. Sin embargo, aún debe definirse la importancia clínica de las determinaciones de acrosina y una reactividad acrosómica anómala *in vitro*.

Pruebas bioquímicas

Las pruebas bioquímicas de función de los espermatozoides comprenden determinaciones de creatina fosfocinasa y radicales reactivos del oxígeno en los espermatozoides. La creatina fosfocinasa es una enzima importante que interviene en la generación, el transporte y el uso de energía en el interior de los espermatozoides. Los estudios de las concentraciones o formas de la enzima en los espermatozoides de hombres fecundos y estériles han deparado resultados contradictorios^{400,401}.

El metabolismo normal del oxígeno genera radicales reactivos que pueden resultar tóxicos en exceso. En hombres fecundos y estériles, los leucocitos son la principal fuente de radicales reactivos del oxígeno; los propios espermatozoides también los producen. Se han observado concentraciones elevadas en el semen de hombres estériles que se han implicado como causa de esterilidad masculina no explicada de otro modo⁴⁰²⁻⁴⁰⁴. La peroxidación de las membranas lipídicas de los espermatozoides y la generación de peróxidos de ácidos grasos tóxicos pueden interferir en las funciones de los espermatozoides⁴⁰⁵. Los radicales reactivos del oxígeno pueden detectarse con sondas quimioluminescentes, pero en la actualidad tales pruebas son puramente de investigación.

Estructura de la cromatina y el ADN del espermatozoide

En una proporción significativa de hombres estériles es mayor la alteración del ADN que puede afectar de manera adversa a la esterilidad⁴⁰⁶⁻⁴¹², incluso cuando todos los parámetros regulares de semen son normales⁴¹³. Los hombres con parámetros del semen anómalos a menudo muestran un nivel elevado de fragmentación del ADN, pero puede observarse lo mismo en hombres con parámetros del semen normales^{406,410,414-416}. Las pruebas recientes sobre la estructura de la cromatina y la fragmentación del ADN de los espermatozoides proporcionan un valor relativo a la cromatina y a la integridad nuclear de los espermatozoides⁴¹⁷, pero no se ha establecido su utilidad clínica. En un metaanálisis de 13 estudios importantes que incluían más de 2 000 ciclos terapéuticos, se concluyó que la asociación reducida entre las pruebas de integridad del ADN de los espermatozoides y el embarazo en ciclos de FIV e ICSI no es suficiente como para justificar su uso sistemático en la evaluación de los hombres estériles⁴¹⁸.

Evaluación endocrina

Los trastornos endocrinos que afectan al eje hipotálamo-hipófiso-testicular son causas bien reconocidas, aunque infrecuentes, de esterilidad masculina y son extremadamente raros en los hombres con parámetros seminales normales. ***Las indicaciones de la evaluación endocrina en los hombres estériles comprenden un análisis del semen anómalo (especialmente una concentración de espermatozoides inferior a 10 millones/ml), la disfunción sexual (disminución de la libido, impotencia), y otros síntomas o signos clínicos que indican una endocrinopatía concreta***³⁰⁶. ***Una evaluación endocrina básica de los varones estériles supone la realización de determinaciones de FSH y testosterona total, y detectará la inmensa mayoría de las endocrinopatías con importancia clínica***⁴¹⁹.

Cuando la concentración de testosterona total es baja (< 300 ng/dl), se repetirá el análisis para confirmar la observación y se obtendrá una determinación de testosterona libre, LH y prolactina^{306,420}. En conjunto, las concentraciones de FSH, LH y testosterona ayudan a diferenciar la situación clínica. En los hombres con hipogonadismo hipogonadotrópico, las tres concentraciones hormonales se encuentran, en general, claramente reducidas. En los hombres con espermatogénesis anómala, la concentración de FSH puede ser normal o estar elevada y las de LH y testosterona son normales. En caso de insuficiencia testicular se aprecian cifras elevadas de FSH y LH y bajas o normales de testosterona. Los varones con un tumor hipofisario secretor de prolactina suelen tener concentraciones normales o bajas de gonadotropinas, reducidas de testosterona y elevadas de prolactina. ***En caso de hipogonadismo hipogonadotrópico, con o sin hiperprolactinemia, está indicada una resonancia magnética de la región hipotálamo-hipofisaria para descartar una masa.***

En los hombres estériles con oligospermia intensa (< 5 millones/ml), concentraciones bajas de testosterona (< 300 ng/dl) y cifras normales de gonadotropinas, la evaluación endocrina podría ampliarse para incluir una cifra de estradiol y calcular el cociente entre testosterona (ng/dl) y el estradiol (pg/ml), ya que aquellos con valores bajos (< 10) pueden beneficiarse del tratamiento con un inhibidor de la aromatasas^{421,422}.

Evaluación urológica

En caso de no haberse realizado con anterioridad, unos parámetros seminales claramente anómalos constituyen una indicación de una exploración física concienzuda por parte de un urólogo u otro especialista en reproducción masculina; algunos hombres también precisan una evaluación urológica más detallada.

En los hombres sanos, los testículos son firmes y tienen un volumen de 15-25 ml⁴²³. Unos testículos blandos y pequeños sugieren insuficiencia testicular. La plenitud epididimaria sugiere la existencia de una obstrucción en los hombres con azoospermia⁴²⁴. El diagnóstico de ausencia bilateral congénita de los conductos deferentes se realiza únicamente por la exploración física, y no precisa ecografía ni exploración escrotal^{307,308}. La palpación del cordón espermático (en bipedestación y decúbito supino, con y sin maniobra de Valsalva) puede revelar una dilatación anormal de las venas testiculares conocida como varicocele⁴²⁵, que pueden graduarse (grado 1-3) según su intensidad⁴²⁶. El tacto rectal define el tamaño y la simetría de la próstata, y puede revelar la presencia de quistes en la línea media o de vesículas seminales dilatadas que indican una obstrucción de los conductos eyaculadores.

La ***ecografía transrectal*** está indicada en el diagnóstico de la obstrucción de los conductos eyaculadores en los hombres con oligospermia intensa o azoospermia, conductos palpables, eyaculados de bajo volumen y volumen testicular normal, especialmente cuando el semen es ácido y contiene una cantidad escasa o nula de fructosa^{306,427}. La deferentografía ofrece un método alternativo para diagnosticar la obstrucción de los conductos eyaculadores, pero la ecografía transrectal es menos invasora y evita el riesgo de lesión de los conductos⁴²⁸. La observación de quistes en la línea media o dilatación de las vesículas seminales o los conductos eyaculadores sugiere, pero no confirma, el diagnóstico de obstrucción de los conductos eyaculadores. Por el contrario, la ausencia de cualquiera de estos hallazgos no descarta esta posibilidad. La aspiración de las vesículas seminales y la vesiculografía guiada con ecografía transrectal ofrecen el medio de realizar un diagnóstico definitivo; todos los espermatozoides recuperados pueden criopreservarse para emplearlos en FIV con ICSI⁴²⁹. El tratamiento definitivo precisa una resección transuretral de los conductos eyaculadores⁴³⁰.

La ***ecografía transescrotal*** puede ayudar a aclarar signos físicos dudosos y a confirmar la presencia de una masa escrotal. También puede revelar varicoceles no palpables, aunque no existen pruebas que indiquen que tienen importancia clínica²⁸¹.

La ***ecografía renal*** está indicada en los hombres con agenesia unilateral o bilateral de los conductos deferentes. Alrededor del 25 % de los hombres con agenesia unilateral de los conductos deferentes y el 10 % de aquellos con ausencia bilateral congénita de los conductos deferentes presentan una agenesia renal unilateral⁴³¹.

En los hombres azoospermicos puede practicarse una **biopsia testicular** con fines diagnósticos. Los que presentan concentraciones séricas elevadas de FSH no precisan una biopsia diagnóstica porque una cifra alta de FSH es diagnóstica de una espermatogénesis anómala. Aunque la biopsia puede realizarse para determinar la probabilidad de que puedan recuperarse espermatozoides para la FIV con ICSI, es posible que los resultados sean todo salvo útiles, porque la producción de espermatozoides puede limitarse a focos específicos en el interior de los testículos. Por el contrario, la biopsia diagnóstica está indicada en los hombres azoospermicos con tamaño testicular normal, al menos un conducto deferente palpable y una concentración sérica normal de FSH, ya que la FSH normal no garantiza que la espermatogénesis sea normal. Cuando se practica una biopsia, puede criosepararse una porción del tejido testicular para su uso en un futuro ciclo de tratamiento con FIV/ICSI a fin de evitar la necesidad de un segundo procedimiento. Una biopsia que revela una espermatogénesis normal supone una obstrucción en algún nivel, que debe definirse a continuación mediante exploración quirúrgica con o sin deferentografía (v. Tratamiento quirúrgico, más adelante)³⁰⁶.

Evaluación genética

Las anomalías genéticas pueden provocar esterilidad al interferir en la producción o el transporte de espermatozoides. En la actualidad, las más relacionadas con la esterilidad masculina y su tratamiento comprenden: 1) mutaciones en el interior del gen del regulador de la fibrosis quística (*CFTR*) que se asocian notablemente a ausencia bilateral congénita de los conductos deferentes; 2) anomalías cromosómicas que originan disfunción testicular (síndrome de Klinefelter; 47,XXY), y 3) microdeleciones en el cromosoma Y asociadas a anomalías de la espermatogénesis. Estas afecciones tienen implicaciones que van más allá de su asociación a azoospermia y oligospermia intensa porque pueden tener consecuencias para la descendencia de las parejas afectadas. En condiciones ideales, debe ofrecerse consejo genético tanto antes como después del análisis genético.

Las mutaciones del gen CFTR están muy asociadas a la ausencia bilateral congénita de los conductos deferentes; casi todos los hombres con fibrosis quística tienen una ausencia bilateral congénita de los conductos deferentes y al menos dos tercios de los que presentan ausencia bilateral congénita de los conductos deferentes tiene una mutación de CFTR demostrable^{432,433}. El gen codifica una proteína que interviene en la formación de las vesículas seminales y el sistema de conductos reproductores en los hombres. Aunque alrededor del 4 % de los hombres de raza blanca porta una mutación conocida en el gen *CFTR*, la ausencia bilateral congénita clínica de los conductos deferentes es mucho menos frecuente porque la penetrancia es baja en los heterocigóticos⁴³⁴. La especulación habitual y la suposición clínica prudente es que prácticamente todos los varones con ausencia bilateral congénita de los conductos deferentes poseen mutaciones de este tipo, algunas de las cuales tienen una baja frecuencia de portadores y sencillamente no se han definido todavía. Es importante señalar que el espectro de la aplasia vascular incluye no sólo ausencia bilateral congénita del conducto deferente, sino también ausencia unilateral del conducto deferente, ausencia parcial bilateral del conducto o los epidídimos, y obstrucción epididimaria. ***Los hombres con ausencia bilateral congénita de los conductos deferentes o formas menos intensas de agenesia de los conductos deferentes y sus parejas femeninas deben someterse a un cribado de mutaciones en CFTR antes de cualquier intento de lograr el embarazo mediante TRA, a fin de determinar el riesgo de transmitir la fibrosis quística o la ausencia bilateral congénita de los conductos deferentes a su descendencia.***

La prevalencia global de **anomalías cromosómicas** en los hombres estériles es de alrededor del 7 % y se relaciona inversamente con la concentración de espermatozoides; la prevalencia es máxima en los hombres azoospermicos (10-15 %), inferior en los oligospermicos (en torno al 5 %) y muy baja en aquellos con una calidad normal del semen (< 1 %)^{435,436}. Con diferencia, la anomalía cromosómica más frecuente en los hombres estériles es el síndrome de Klinefelter (47,XXY, 46,XY/47,XXY), que justifica cerca de dos terceras partes de las anomalías cromosómicas en la población masculina estéril⁴³⁷. Las anomalías cromosómicas estructurales (translocaciones, inversiones) componen la mayor parte de las restantes⁴³⁸. Las parejas de varones afectados presentan un mayor riesgo de aborto y nacimiento de niños con aneuploidía y anomalías congénitas. ***Debe ofrecerse un cariotipo a los hombres con azoospermia no obstructiva u oligospermia intensa (menos de 5 millones/ml) antes de emplear sus espermatozoides en la FIV con ICSI***³⁰⁶. Puede utilizarse una biopsia del embrión y el diagnóstico genético preimplantación mediante hibridación fluorescente *in situ* u otras técnicas para evaluar la composición cromosómica a fin de identificar embriones normales adecuados para la transferencia⁴³⁹.

Alrededor del 7 % de los varones estériles con azoospermia y oligospermia intensa alberga una **microdelección del cromosoma Y** que no puede detectarse con un cariotipo convencional, aunque sí mediante técnicas genéticas más sofisticadas⁴⁴⁰. La mayoría de estas microdeleciones aparecen en regiones del brazo largo del cromosoma Y (Yq11), que se designan AZF (factor azoospermico) a (proximal), b (central) y c (distal), y que parece que contienen genes necesarios para la espermatogénesis normal⁴⁴¹. Muchos hombres con microdeleciones en la región AZFc únicamente presentan una oligospermia intensa^{442,443} y los que son azoospermicos generalmente producen suficientes espermatozoides para permitir su recuperación mediante biopsia testicular. En comparación, el pronóstico en cuanto a recuperación de espermatozoides en los hombres con microdeleciones en la región AZFa o AZFb es bastante malo⁴⁴⁴⁻⁴⁴⁶. Las microdeleciones en la región AZFd recién descrita se asocian a una espermatogénesis normal y su importancia clínica es

desconocida⁴⁴⁷.

Cabe esperar que los hijos de hombres con microdeleciones en el cromosoma Y heredarán el defecto y sus consecuencias clínicas⁴⁴⁸⁻⁴⁵⁰. Hasta hace poco, la esterilidad era la única consecuencia clínica conocida de las microdeleciones Y, pero ahora se ha asociado una deleción de 1,6 Mb que elimina parte de la región AZFc (conocida como deleción gr/gr) con un mayor riesgo de sufrir tumores de las células germinales testiculares⁴⁵¹. ***Debe ofrecerse el cribado de microdeleciones en el cromosoma Y a todos los varones con azoospermia no obstructiva u oligospermia intensa (menos de 5 millones/ml) que son candidatos a la FIV con ICSI***³⁰⁶.

Volver al principio

Tratamiento médico de la esterilidad masculina

Con algunas excepciones específicas e importantes, la esterilidad masculina generalmente no es susceptible de tratamiento médico. Una evaluación cuidadosa puede identificar a los hombres con afecciones tratables que podrían beneficiarse del tratamiento médico.

Hipogonadismo hipogonadótropo

Los hombres con insuficiencia testicular secundaria asociada a hipogonadismo hipogonadótropo representan un grupo en que el tratamiento médico puede tener éxito, tras haber definido su causa. En la mayoría de los hombres afectados, la deficiencia aislada de gonadotropinas es congénita y se acompaña de una pubertad anormal, como consecuencia de una secreción pulsátil ausente o anómala de GnRH hipotalámica. La endocrinopatía puede ser de origen genético, por una falta de migración de neuronas de GnRH durante la embrionaria (síndrome de Kallmann)⁴⁵², o idiopática. Cuando el trastorno se inicia después de la pubertad, los varones afectados se virilizan, pero manifiestan hipogonadismo, impotencia y azoospermia.

Aunque infrecuente, el hipogonadismo hipogonadótropo pospuberal también puede surgir como consecuencia de un tumor hipotalámico o hipofisario, o de un proceso inflamatorio (sarcoidosis, hemocromatosis, hipofisitis autoinmunitaria)⁴⁵³. Entre los varones con hipogonadismo hipogonadótropo pospuberal, los tumores hipofisarios, en concreto los prolactinomas, son la causa más frecuente. Los hombres con prolactinomas suelen presentar impotencia y carencia de andrógenos. A diferencia de los microadenomas identificados con frecuencia en las mujeres, es más habitual que los tumores masculinos sean voluminosos (macroadenomas). El hipogonadismo asociado a masas hipotalámicas o hipofisarias pueden ser consecuencia de la hiperprolactinemia e interrupción de la secreción pulsátil de GnRH o de efectos directos sobre la hipófisis a través de la compresión de las células gonadótropas de la hipófisis.

El hipogonadismo hipogonadótropo debido a hiperprolactinemia es en general infrecuente en los hombres estériles (aproximadamente, el 1%)⁴⁵⁴, pero puede tratarse con sustancias dopaminérgicas cuando se identifica. El tratamiento con bromocriptina o cabergolina puede restablecer de manera eficaz las concentraciones normales de prolactina y testosterona y, por consiguiente, mejorar la libido, la potencia, la calidad del semen y la fecundidad en hombres hipogonadales hiperprolactinérmicos⁴⁵⁵⁻⁴⁵⁸. Se observa una mayor concentración de testosterona y mayor potencia en un período aproximado de 3-6 meses una vez restablecida la concentración normal de prolactina; los cambios en la calidad del semen requieren más tiempo^{457,458}. Puede esperarse una mejora de la calidad del semen, pero no en todos los hombres se consiguen parámetros del semen normales. En hombres estériles eugonadales con hiperprolactinemia leve, el tratamiento con agonistas de la dopamina restablece con rapidez la concentración normal de prolactina, pero tiene poco efecto en la calidad del semen^{454,459}. Aunque la concentración de prolactina es moderadamente mayor en hombres estériles que en hombres fecundos, no hay indicios que indiquen que el tratamiento con agonistas de la dopamina en hombres euprolactinérmicos con oligospermia o astenospermia idiopáticas pueda mejorar la calidad del semen o su fecundidad⁴⁶⁰.

Debido a la preocupación acerca del retraso de la pubertad que generalmente se produce antes de cualquier interés activo en la fecundidad, la mayoría de los hombres con hipogonadismo hipogonadótropo congénito son tratados en primer lugar con GCh (a fin de estimular la producción de testosterona por las células de Leydig) o testosterona exógena; cualquiera de ellas puede inducir el desarrollo sexual secundario, pero ninguna puede iniciar ni mantener la espermatogénesis normal.

Por el contrario, la GCh (2 000-5 000 UI tres veces a la semana) en monoterapia puede restaurar a menudo una espermatogénesis significativa en los hombres con hipogonadismo hipogonadótropo de inicio en la edad adulta^{461,462}. El tratamiento siempre debe iniciarse con GCh sola (como sustituto de la LH) sin FSH por varias razones: *a)* la GCh estimula las células de Leydig que producen testosterona, produciéndose la concentración de testosterona intratesticular elevada necesaria para estimular y mantener la espermatogénesis; *b)* mientras que la GCh sola puede ser suficiente para estimular la espermatogénesis, la FSH sola no lo es⁶³, y *c)* los costes anuales del tratamiento con GCh son considerablemente inferiores a los costes del tratamiento con gonadotropinas

menopáusicas humanas (GMh que contiene tanto FSH como LH) o FSH recombinante. Durante el tratamiento, la concentración sérica de testosterona debe determinarse cada 1-2 meses durante los primeros 3-4 meses, teniendo como objetivo una concentración de entre 400 ng/dl y 900 ng/dl. Si no se consigue dentro de este intervalo, debe ajustarse la dosis como corresponde. Algunos hombres requieren dosis de tan sólo 500 UI y otros de hasta 10 000 UI. El número de espermatozoides debe controlarse a intervalos regulares. En la mayoría, puede restablecerse un número de espermatozoides normal dentro de un período de 6 meses, pero algunos requieren un tratamiento de hasta 24 meses⁴⁶³. No obstante, concentraciones de espermatozoides incluso inferiores no excluyen la fecundidad⁴⁶⁴.

En los hombres con hipogonadismo hipogonadótropo congénito y en aquellos con inicio pospuberal de la endocrinopatía que no responden al tratamiento con GCh aislada, puede inducirse una espermatogénesis normal mediante el tratamiento combinado con GCh y GMh o FSH pura (75-150 UI tres veces por semana)^{63,465}. El tratamiento con testosterona exógena y FSH resulta ineficaz porque no puede generar las concentraciones intratesticulares de testosterona sumamente concentradas que son necesarias para la espermatogénesis normal⁶³. Debe controlarse el número de espermatozoides por lo menos mensualmente para detectar una tendencia significativa, ya que las concentraciones pueden variar. Tal como ocurre con el tratamiento con GCh sola, en general se consigue una concentración máxima de espermatozoides en un período de 6-24 meses. Una vez establecida la espermatogénesis por el tratamiento combinado con GCh y FSH/GMh, puede mantenerse exclusivamente con GCh durante intervalos prolongados, aunque la calidad del semen desciende de nuevo de manera gradual sin el tratamiento añadido con FSH⁴⁶⁶.

Los hombres con hipogonadismo hipogonadótropo no relacionado con hiperprolactinemia o con una lesión tumoral hipotalámica o hipofisaria también pueden tratarse con un tratamiento con GnRH pulsátil exógena^{467,468}, ***que generalmente se administra por vía subcutánea mediante una bomba portátil de infusión pulsátil programable en dosis ajustadas individualmente para mantener la concentración sérica normal de LH en el hombre adulto***^{469,470}. El tratamiento con GnRH pulsátil y exógena puede restablecer de manera satisfactoria la concentración normal de gonadotropinas, y por tanto induce la producción de testosterona y la espermatogénesis. Aunque es un tratamiento muy específico para hombres con secreción de GnRH endógena insuficiente, el tratamiento con GnRH pulsátil exógena es costoso, molesto y puede requerir mucho tiempo para conseguir el resultado deseado. Además, actualmente la GnRH no está disponible en Estados Unidos. Puede conseguirse una concentración sérica normal de gonadotropinas en poco más de una semana de tratamiento y una concentración sérica normal de testosterona en unas semanas, pero la estimulación de la espermatogénesis requiere un tiempo considerablemente mayor^{471,472}. Se han observado indicios de espermatogénesis al cabo de un año de tratamiento con GnRH pulsátil y exógena, pero pueden ser necesarios hasta 2 años de tratamiento para conseguir un crecimiento testicular máximo, espermatogénesis y fecundidad. Los mejores factores de predicción de respuesta son el inicio posterior a la pubertad de hipogonadismo hipogonadótropo, ausencia de criptorquidia y concentración sérica de inhibina B superior a 60 pg/ml^{468,473}. El tratamiento con GnRH pulsátil y gonadotropinas tiene una eficacia comparable en la estimulación de la espermatogénesis^{474,475}.

Hipogonadismo eugonadótropo

Los hombres con oligospermia intensa (< 5 millones de espermatozoides/ml), concentraciones bajas de testosterona (< 300 ng/dl) y un cociente testosterona (ng/dl)/estradiol (pg/ml) anormalmente bajo (< 10) pueden beneficiarse del tratamiento médico con un inhibidor de la aromatasas. En estos pacientes, el tratamiento (testolactona 50-100 mg dos veces al día, anastrozol 1 mg diario) puede normalizar los cocientes y mejorar la calidad del semen^{421,422}.

Hipogonadismo hipergonadótropo

No existen pruebas de que ninguna forma de tratamiento médico pueda mejorar la calidad del semen y la fecundidad en los hombres estériles con hipogonadismo hipergonadótropo. En los hombres con insuficiencia espermatogénica completa, las únicas opciones terapéuticas consisten en la inseminación con espermatozoides de donante o la adopción. En caso de oligospermia intensa, la FIV con ICSI aún puede ofrecer una posibilidad realista de éxito, si bien se recomienda firmemente una evaluación genética preliminar.

Eyaculación retrógrada

Los hombres con eyaculación retrógrada confirmada pueden beneficiarse del tratamiento médico con simpaticomiméticos (imipramina 25 mg dos veces al día o 50 mg a la hora de acostarse, seudofedrina 60 mg, o efedrina 25-50 mg cuatro veces al día, fenilpropanolamina 50-75 mg dos veces al día), dirigido a controlar el esfínter interno. Por otro lado, pueden recuperarse espermatozoides directamente de la vejiga tras masturbación; para lograr los mejores resultados, han de controlarse cuidadosamente el pH y la osmolalidad de la orina (300-380 mOsm/l) mediante su alcalinización (bicarbonato sódico 650 mg cuatro veces al día, con inicio 1-2 días antes de la recogida) y el control del aporte de líquidos^{476,477}. Cuando estos intentos resultan incómodos o ineficaces, puede drenarse la vejiga y rellenarse con un medio amortiguado (alrededor de 100 ml) inmediatamente antes de la eyaculación. En los hombres con insuficiencia eyaculadora quizá

sea necesaria la electroeyaculación⁴⁷⁸. En caso de poder recuperar una cantidad suficiente de espermatozoides móviles, es posible que pueda realizarse una IUI y, en caso contrario, puede ser necesaria una FIV con ICSI.

Leucocitospermia

La leucocitospermia se ha relacionado con otros parámetros del semen anómalos⁴⁷⁹, y el tratamiento con antibióticos (doxiciclina, eritromicina, trimetoprima-sulfametoxazol o una quinolona) está claramente indicado en hombres con infecciones sintomáticas del tracto genital. ***Sin embargo, el tratamiento con antibióticos no mejora los parámetros del semen en hombres con leucocitospermia⁴⁸⁰ asintomática y a menudo no sirve ni tan siquiera para disminuir el número de leucocitos al nivel normal (inferior a 1 millón/ml)^{481,482}.*** La leucocitospermia a menudo es episódica y no predice con exactitud la infección del tracto genital⁴⁸³. Además, hay pocos indicios de que tenga efectos adversos en la fecundidad⁴⁸⁴. El tratamiento se limita por tanto a hombres con infecciones documentadas del tracto genital.

Esterilidad idiopática masculina

La mayoría de los hombres estériles son eugonadótropos, se virilizan con normalidad y se encuentran por lo demás sanos, pero presentan una densidad baja de espermatozoides u otras anomalías seminales de causa desconocida. La subfecundidad masculina idiopática es frecuente y se ha descrito una amplia gama de tratamientos médicos empíricos; los andrógenos, las gonadotropinas y los antiestrógenos han sido objeto de la mayor atención. ***Desgraciadamente, ningún tratamiento médico se ha mostrado eficaz de un modo fiable para mejorar los parámetros seminales o la fecundidad de los hombres con subfecundidad idiopática.***

El ***tratamiento androgénico*** se ha aconsejado como medio para estimular la espermatogénesis, de manera directa al incrementar las concentraciones intratesticulares de andrógenos e indirecta a través de un aumento «rebote» de la secreción hipofisaria de gonadotropinas tras un intervalo de inhibición inducida por los andrógenos. Sin embargo, los resultados de un metaanálisis de once ensayos clínicos aleatorizados en los que participaron unos 1 000 varones indican que ninguna estrategia terapéutica mejora de un modo fiable los parámetros seminales ni la fecundidad⁴⁸⁵. No hay indicios importantes de que el tratamiento androgénico sea un tratamiento eficaz en el caso de esterilidad idiopática masculina⁴⁸⁶.

Los resultados de estudios sobre el uso de ***FSH exógena*** para estimular la espermatogénesis directamente han sido contradictorios. En tanto que dos ensayos aleatorizados en hombres subfecundos no revelaron pruebas de que tal tratamiento mejore la calidad del semen ni la fecundidad^{487,488}, otros indican que la FSH exógena puede mejorar la calidad del semen en un subgrupo de varones con oligospermia idiopática en los que la biopsia testicular revela hipoespermatogénesis y en quienes las concentraciones de FSH e inhibina B son normales⁴⁸⁹⁻⁴⁹¹.

El tratamiento empírico (3-6 meses) con ***citrato de clomifeno*** (25 mg diarios) o ***tamoxifeno*** (20 mg diarios) se ofrece con frecuencia para estimular un incremento de la secreción hipofisaria de gonadotropinas y la espermatogénesis en los hombres con subfecundidad idiopática. Los resultados de numerosos estudios son incoherentes. Mientras que el tratamiento parece beneficioso en algunos hombres, aún no existe un método fiable para distinguir a los que presentarán respuesta de los que no. ***En general, el tratamiento antiestrógeno no resulta eficaz.*** Un ensayo clínico aleatorizado realizado por la OMS con unos 200 hombres y más de 1 300 parejas-mes de observación no reveló diferencias entre los hombres tratados con clomifeno o placebo⁴⁹². Asimismo, en un metaanálisis de 10 análisis aleatorizados en los que participaron más de 700 hombres se llegó a la conclusión de que no hay pruebas suficientes para indicar que el tratamiento antiestrógeno mejora la calidad del semen o la fecundidad masculina⁴⁹³.

Volver al principio

Inseminación intrauterina

La inseminación artificial se ha utilizado para tratar a parejas estériles durante casi 200 años y constituye una forma aceptada de tratamiento de los hombres con hipospadias importante, eyaculación retrógrada, impotencia neurológica y disfunción sexual. También se ha empleado como medio de superar la oligospermia, la astenospermia, los volúmenes bajos de eyaculado, los anticuerpos antiespermáticos y los factores cervicales. La inseminación terapéutica con espermatozoides de donante constituye un tratamiento arraigado y sumamente eficaz en caso de esterilidad intensa e incorregible por factores masculinos, trastornos genéticos hereditarios en la pareja masculina y mujeres solteras o lesbianas que desean quedarse embarazadas. Antes de la aparición de la FIV y la ICSI, la inseminación terapéutica de donante era la única opción terapéutica viable para las parejas con esterilidad intensa por factores masculinos y sigue siendo sumamente eficaz cuando se rechaza o fracasa la TRA⁴⁹⁴.

La inseminación artificial puede realizarse depositando espermatozoides en el orificio uterino o directamente en el útero, aunque ahora se practica una IIU de forma casi universal, por varios motivos. En primer lugar, cuando se intentan superar las limitaciones de una densidad o motilidad disminuida de los espermatozoides en el tratamiento de la esterilidad por factores masculinos, la inseminación cervical no ofrece ventajas notables con respecto a lo que puede lograrse mediante el coito. En segundo lugar, en tanto que la posibilidad de reacciones a las proteínas, prostaglandinas y bacterias presentes en el semen limita considerablemente el volumen de semen no tratado (y por tanto el número de espermatozoides) que puede aplicarse en la porción superior del aparato genital femenino, la IIU con un concentrado de espermatozoides «lavados» (desprovistos de plasma seminal) aplica la mayoría de los espermatozoides presentes en un eyaculado. **Lo que es más importante, la IIU depara unos resultados globales notablemente mejores que la inseminación cervical.** En un metaanálisis de 12 estudios independientes en los que participaron unas 700 mujeres y más de 2 000 ciclos de inseminación, la tasa global de embarazos por ciclo fue del 18 % en las mujeres tratadas con IIU, en comparación con el 5 % en las que recibieron inseminación cervical; teniendo en cuenta únicamente los 10 estudios en que se utilizaron espermatozoides congelados de donante, la tasa de embarazos por ciclo con IIU fue más de dos veces superior a la de la inseminación cervical (OR = 2,63; IC del 95 % = 1,85-3,73)⁴⁹⁵. Un análisis anterior de siete estudios deparó resultados semejantes (OR = 2,4; IC del 95 % = 1,5-3,8)⁴⁹⁶.

Resulta difícil evaluar la eficacia de la IIU con espermatozoides de hombres estériles porque prácticamente en todas las numerosas series publicadas en que se han analizado los resultados de ciclos de IIU se han incluido parejas con diversos factores de esterilidad y se ha empleado el tratamiento combinado con IIU y estimulación ovárica empírica. Existen datos más que suficientes a partir de estudios retrospectivos de los resultados de ciclos de inseminación terapéutica de donante (IIU con o sin estimulación ovárica), pero no cabe esperar que los resultados logrados con espermatozoides de parejas estériles sean iguales a los obtenidos con espermatozoides de donantes sanos. **Teniendo en cuenta todas las variables pertinentes, los datos disponibles indican que la fecundidad por ciclo oscila entre el 3 % y el 10 % cuando se practica una IIU con espermatozoides de parejas estériles^{325,497-500} y que es unas tres veces mayor (9-30 %) cuando se emplean espermatozoides de donante⁵⁰⁰⁻⁵⁰⁶.**

Independientemente de si se utilizan espermatozoides de parejas estériles o congelados de donante, los métodos de preparación de los espermatozoides, la cronología y la técnica de IIU, y la influencia de otros factores de esterilidad sobre el pronóstico son en gran medida los mismos. El número, la movilidad y la morfología de los espermatozoides congelados de donante generalmente no son limitantes porque los donantes de espermatozoides están muy seleccionados por la calidad del semen, si bien los parámetros seminales realmente influyen de forma definitiva en el pronóstico de éxito con la IIU de espermatozoides de parejas estériles.

Parámetros seminales y pronóstico

No resulta sorprendente que la probabilidad de éxito con IIU de espermatozoides de parejas estériles dependa, en cierta medida, de la intensidad de la anomalía seminal. La densidad, movilidad y morfología de los espermatozoides influyen en las tasas de éxito.

La probabilidad de una IIU satisfactoria aumenta con el número de espermatozoides móviles totales inseminados. **Los mejores resultados se obtienen cuando el número de espermatozoides móviles totales supera un umbral aproximado de 10 millones^{325,327,497}.** Los recuentos superiores no incrementan más la probabilidad de éxito^{497,507} y la IIU rara vez tiene éxito cuando se inseminan menos de un millón de espermatozoides móviles totales^{498,508}. Al combinar el rendimiento de dos eyaculados obtenidos con unas 4 h de diferencia puede aumentar el número de espermatozoides disponibles a partir de hombres oligospermicos⁵⁰⁹.

Según cabría esperar, al tener en cuenta el valor predictivo definido de la morfología rigurosa de los espermatozoides en relación con la fecundación convencional satisfactoria *in vitro*^{331,332}, el porcentaje de espermatozoides con morfología normal, evaluados mediante criterios rigurosos³⁰⁴, parece tener un valor predictivo semejante para la IIU. Numerosos estudios han analizado la relación entre la morfología rigurosa de los espermatozoides y los resultados del ciclo de IIU. La mayoría^{349-352,510}, aunque no todos^{353,354}, han confirmado una intensa relación entre ambos. Al igual que los resultados observados en ciclos de FIV, la probabilidad de éxito con la IIU se eleva con el porcentaje de espermatozoides con morfología normal. **Las tasas de éxito con la IIU son máximas cuando el 14 % o más de los espermatozoides tienen una morfología normal, intermedias con valores entre 4 % y 14 %, y generalmente bastante bajas cuando menos del 4 % son normales³⁴⁹.** Por consiguiente, es posible que, en general, lo mejor sea aconsejar a las parejas con esterilidad por factores masculinos relacionada con una teratospermia intensa (< 4 % de espermatozoides normales) que dediquen sus recursos a la FIV con ICSI cuando sea posible.

Otros factores pronóstico

Ni que decir tiene que el pronóstico en cuanto al éxito con IIU en el tratamiento de la esterilidad por factores masculinos es mejor cuando no hay otros factores de esterilidad coexistentes. Más concretamente, en el pronóstico influyen en gran medida la edad de la pareja femenina, la uniformidad y calidad de su función ovuladora y la situación de su anatomía reproductora. El grado en que estos

factores adicionales deben evaluarse antes de iniciar el tratamiento con IIU ha de individualizarse.

Edad materna

La edad materna es una variable fundamental en todas las parejas estériles. Aunque se empleen espermatozoides de donante, la probabilidad de éxito disminuye progresivamente conforme avanza la edad materna^{502,505,511-513}. Las tasas de fecundación por ciclo y de embarazos acumulados (después de hasta 7 ciclos) en las mujeres menores de 35 años inseminadas con espermatozoides de donante (0,20 por ciclo, 88 % después de hasta 7 ciclos) equivalen a las observadas en parejas fecundas normales, pero son inferiores en las mujeres de 35 a 40 años (0,12 por ciclo, 65 %) y en las mayores de 40 (0,06 por mes, 42 %)⁵¹⁴. La prueba de reserva ovárica (cap. 27) merece consideración cuando la pareja femenina es mayor de 35 años, tiene antecedentes familiares de menopausia precoz, cirugía, quimioterapia o radioterapia ovárica previa, y cuando es fumadora o ha respondido poco con anterioridad a la estimulación con gonadotropinas exógenas. Las mujeres con una reserva ovárica escasa presentan una probabilidad muy baja de éxito con la FIV y, por deducción, es probable que tengan relativamente pocas posibilidades de éxito con la IIU.

Función ovulatoria

Como mínimo, resulta sin lugar a dudas prudente evaluar la función ovulatoria con algún método objetivo cuando el plan de tratamiento no incluye estimulación ovárica empírica (comentado más adelante). Los trastornos de la ovulación son frecuentes, incluso en las mujeres que solicitan inseminación terapéutica de donante^{512,514-516}. La inducción de la ovulación aumenta las tasas de éxito con la inseminación terapéutica de donante en las mujeres con disfunción ovulatoria, aunque la fecundación por ciclo sigue siendo más baja que en las mujeres con ciclos de ovulación espontáneos^{511,517}.

Factores uterinos y tubáricos

La histerosalpingografía (HSG) se recomienda en las mujeres mayores de 35 años, y cuando la anamnesis o la exploración física hacen sospechar la existencia de endometriosis o factores uterinos o tubáricos de esterilidad porque es menos probable que la IIU tenga éxito en las parejas con esterilidad por factores masculinos y tubáricos combinados; la FIV, con o sin ICSI, suele constituir una mejor opción terapéutica. En ausencia de tales sospechas, la probabilidad de resultados anómalos en la HSG es bastante baja⁵¹⁸. Si no se realiza antes de iniciar el tratamiento, también se recomienda la HSG en las mujeres que no logran concebir después de 4-6 ciclos de inseminación terapéutica de donante. La laparoscopia y la histeroscopia resultan innecesarias en la mayoría de las mujeres, pero son oportunas en caso de una HSG anómala, o signos o síntomas de enfermedad pélvica avanzada.

Estimulación ovárica empírica

La estimulación ovárica empírica con citrato de clomifeno o gonadotropinas exógenas se combina con frecuencia con IIU en el tratamiento de las parejas con esterilidad por factores masculinos, basándose en observaciones de que la fecundación por ciclo (probabilidad de embarazo por ciclo) es mayor tras el tratamiento combinado que después de la IIU o la estimulación ovárica aislada en parejas con esterilidad inexplicada^{499, 519, 520}. Aunque no se ha comprobado el valor que añade la estimulación ovárica cuando se practica una IIU con espermatozoides de parejas estériles, los datos obtenidos en una serie amplia de casos de ciclos de inseminación terapéutica de donante aportan algunas perspectivas útiles.

La fecundación por ciclo observada en ciclos de inseminación terapéutica de donante espontáneos y estimulados por clomifeno es semejante (6-13 %)^{502,521,522}, lo que indica que la estimulación por clomifeno tiene un valor añadido escaso o nulo. Es posible, aunque no se ha comprobado, que el tratamiento con clomifeno pudiera ejercer efectos beneficiosos limitados a los ciclos en que se logra un desarrollo multifolicular y ovulación. Por el contrario, la estimulación con gonadotropinas exógenas duplica aproximadamente la fecundación por ciclo en los ciclos de inseminación terapéutica de donante (14-24 %)^{502,521-523}. Sin embargo, los riesgos (ovulación múltiple, hiperestimulación ovárica), costes y requisitos logísticos asociados al tratamiento con gonadotropinas también son considerablemente mayores.

Los resultados observados en series amplias de casos indican firmemente que la estimulación con gonadotropinas exógenas aumenta la fecundación por ciclo en ciclos de inseminación terapéutica de donante, sobre todo porque el tratamiento combinado generalmente sólo se ha agregado después de que las inseminaciones en ciclos espontáneos se han mostrado infructuosas. Se han observado resultados equivalentes o mejores tras la estimulación con gonadotropinas aun cuando las comparaciones presentaban sesgos en contra del tratamiento combinado porque la población seleccionada ya había demostrado una fecundidad intrínsecamente inferior^{502,521,522}. En un estudio clínico aleatorizado, la fecundación por ciclo en ciclos estimulados con gonadotropinas (14 %) fue más de dos veces superior a la observada en ciclos estimulados con clomifeno (6 %)⁵²³. Por deducción, también podría suponerse que la estimulación con gonadotropinas mejora la fecundación por ciclo cuando la IIU se ha realizado con espermatozoides de parejas estériles. No obstante,

dado que la menor calidad de los espermatozoides de parejas estériles quizá sea el factor limitante, es posible que la estimulación con gonadotropinas tenga menos valor que en los ciclos de inseminación terapéutica de donante.

Cuando la función ovárica es normal, el tratamiento exclusivo con IIU resulta razonable y adecuado. Cuando la IIU en ciclos espontáneos o inducidos por clomifeno indicados fracasa (alrededor de 3-4 ciclos) o cuando la pareja femenina es mayor de 35 años, la estimulación con gonadotropinas exógenas mejorará la probabilidad de éxito.

Preparación de los espermatozoides

Existen muchos métodos de extracción de los espermatozoides a partir del plasma seminal para IIU. Los más frecuentes son el lavado convencional, el procedimiento de suspensión (*swim-up*) y la centrifugación con gradiente de densidad. La mejor elección entre ellos puede variar con la calidad de la muestra de semen^{524,525}. Los resultados de un estudio aleatorizado en el que se compararon las tasas de embarazos logrados con IIU tras diversos métodos de preparación de espermatozoides indican que la suspensión y la centrifugación con gradiente de densidad pueden ofrecer una mayor posibilidad de éxito que el lavado de espermatozoides convencional⁵²⁴. Otro estudio reveló que la centrifugación con gradiente de densidad deparó mejores resultados que el lavado convencional cuando la muestra de inseminación contiene menos de 20 millones de espermatozoides⁵²⁵. Sin embargo, en un metaanálisis reciente que incluía cinco estudios clínicos con más de 250 parejas y comparaba tres técnicas, se concluyó que las pruebas eran insuficientes para recomendar cualquier técnica de preparación específica⁵²⁶. Los resultados obtenidos con la IIU con espermatozoides crioconservados de donante son equiparables con independencia de si los espermatozoides se preparan antes de la congelación o después de la descongelación⁵⁰³.

Los métodos de lavado convencional y suspensión permiten que los espermatozoides sigan en contacto con espermatozoides muertos o defectuosos y leucocitos, lo que genera concentraciones elevadas de radicales reactivos del oxígeno que pueden provocar una lesión oxidativa de las membranas y la motilidad de los espermatozoides^{527,528}. ***Si bien pueden utilizarse métodos más sofisticados que el lavado convencional o la suspensión para preparar los espermatozoides (centrifugación con gradiente de densidad, filtración con fibra de vidrio, otros) y a menudo se utilizan al preparar los espermatozoides para FIV⁵²⁹, no son necesarias para la IIU.***

Lavado

El método más sencillo de lavado de espermatozoides supone la dilución de la muestra de semen licuada en un medio amortiguado (disponible de varios proveedores comerciales) en un tubo estéril (1:1-1:3, en función del volumen), seguido de centrifugación a baja velocidad (200-300 *g* durante unos 10 min) y extracción del sobrenadante. Después de dos o más ciclos, el sedimento final se resuspende en un pequeño volumen (alrededor de 0,5 ml) de medio para inseminación. El lavado de espermatozoides obtiene el máximo número de espermatozoides, pero la muestra final también contiene espermatozoides muertos y anómalos y otros detritos celulares. Cuando la viabilidad o motilidad de los espermatozoides es anormalmente baja o la concentración de células redondas en el semen es anormalmente alta, merece la pena considerar el uso de métodos para descartarlos de la muestra de inseminación.

Flotación o suspensión

El método de flotación para preparar los espermatozoides añade otro paso al proceso de lavado. El gránulo final se reviste con cuidado con 0,5-1 ml de medio fresco y se incuba a 37 °C durante 30-60 min, lo que permite que la mayoría de los espermatozoides móviles flote en el sobrenadante⁵³⁰. El método genera una muestra más limpia, desprovista de espermatozoides muertos y otros detritos celulares, pero también obtiene una cantidad significativamente inferior de espermatozoides (aunque de movilidad elevada) y, por consiguiente, puede no ser aconsejable cuando la concentración de espermatozoides ya es muy baja.

Centrifugación con gradiente de densidad

El método habitual de centrifugación con gradiente de densidad supone revestir el eyaculado licuado en una columna de medios de mayor densidad, que se disponen en capas para crear un gradiente de densidad progresiva desde la porción superior a la inferior de la columna, seguido de una centrifugación a baja velocidad durante 15-30 min⁵³¹. La mayoría de los espermatozoides sumamente móviles atraviesan el gradiente con más rapidez y pueden recuperarse a partir del sedimento presente en la parte inferior. También parece que el método selecciona una población de espermatozoides con morfología normal^{532,533}. Al igual que con el procedimiento de flotación, el rendimiento de los espermatozoides obtenidos es considerablemente más bajo que con el lavado convencional.

Momento de realización y técnica

Por motivos evidentes y para lograr los mejores resultados, debe elegirse el momento de la IIU para que coincida con el de la ovulación espontánea o inducida. Los espermatozoides normales pueden sobrevivir en el aparato reproductor femenino y conservar la capacidad de

fecundar un óvulo durante al menos 3 días, aunque un ovocito sólo puede fecundarse con éxito durante 12-24 h tras su liberación⁵³⁴. En parejas fecundas normales, la probabilidad de concepción se eleva de forma progresiva durante un intervalo de 5-6 días, y alcanza un valor máximo cuando el coito tiene lugar el día anterior o el día de la ovulación^{82,535,536}. La longevidad de los espermatozoides normales en el aparato reproductor femenino guarda relación, en parte, con su retención en el interior del moco cervical, que, evidentemente, se evita mediante la IIU. Aunque no se ha confirmado, no hay motivo para creer que los espermatozoides puedan tener un período de vida funcional significativamente más breve tras la IIU. Lógicamente, la cantidad y la motilidad inferiores de los espermatozoides de parejas estériles resultan incluso más limitantes. La crioconservación daña los espermatozoides⁵³⁷ e incluso los espermatozoides de donante congelados-descongelados pierden viabilidad y motilidad con más rapidez que los espermatozoides normales frescos. ***Por consiguiente, la elección del momento de la IIU en el tratamiento de la esterilidad por factores masculinos es bastante más importante para el éxito que el momento del coito natural en las parejas estériles, con independencia de si se emplean espermatozoides de parejas estériles o de donante congelados.***

Los diversos métodos que pueden utilizarse para detectar la ovulación y garantizar que se elige el momento óptimo de la IIU se describen con detalle en el capítulo 27; sólo los métodos de uso más habitual y su relación con el momento de la ovulación se resumen de nuevo brevemente a continuación. En general, cabe esperar que se produzca la ovulación el día antes de la elevación a mitad de ciclo de la temperatura basal (TB)^{82,536} o 14-26 h después de detectar por primera vez la oleada urinaria de LH^{538,539}. ***En ciclos naturales y estimulados con clomifeno, el método más práctico y fiable para elegir el momento de la IIU consiste en controlar la LH urinaria a partir de unos 3 días antes de la ovulación prevista y la inseminación en el día después de detectar la oleada de LH. Cuando la ovulación se desencadena mediante la inyección de GCh exógena en ciclos naturales o estimulados, generalmente lo mejor es efectuar la IIU alrededor de 34-40 h más tarde.***

Inmediatamente antes de practicar la IIU, se recomienda retirar cualquier exceso de moco que pudiera taponar la punta del catéter. La punta del catéter de inseminación se introduce sencillamente a continuación en el orificio cervical y se hace avanzar con lentitud hacia la cavidad uterina. Se puede adquirir fácilmente una amplia variedad de catéteres especializados de diversa rigidez a partir de proveedores comerciales y puede utilizarse cualquiera de ellos. Los diseños que cuentan con una vaina externa adaptable más rígida sobre un catéter interno más atraumático y flexible son los más versátiles. La muestra de inseminación (alrededor de 0,5 ml) debe introducirse con lentitud durante 10-30 s. Aunque no existen datos que indiquen que sea importante, una práctica habitual consiste en dejar a la paciente en decúbito supino durante unos 15 min después de la inseminación.

Aunque algunos estudios han señalado que dos inseminaciones (12 h y 34 h después de la ovulación inducida por GCh) obtienen una mayor fecundación por ciclo que una única IIU⁵⁴⁰, otros estudios de diseño similar no han puesto de manifiesto esta ventaja⁵⁴¹⁻⁵⁴³. En un metaanálisis de tres ensayos aleatorizados, controlados y paralelos en los que participaron unas 400 parejas, se llegó a la conclusión de que los datos disponibles no permiten extraer una conclusión segura⁵⁴⁴. Dos estudios de la fecundación por ciclo tras inseminaciones terapéuticas de donante han revelado que dos inseminaciones no son más eficaces que una^{545,546}.

La mayoría de las mujeres que prosiguen con la inseminación terapéutica de donante son por lo demás fecundas y conciben en el plazo de 4-6 ciclos de inseminación; la fecundación por ciclo se reduce entre la mitad y dos tercios a partir de entonces^{514,547-549}. Las tasas de concepción acumuladas después de hasta 12 ciclos de inseminación ascienden al 75-80 %^{502,504,514}, pero son en torno a un 50 % inferiores en las que presentan otros factores de esterilidad⁵¹². En combinación con la estimulación con gonadotropinas, la inseminación de donante tiene éxito en más de la mitad de las parejas tratadas que logran la superovulación después de tres ciclos⁵⁴⁹. Como cabe suponer, las tasas de éxito de la inseminación con espermatozoides de parejas estériles son significativamente más bajas, aunque aún se aproximan al 30 % tras seis ciclos de tratamiento⁴⁹⁸. El número de ciclos ofrecidos debe tener en cuenta la influencia de la edad de la pareja femenina, los factores de esterilidad coexistentes, la duración de la esterilidad, la calidad de la muestra de inseminación y el número de folículos preovuladores maduros cuando está indicado o también se emplea estimulación ovárica empírica.

Espermatozoides de donante

En general, en los bancos de espermatozoides comerciales y universitarios se seleccionan donantes jóvenes sanos que presentan unas características físicas generales deseables y una calidad del semen excepcional constante. No obstante, es importante saber que, aunque los bancos de esperma generalmente siguen las normas emitidas por la American Society for Reproductive Medicine⁵⁵⁰, en la actualidad mantienen una autorregulación. Por consiguiente, al seleccionar un banco de esperma ha de analizarse si ha adoptado formalmente las normas establecidas.

Las normas actuales exigen un cribado extenso de los futuros donantes de espermatozoides antes de su aceptación. La calidad del semen, que incluye una evaluación de la viabilidad y movilidad de los espermatozoides tras una congelación y descongelación de

prueba^{537,551}, excluye a cerca del 75 % de todos los candidatos. Los antecedentes personales de salud y la exploración física, los antecedentes médicos familiares, el cribado genético de la fibrosis quística y otros estados de portador (en función de la etnia) y el cribado de infecciones de transmisión sexual (sífilis, gonococia, clamidias, citomegalovirus, hepatitis B y C, VIH tipos I y II, y virus linfocítico T humano [HTLV] tipos I y II) descartan a otro 5-10 % de los candidatos. Los donantes de espermatozoides se someterán a cribados repetidos de infecciones de transmisión sexual a intervalos, generalmente cada 6 meses. Las prácticas seguidas en los bancos de esperma se modificaron definitivamente en 1985 tras confirmar la seroconversión al VIH en cuatro de ocho mujeres inseminadas con espermatozoides criopreservados procedentes de un portador asintomático del VIH (denominado entonces HTLV-III)⁵⁵². **Actualmente, las muestras de espermatozoides deben someterse a un período de cuarentena y no pueden facilitarse para uso salvo que se hayan mantenido aisladas durante, como mínimo, los 180 días anteriores a la prueba del VIH negativa más reciente.** Incluso con un seguimiento riguroso de las normas actuales, el semen humano nunca podrá considerarse totalmente seguro. Aunque quizá remota, sigue existiendo la posibilidad de que las muestras de espermatozoides congelados de donante contengan otros microorganismos que generalmente no se consideran infecciones de transmisión sexual o virus aún desconocidos.

En condiciones ideales, también se definirían las tasas de fecundación por ciclo específicas de donantes, que pueden variar considerablemente, tras un número razonable de inseminaciones^{551,553}. Sin embargo, no suele disponerse de este tipo de información, debido principalmente a que los resultados de las inseminaciones de donante son difíciles de seguir con exactitud y varían notablemente entre los receptores, en función de la edad y la presencia o ausencia de otros factores de esterilidad. En ausencia de esta información, resulta razonable seleccionar un donante alternativo después de 4-6 ciclos de inseminación infructuosos cuando no hay otros factores de esterilidad coexistentes.

Aunque la calidad de las muestras de espermatozoides congelados de donante suele ser fiable, no debe presuponerse. Las muestras de espermatozoides congelados de donante no incluyen generalmente todos los espermatozoides de un eyaculado; se preparan varias alícuotas de cada muestra, en función de su calidad. Un estudio reveló una variación en 10 veces del número de espermatozoides móviles en muestras aleatorias obtenidas de siete bancos de esperma comerciales diferentes (4,3-39 millones)⁵⁵⁴. Al igual que cuando se utilizan espermatozoides de parejas estériles, la probabilidad de éxito con la inseminación terapéutica de donante aumenta con el número de espermatozoides móviles en la muestra y es máxima cuando el recuento supera los 20 millones⁵¹⁴. La mayoría de los bancos de esperma garantizan un número mínimo de espermatozoides móviles en cada muestra, si bien no siempre se cumple tal garantía y sólo conlleva un reembolso del precio de adquisición cuando no es el caso. En consecuencia, resulta prudente determinar el recuento de espermatozoides móviles tras la descongelación de las muestras de espermatozoides de donante y buscar una fuente alternativa cuando la calidad se reduce de manera constante por debajo de un valor estándar razonable (10 millones de espermatozoides móviles totales).

Volver al principio

Tratamiento quirúrgico de la esterilidad masculina

Aunque la FIV con ICSI ofrece hoy día el medio de tratar las formas de esterilidad por factores masculinos incluso más intensas, incluida la obstrucción irreparable del aparato reproductor y la azoospermia no obstructiva, los costes y riesgos asociados son considerables. En los hombres afectados de azoospermia obstructiva o un varicocele, el tratamiento quirúrgico específico ofrece una alternativa viable, aunque la selección apropiada de los pacientes es clave⁵⁵⁵⁻⁵⁵⁸.

Vasovasostomía y vasoepididimostomía

Cerca de medio millón de hombres estadounidenses se someten a una vasectomía cada año, y alrededor del 2-6% de los vasectomizados solicita más adelante una corrección de su procedimiento de esterilización. La azoospermia obstructiva también puede ser resultado de lesiones yatrógenas de los conductos deferentes, habitualmente durante la reparación de hernias²⁸³

En la mayoría de los hombres vasectomizados, la vasovasostomía o vasoepididimostomía microquirúrgica puede restaurar la permeabilidad del sistema de conductos y devolver los espermatozoides al eyaculado. Cuando el examen microscópico del líquido en el extremo testicular del conducto deferente no revela espermatozoides incluso después del lavado, puede practicarse una vasoepididimostomía⁵⁵⁹. Cuando se identifican espermatozoides en el líquido deferente en al menos un lado, la vasovasostomía microquirúrgica devuelve los espermatozoides al eyaculado en prácticamente todos los hombres vasectomizados⁵⁶⁰; puede observarse una obstrucción tardía tras una permeabilidad inicial en hasta el 12 % de los hombres⁵⁶¹. **Durante 2 años o más después de la vasovasostomía, cabe esperar unas tasas de embarazos en el intervalo del 50-60 %, en función de si también deben superarse otros factores de esterilidad⁵⁶². La probabilidad de embarazo disminuye moderadamente con el tiempo transcurrido desde la vasectomía, aunque no de manera llamativa; en la mayoría de los casos, la cirugía ofrece resultados equiparables o mejores**

que los obtenidos con FIV e ICSI^{563,564}. Los resultados de la reoperación pueden acercarse a los mismos valores cuando el primer intento resulta técnicamente insatisfactorio⁵⁶⁵. En comparación con la vasovasostomía, la vasoepididimostomía tiene éxito con menos frecuencia, con unas tasas de permeabilidad de entre el 50 % y el 85 %, tasas de embarazo de entre el 40 % y el 50 % y una mayor probabilidad de reoclusión, en función del lugar de la anastomosis^{555,566}. Las técnicas de invaginación tubárica descritas recientemente han simplificado el procedimiento y han dado índices de permeabilidad excelentes^{567,568}. La crioconservación de espermatozoides recogidos en el momento de corrección de la vasectomía ofrece a las personas en que han fracasado los procedimientos la oportunidad de lograr un embarazo mediante FIV e ICSI sin mayor intervención^{566,569}.

Resección transuretral de los conductos eyaculadores

La obstrucción de los conductos eyaculadores es causa de esterilidad en el 1-5 % de los hombres estériles⁵⁷⁰, y debe sospecharse en hombres con conductos deferentes palpables y normales, y con espermigramas que revelen un volumen de eyaculación bajo junto con una concentración de espermatozoides baja o normal y ausencia o reducción de la movilidad⁵⁷¹. La enfermedad también puede presentarse como hemospermia y eyaculación dolorosa. La obstrucción del conducto eyaculador suele ser congénita, pero también puede ser el resultado de una prostatitis crónica o compresión por parte de quistes situados en la próstata o los conductos de las vesículas seminales, por una calcificación o bloqueo debido a cicatriz postoperatoria o postinfecciosa, y pueden corregirse mediante resección transuretral^{572,573}.

Los métodos para evaluar la sospecha de obstrucción del conducto eyaculador incluyen vasografía transescrotal (inyección anterógrada o retrógrada de un medio de contraste en el conducto deferente o la vesícula seminal), ecografía transrectal (para detectar inflamación de la vesícula seminal) y aspiración de espermatozoides de la vesícula seminal y cromotubación del conducto eyaculador. En un estudio que comparaba la precisión de los métodos se observó que el diagnóstico mediante ecografía transrectal se confirmaba mediante cirugía en menos de la mitad de los casos, y se concluyó que las pruebas dinámicas (vasografía, cromotubación) pueden disminuir los procedimientos innecesarios de resección del conducto y mejorar los resultados de aquellos que están indicados⁵⁷⁴.

La aspiración guiada por ecografía transrectal de los conductos eyaculadores o las vesículas seminales quísticos o dilatados y el examen microscópico del aspirado es posible que obtenga espermatozoides que pueden crioconservarse⁴²⁹. La introducción de colorante índigo carmín diluido en contraste radiológico y las radiografías aportan el medio de definir la lesión y confirmar una resección quirúrgica satisfactoria. Cuando no se identifican espermatozoides, puede efectuarse una deferentografía y, si se confirma una obstrucción de los conductos eyaculadores, es probable una obstrucción epididimaria coincidente. En tales circunstancias, la aspiración microquirúrgica de espermatozoides epididimarios o la biopsia testicular y la crioconservación de espermatozoides para FIV e ICSI generalmente representan una mejor opción que la epididimovasostomía y la resección transuretral de los conductos eyaculadores simultáneas.

La resección transuretral de una obstrucción de los conductos eyaculadores provoca un aumento del volumen seminal en alrededor de dos tercios de los hombres afectados, y devuelve los espermatozoides al eyaculado en cerca de la mitad de los azoospermicos. Los resultados son mejores en los hombres con quistes de la línea media o con obstrucción parcial que en aquellos con obstrucciones completas. En tanto que la FIV e ICSI es una alternativa evidente a la resección transuretral, la cirugía satisfactoria puede permitir que muchos hombres conciban de forma natural o por IIU sin necesidad de TRA⁵⁷⁵.

Reparación de varicoceles

La prevalencia de varicoceles es de alrededor del 10-15 % en la población masculina normal y del 25-40 % en los hombres estériles^{306,426}. El peso de las pruebas existentes indica que los varicoceles ejercen un efecto adverso sobre la espermatogénesis. La fisiopatología relacionada no está clara, aunque se piensa de forma generalizada que interviene el reflujo venoso y el aumento de la temperatura testicular porque la espermatogénesis es extremadamente sensible a la temperatura. ***Dado que sólo los varicoceles palpables presentan alguna relación documentada con la esterilidad, habitualmente no están indicados otros medios diagnósticos (ecografía escrotal, termografía, ecografía Doppler, gammagrafía y flebografía espermática) en los hombres estériles sin varicoceles palpables.*** La ecografía escrotal resulta útil cuando la exploración física no es concluyente y la flebografía espermática puede ayudar a definir mejor la localización de las venas espermáticas con reflujo que recidivan o persisten tras la reparación³⁰⁶.

La reparación de varicoceles se encuentra indicada principalmente en los hombres con varicoceles palpables y parámetros seminales anómalos que tienen una pareja con fecundidad normal o esterilidad tratable o bien un interés en la fecundidad futura. Los adolescentes con varicoceles unilaterales o bilaterales asociados a un tamaño testicular disminuido también pueden ser candidatos a la varicocelectomía; los que presentan un tamaño testicular normal deben someterse a un seguimiento detallado para

detectar cualquier descenso del tamaño testicular o la calidad del semen^{576,577}. De manera análoga, es posible que los jóvenes con varicoceles palpables y un semen normal tengan riesgo de manifestar una disfunción testicular progresiva, y debe vigilárseles para detectar signos de disminución de la calidad del semen^{425,578,579}.

Las opciones terapéuticas en los hombres con una calidad anómala del semen asociada a un varicocele palpable comprenden la reparación quirúrgica, IIU y FIV con o sin ICSI. La mejor elección entre estas opciones depende de la edad de la pareja femenina y la presencia de otros factores de esterilidad. La varicocelectomía ofrece las posibles ventajas de una curación permanente y concepción natural⁵⁵⁷. Incluso cuando existen otras indicaciones claras de FIV en la pareja femenina, merece la pena plantear la reparación de un varicocele porque la cirugía restaura la presencia de espermatozoides en el eyaculado de algunos hombres con azoospermia no obstructiva^{580,581}.

Los varicoceles pueden repararse con diversos abordajes quirúrgicos (retroperitoneal, inguinal, subinguinal, laparoscópico) o por embolización percutánea. Ningún método se ha mostrado claramente superior. La mayoría de los especialistas en reproducción masculina prefieren la reparación inguinal o subinguinal microquirúrgica⁵⁸². La embolización percutánea de varicoceles requiere experiencia en técnicas radiológicas intervencionistas y no es de aplicación universal. El tratamiento quirúrgico corrige más del 90 % de los varicoceles; los resultados logrados con la embolización son más variables.

La calidad del semen mejora a menudo tras la reparación de los varicoceles⁵⁸³ y la máxima mejoría generalmente tiene lugar en caso de varicoceles voluminosos⁵⁸⁴. ***Los resultados obtenidos con la reparación de los varicoceles han variado enormemente, y aún no se dispone de pruebas convincentes de una mejoría de la fecundidad***^{557,585-587}. Los resultados de dos estudios aleatorizados efectuados en hombres con varicoceles palpables, parámetros seminales anómalos y parejas femeninas normales son quizá los más informativos. En uno, el 60 % de los hombres en los que se practicó una reparación quirúrgica logró el embarazo con su pareja durante el primer año postoperatorio, en comparación con tan sólo el 10 % de los controles sin tratamiento; tras la reparación quirúrgica de los varicoceles en los hombres todavía estériles no tratados inicialmente, las parejas de más del 40 % de ellos lograron quedarse embarazadas durante el año siguiente⁵⁸⁸. En el segundo, los que se sometieron a una reparación del varicocele mostraron mejores parámetros seminales en comparación con los controles sin tratamiento, aunque sus parejas no tuvieron más probabilidades de lograr el embarazo⁵⁸⁹. ***En general, los mejores candidatos a una reparación del varicocele son hombres jóvenes con grandes varicoceles y esterilidad de duración relativamente corta. Los testículos atróficos, la concentración elevada de FSH, y la oligospermia o azoospermia graves indican afectación epitelial grave y se asocian a un mal pronóstico tras la reparación del varicocele.***

Ha de mencionarse otro posible efecto beneficioso de la varicocelectomía. Incluso cuando la reparación de los varicoceles no se sigue de concepción natural, la mejoría de los parámetros seminales puede ser suficiente para permitir la IIU cuando, de otro modo, sería necesaria una FIV, o una FIV con fecundación convencional en lugar de con ICSI⁵⁹⁰.

Orquiopexia

La criptorquidia se asocia a una incidencia elevada de esterilidad aun cuando es unilateral; cuando ambos testículos son criptorquídicos, la azoospermia es todo menos segura. En ocasiones, no se detecta un testículo criptorquídico hasta la edad adulta; si el testículo contralateral es normal, puede conservarse la fecundidad. Incluso en los hombres adultos con criptorquidia bilateral, la orquiopexia puede provocar espermatogénesis y fecundidad; como mínimo, conserva la producción de hormonas testiculares⁵⁹¹.

Estimulación vibratoria y electroeyaculación

Los hombres con enfermedades neurológicas que afectan al sistema simpático sufren con frecuencia una eyaculación disfuncional o ausente. Entre los ejemplos figuran los hombres con lesiones medulares, neuropatías desmielinizantes, diabetes y en los que se han practicado disecciones de los ganglios linfáticos retroperitoneales. En la mayoría puede lograrse la eyaculación mediante estimulación vibratoria, y en los que no responden puede utilizarse la electroeyaculación a fin de obtener espermatozoides móviles para una IIU o FIV e ICSI^{487,592}. Dado que la eyaculación puede ser retrógrada, quizá se precisen otras técnicas de recuperación de espermatozoides de la vejiga (descritas con anterioridad).

Volver al principio

Técnicas de reproducción asistida

La FIV y la ICSI han revolucionado el tratamiento de la esterilidad masculina. Según se efectuaba en un principio, la FIV suponía la

inseminación de cada ovocito con 2-6 millones de espermatozoides; en consecuencia, el método sólo tenía una aplicación limitada cuando los hombres presentaban una oligospermia intensa. Con los perfeccionamientos de la técnica con el tiempo, el número de espermatozoides móviles utilizados para la inseminación disminuyó a 50 000-100 000 por ovocito, lo que abrió la puerta a una aplicación más amplia de la TRA en parejas con esterilidad por factores masculinos. La aparición de ICSI expandió aun más las posibilidades de superar incluso las formas más intensas de esterilidad masculina^{593,594}. Actualmente, un factor masculino es el diagnóstico aislado más frecuente en las parejas que se someten a FIV. En el resumen nacional de Estados Unidos de las tasas de éxito de la TRA durante el año 2001, el 18 % de todos los ciclos se realizó por indicaciones de factores masculinos y éstos constituyeron uno más de varios factores de esterilidad en otro 18 %⁵⁹⁵. En el 62 % de todos los ciclos se utilizaron ovocitos frescos no donados. ***En conjunto, los resultados obtenidos con la FIV en parejas con esterilidad por factores masculinos, con y sin ICSI, son equiparables a los observados en las parejas con otras indicaciones de FIV***⁵⁹⁵.

Recuperación de espermatozoides

Aunque la ICSI se aplica ahora de una manera bastante más liberal en los ciclos de FIV, incluso en parejas sin esterilidad por factores masculinos, su indicación más específica son las parejas con esterilidad intensa por factores masculinos en que es más probable una fecundación escasa o inexistente. Cuando puede recuperarse una cantidad escasa o nula de espermatozoides viables del eyaculado, pueden emplearse diversas técnicas de recuperación a fin de obtener espermatozoides para la FIV e ICSI. Incluso cuando se recupera una cantidad considerable de espermatozoides, la ICSI resulta prudente porque los espermatozoides obtenidos de sistemas reproductores con obstrucciones crónicas presentan habitualmente una movilidad deficiente y una capacidad fecundante reducida.

Aspiración epididimaria de espermatozoides

Los espermatozoides pueden obtenerse mediante aspiración epididimaria microquirúrgica en el momento de la vasoepididimostomía o como una técnica aislada en los hombres con ausencia bilateral congénita de los conductos deferentes u obstrucciones incorregibles. La técnica supone la incisión de un túbulo dilatado aislado, que se desplaza de manera gradual en dirección más proximal, en caso necesario, hasta obtener espermatozoides^{596,597}. Los espermatozoides se recogen en una micropipeta por acción capilar con compresión suave del testículo y el epidídimo, y se descargan en un envase con un pequeño volumen de medio de cultivo para FIV. Los espermatozoides recuperados se crioconservan en múltiples alícuotas para su uso en ciclos de FIV, si procede⁵⁹⁸.

La aspiración epididimaria percutánea de espermatozoides con aguja fina también se ha utilizado con éxito para obtener espermatozoides y lograr el embarazo^{599,600}, pero esta técnica es menos fiable, las pequeñas cantidades de espermatozoides obtenidos resultan insuficientes en ocasiones para permitir la crioconservación, y las tasas de embarazos obtenidos han sido inferiores, en general, respecto a la técnica abierta.

Extracción y aspiración testicular de espermatozoides

En los hombres con azoospermia no obstructiva y en los que fracasan o no son aplicables las técnicas de aspiración epididimaria de espermatozoides, pueden recuperarse espermatozoides mediante tres técnicas^{601,602}. La extracción testicular microquirúrgica abierta de espermatozoides obtiene el número más alto de espermatozoides con potencial de crioconservación. También se ha descrito la aspiración o biopsia nuclear percutánea del testículo y su mayor aplicación radica en los hombres con espermatogénesis normal y azoospermia obstructiva⁶⁰³.

Mediante la técnica microquirúrgica abierta de elección pueden recuperarse espermatozoides de la mayoría de los hombres. El empleo de una lupa reduce al mínimo el riesgo de lesión de la irrigación testicular, aumenta la probabilidad de recuperar una muestra de biopsia exenta de sangre y permite la identificación de túbulos de mayor calibre en los que hay mayores probabilidades de obtener espermatozoides^{604,605}. Se han logrado embarazos normales incluso en caso de insuficiencia testicular congénita o adquirida⁶⁰⁶⁻⁶⁰⁸, azoospermia posquimioterapia⁶⁰⁹⁻⁶¹¹ y síndrome de Klinefelter^{439,612}.

Volver al principio

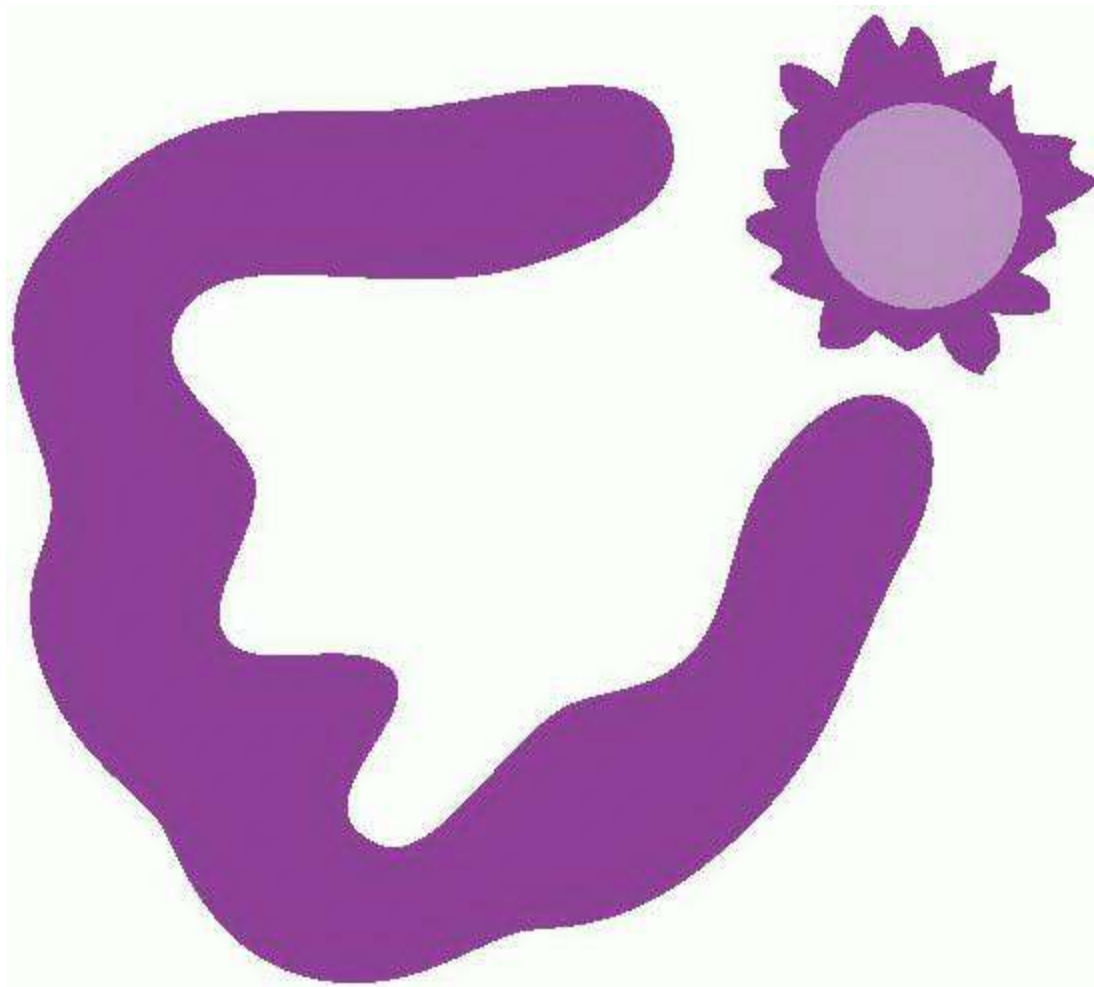
Riesgos genéticos asociados a la ICSI

Dado que la ICSI puede invalidar las defensas naturales que sirven para impedir la fecundación por espermatozoides con un ADN anómalo o lesionado, existen motivos de preocupación en cuanto a que los niños nacidos después de una ICSI podrían tener un mayor riesgo de anomalías cromosómicas y otras anomalías congénitas importantes^{94,613,614}, cánceres⁶¹⁵⁻⁶¹⁷ o esterilidad^{448-450,615}. En la mayoría de los estudios⁶¹⁸⁻⁶²¹, aunque no en todos⁶¹³, no ha podido identificarse una mayor incidencia de malformaciones congénitas

importantes en los niños nacidos después de una ICSI (aparte de las asociadas a la FIV convencional)^{621,622}, debido quizá, al menos en parte, a que los embriones derivados de un ADN paterno lesionado tienen menos probabilidades de implantarse y ser seleccionados de forma natural^{409,417}. Una malformación específica cuyo predominio puede ser mayor en niños que nacen después de ICSI es el hipospadias, posiblemente debido a esterilidad paterna⁶²³. ***Con independencia de esto, debe ofrecerse un cariotipo y un análisis de deleciones en el cromosoma Y a todos los hombres con esterilidad intensa por factores masculinos que son candidatos a la FIV con ICSI, y es evidente la necesidad de nuevos estudios para determinar si existe un mayor riesgo, y en tal caso de qué tipo, en los niños nacidos tras una ICSI***⁶²⁴.

Todas las referencias están disponibles en: <http://www.lwwes.com/fritzandsperoff>

Volver al principio



Herramientas de imágenes

Aunque hoy en día parece algo muy común, e incluso se ha convertido en una práctica habitual, la capacidad de inducir la ovulación y conseguir el embarazo en mujeres estériles anovuladoras sigue siendo uno de los más grandes logros de la endocrinología de la reproducción. Hasta hace poco sólo se contaba con el citrato de clomifeno, pero el arsenal terapéutico para la inducción de la ovulación incluye una gran diversidad de fármacos.

En el 18-25 % de las mujeres estériles pueden identificarse trastornos de la ovulación¹. Cuando la anovulación es el único factor de esterilidad, el pronóstico en cuanto al embarazo es bastante favorable porque las estrategias modernas de inducción de la ovulación son muy eficaces. Cuando la anovulación puede atribuirse a una causa específica, el tratamiento suele restablecer la fecundidad con ciclos normales. Incluso cuando no puede definirse una causa específica, como sucede en la mayoría de las mujeres anovuladoras, los tratamientos empíricos de riesgo y coste escasos suelen tener éxito. Si éstos fracasan, son eficaces otras formas más complejas de tratamiento. De un modo u otro, se puede inducir la ovulación en casi todas las mujeres estériles anovuladoras. Por desgracia, muchas siguen sin poder concebir, frecuentemente porque coexisten otros factores de esterilidad.

Los médicos que tratan a parejas estériles deben tener un profundo conocimiento de las numerosas opciones terapéuticas de la esterilidad por anovulación. En este capítulo, se revisan los principios que orientan la elección del tratamiento, los resultados logrados con los diferentes tratamientos y los riesgos asociados.

Diagnóstico de la anovulación

El diagnóstico de la anovulación no suele ser difícil de establecer. **Las mujeres con menstruaciones irregulares, imprevisibles o infrecuentes no necesitan pruebas diagnósticas específicas para demostrar lo que ya es evidente.** Cuando se sospecha la existencia de anovulación, pero no se tiene la certeza de ello, pueden utilizarse diversos métodos para evaluar la ovulación, como se comenta en el capítulo 27 y se resume brevemente aquí.

Los ciclos ovulatorios se asocian característicamente a un clásico patrón «bifásico» de temperatura corporal basal (TCB) que, cuando está presente, no es difícil de reconocer². **Los registros de la TCB en que no hay intervalo sostenido de elevación de la temperatura antes del inicio de la menstruación indican claramente anovulación.** Los registros bifásicos que muestran una fase lútea corta (inicio de la menstruación antes del día 12 después del aumento de la TCB a mitad del ciclo) sugieren una forma más sutil, pero no menos importante, de disfunción ovulatoria. Aunque es relativamente infrecuente, los registros de la TCB no son claramente bifásicos en algunas mujeres que ovulan.

Si se realiza en el momento adecuado, la determinación de la progesterona sérica es la prueba más sencilla, habitual, objetiva y fiable de la función ovuladora. Una concentración de progesterona inferior a 3 ng/ml indica anovulación, excepto cuando se obtiene inmediatamente después de la ovulación o justo antes del inicio de la menstruación, cuando cabría esperar concentraciones menores^{3,4}. Un ciclo ovulatorio normal dura 25-35 días y tiene una fase lútea de alrededor de 14 días: lo mejor, por tanto, suele ser determinar la concentración sérica de progesterona aproximadamente 1 semana antes del comienzo previsto de la menstruación, cuando las concentraciones son máximas o casi máximas. **Al contrario de la creencia y la práctica populares, el día 21 del ciclo no es siempre el mejor momento para cuantificar la concentración sérica de progesterona, y el valor límite que indica anovulación no es 10 ng/ml.** El día 21 del ciclo representa un buen momento para medir la progesterona en las mujeres con ciclos que duran alrededor de 28 días, pero no para las que presentan ciclos de 35 días. Una concentración sérica de progesterona mayor de 10 ng/ml sugiere una función lútea normal, pero no cuando dicha fase es muy breve, y una concentración de progesterona menor de 10 ng/ml puede ser bastante normal, porque la secreción de esta hormona por el cuerpo lúteo es claramente pulsátil y vinculada temporalmente a la secreción pulsátil de lutropina (LH)⁵; el muestreo al azar puede coincidir con un nadir transitorio de las concentraciones séricas.

Otras pruebas más complicadas o sofisticadas de la ovulación, como la monitorización de la excreción urinaria de LH y la ecografía transvaginal seriada, pueden ser útiles una vez alcanzada la ovulación, pero no son necesarias para el diagnóstico de la anovulación.

Volver al principio

Clasificación de los trastornos de la ovulación

Tras evaluar las causas de la anovulación, se puede clasificar a casi todas las mujeres con arreglo a los criterios adoptados por la Organización Mundial de la Salud (OMS)⁶. Se considera que la anovulación hiperprolactinémica es una cuarta entidad específica.

Grupo I de la OMS: anovulación con hipogonadismo hipogonadótropo. El grupo comprende alrededor del 5-10 % de las mujeres anovuladoras, e incluye aquellas que presentan concentraciones séricas bajas o normales-bajas de folitropina (FSH) y niveles séricos bajos de estradiol, debido a la ausencia o alteración de secreción de gonadoliberina (GnRH) hipotalámica o insensibilidad hipofisaria a la misma. Son ejemplos las mujeres con amenorrea hipotalámica relacionada con estrés físico, nutricional o emocional, adelgazamiento, ejercicio físico excesivo, anorexia nerviosa y sus variantes, síndrome de Kallmann y carencia aislada de gonadotropinas. En las pacientes de este grupo pueden ser necesarias las pruebas de diagnóstico por la imagen para descartar la presencia de una lesión expansiva.

Grupo II de la OMS: anovulación euestrogénica y eugonadótropa. Este grupo es el de mayor tamaño, incluye al 75-85 % de las mujeres anovuladoras, y se caracteriza por niveles séricos normales de FSH y estradiol, y concentraciones normales o elevadas de LH⁷. Los ejemplos más habituales son las mujeres con poliquistosis ovárica, algunas de las cuales ovulan al menos ocasionalmente. En estas pacientes, debe realizarse un cribado para diabetes mellitus de tipo 2 antes del tratamiento, debido al riesgo fetal asociado a la diabetes no tratada⁸. En las pacientes obesas, el mejor tratamiento inicial es el adelgazamiento, ya que puede, por sí mismo, restablecer la ovulación⁹⁻¹¹.

Grupo III de la OMS: anovulación hipergonadótropa. Este grupo engloba aproximadamente el 10-20 % de las mujeres anovuladoras e incluye a aquellas con concentraciones séricas elevadas de FSH; la mayoría, aunque no todas, tienen amenorrea. El ejemplo clásico es la insuficiencia ovárica prematura, debida a agotamiento folicular, y algunas pacientes responden al tratamiento destinado a inducir la ovulación.

Anovulación hiperprolactinémica. Aproximadamente el 5-10 % de las mujeres anovuladoras tiene hiperprolactinemia, que inhibe la secreción de gonadotropinas. Debido a ello, la concentración sérica de FSH es generalmente baja o está en el límite inferior de la normalidad, y los niveles séricos de estradiol también tienden a ser relativamente bajos. La mayoría de las mujeres hiperprolactinémicas presentan oligomenorrea o amenorrea. Cuando la hiperprolactinemia no puede atribuirse con seguridad a un hipotiroidismo coincidente o a medicamentos, estarán indicadas las pruebas de imagen hipotálamo-hipofisarias para descartar una lesión expansiva.

Evaluación antes del tratamiento y tratamiento

Las causas de anovulación son muchas y variadas. Las enfermedades tiroideas, la hiperprolactinemia, las enfermedades suprarrenales, los tumores hipofisarios u ováricos, los trastornos de la conducta alimentaria, el adelgazamiento o el ejercicio extremos, la poliquistosis ovárica y la obesidad suelen asociarse a disfunción de la ovulación. El tratamiento debe dirigirse a la causa subyacente cuando ésta pueda determinarse, ya que el tratamiento específico tiene más probabilidades de resultar eficaz, y muchos trastornos pueden tener consecuencias a largo plazo en la salud si no se identifican ni se tratan.

Todas las mujeres anovuladoras requieren al menos cierta evaluación preliminar para excluir alguna patología importante que exija atención médica y para identificar la forma de tratamiento con más probabilidades de éxito. En el capítulo 11, se consideran las causas y el tratamiento de la amenorrea y la galactorrea. Los capítulos 12 y 13 exponen la fisiopatología y el tratamiento de la poliquistosis ovárica y del hirsutismo. El capítulo 15 describe la evaluación de la hemorragia uterina disfuncional. Como mínimo, en las mujeres anovuladoras deben descartarse los trastornos tiroideos (TSH sérica) y la hiperprolactinemia (prolactina sérica) porque ambos necesitan evaluación adicional y un tratamiento específico¹²⁻¹⁴. En función de los antecedentes menstruales, también debe considerarse la obtención de muestras endometriales, porque la anovulación crónica se asocia a un aumento del riesgo de hiperplasia endometrial.

Se recomienda el cribado de la alteración de la tolerancia a la glucosa y la diabetes en todas las mujeres anovulatorias obesas con poliquistosis ovárica; hasta un 35 % muestra alteración de la tolerancia a la glucosa, y el 7-10% cumple criterios de diabetes mellitus de tipo 2^{15,16}. El cribado se realiza mejor determinando la glucemia cada 2 h y tras una administración oral de 75 g de glucosa; las concentraciones entre 140 mg/dl y 199 mg/dl indican alteración de la tolerancia a la glucosa, y las concentraciones a partir de 200 mg/dl indican diabetes no insulino dependiente.

La anovulación puede ser una posible explicación obvia de la esterilidad, pero es posible que no sea el único factor implicado. ***Antes de iniciar cualquier forma de inducción de la ovulación, debe realizarse siempre al menos un estudio del semen, porque los factores masculinos influyen de manera importante en el 20-40 % de las parejas estériles***¹⁷. La identificación precoz de un factor masculino coexistente puede contribuir a evitar pérdidas de tiempo, esfuerzos y gastos innecesarios, y las frustraciones acompañantes.

Merece una importante consideración la evaluación preliminar adicional con histerosalpingografía (HSG) o ecografía transvaginal en las mujeres con antecedentes de infección o intervención quirúrgica de la pelvis, embarazo ectópico, enfermedad inflamatoria intestinal, dolor pélvico u otros síntomas de endometriosis, o una exploración física anómala. En ausencia de estos factores de riesgo, son pocas las probabilidades de resultados anómalos en la HSG, y esta prueba se puede diferir con seguridad en las mujeres jóvenes y en las que no necesitan formas complicadas y costosas de inducción de la ovulación. En las mujeres de más edad con un margen de oportunidad que se reduce con rapidez, es prudente evaluar de modo objetivo todos los factores de esterilidad importantes antes de iniciar cualquier tratamiento, a fin de garantizar que el tiempo se aprovecha al máximo. En las mujeres que necesitan inducción de la ovulación con gonadotropinas exógenas, los costes, la logística y los riesgos implicados justifican una evaluación preliminar más meticulosa. ***Se recomienda una evaluación preliminar con HSG y ecografía transvaginal cuando la anamnesis o la exploración física hacen sospechar factores coexistentes de esterilidad uterina o tubárica, en mujeres mayores de 35 años y cuando la inducción de la ovulación requiere tratamiento con gonadotropinas exógenas.*** La laparoscopia y la histeroscopia son innecesarias en la mayoría de las mujeres, pero, sin duda, son convenientes en las que presentan una HSG anómala o signos o síntomas de enfermedad pélvica.

El mejor tratamiento inicial de estas mujeres anovuladoras es el adelgazamiento, cuando es posible. Incluso ligeras pérdidas de peso (5-10 % del peso corporal) suelen restablecer los ciclos ovulatorios en las mujeres anovuladoras con poliquistosis ovárica¹⁸⁻²⁵. Como mínimo, la pérdida de peso puede aumentar la sensibilidad a los fármacos que inducen la ovulación y disminuir la complejidad del tratamiento necesario. En un estudio, 60 de 67 mujeres anovuladoras obesas (90 %) que perdieron un promedio de 10 kg/m² con un programa de dieta y ejercicio físico recobraron la ovulación espontánea, y 52 (78 %) llegaron finalmente a concebir, 18 de ellas (27 %) sin necesidad de más intervenciones²⁶. Un índice de masa corporal (IMC) inferior a 27 es un objetivo razonable.

Citrato de clomifeno

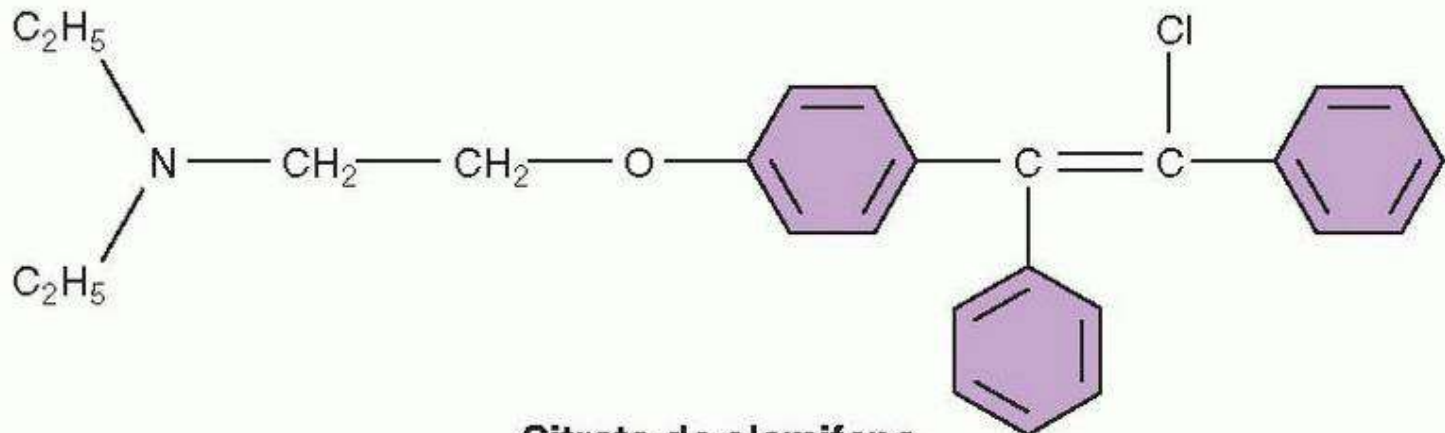
El citrato de clomifeno se sintetizó por primera vez en 1956, se introdujo en estudios clínicos en 1960 y se autorizó para su uso clínico en Estados Unidos en 1967^{27,28}. En los primeros estudios clínicos, el 80 % de las mujeres anovuladoras tratadas con clomifeno consiguieron

ovular y la mitad de las que ovularon también se quedaron embarazadas^{27,28}. La experiencia clínica adquirida en los años que han transcurrido desde entonces concuerda con estas observaciones iniciales.

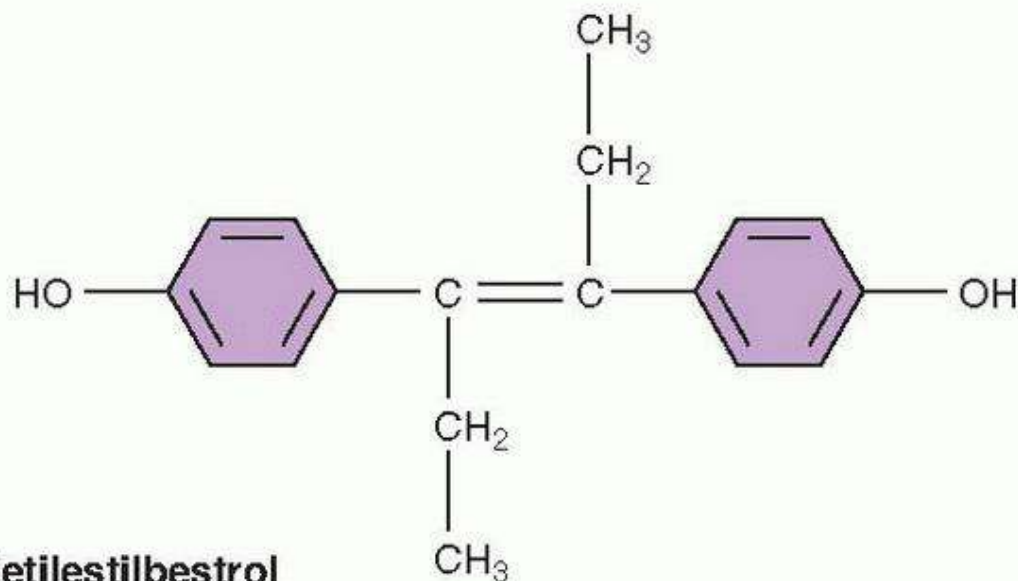
Farmacología y mecanismo de acción

El clomifeno es un derivado trifeniletilénico no esteroideo con propiedades agonistas y antagonistas de los estrógenos²⁹, que actúa como un modulador selectivo de los receptores estrogénicos. Sin embargo, en casi todas las circunstancias actúa puramente como antagonista o antiestrógeno; sus débiles acciones estrogénicas son clínicamente evidentes sólo cuando las concentraciones de estrógenos endógenos son muy bajas. El clomifeno se elimina a través del hígado y se excreta en las heces; alrededor del 85 % se elimina en una semana, pero pueden quedar restos en la circulación durante más tiempo³⁰. El clomifeno es una mezcla racémica de dos estereoisómeros diferentes, el enclomifeno (62 %; originalmente conocido como *cis*-clomifeno) y el zuclomifeno (38 %; originalmente conocido como *trans*-clomifeno)^{29,31}. El enclomifeno es el isómero más potente y el responsable de las acciones inductoras de la ovulación^{29,32}. Su semivida es relativamente corta, de forma que las concentraciones séricas aumentan y disminuyen con rapidez durante y después del tratamiento^{30,33}. El zuclomifeno se depura con mucha más lentitud; las concentraciones séricas siguen siendo detectables durante semanas después de una sola dosis³⁰, y pueden incluso acumularse gradualmente a lo largo de una serie de ciclos, pero no hay pruebas de que el zuclomifeno residual tenga efectos o consecuencias clínicamente importantes³³.

Dada su semejanza estructural con los estrógenos, el clomifeno compite con los estrógenos endógenos por los receptores estrogénicos nucleares, y se une a ellos en todo el aparato reproductor. Sin embargo, a diferencia de los estrógenos, el clomifeno se mantiene unido durante un período prolongado y acaba agotando las concentraciones de receptores al interferir en el reciclado de dichos receptores²⁹. En el hipotálamo, el agotamiento de los receptores estrogénicos impide una interpretación exacta de las concentraciones circulantes de estrógenos; se observa que tales concentraciones son inferiores a las que existen en realidad. ***La reducción de la retroalimentación negativa de los estrógenos pone en marcha mecanismos compensadores normales que modifican el patrón de secreción de gonadolibarina (GnRH) y estimulan la liberación hipofisaria de gonadotropinas, lo que, a su vez, propicia el desarrollo de los folículos ováricos. En la hipófisis, el clomifeno también podría aumentar la sensibilidad de las células gonadótropas a la estimulación de la GnRH***³⁴.



Citrato de clomifeno



Diethylstilbestrol

Diethylstilbestrol

Herramientas de imágenes

Cuando se administra a mujeres que ya ovulan, el clomifeno aumenta la frecuencia de los pulsos de GnRH³⁵, pero en las mujeres anovuladoras con poliquistosis ovárica cuya frecuencia de pulsos de GnRH ya está anormalmente elevada, el clomifeno sólo aumenta la amplitud de los pulsos³⁶. Las concentraciones séricas de FSH y LH aumentan durante el tratamiento con clomifeno, y descienden de nuevo con rapidez tras finalizar el típico ciclo de tratamiento de 5 días³⁷. Cuando los ciclos de tratamiento tienen éxito, surgen uno o más folículos que crecen hasta madurar. En paralelo, las concentraciones séricas de estrógenos aumentan progresivamente, hasta inducir un pico de LH y la ovulación. En resumen, el clomifeno actúa principalmente estimulando los mecanismos endocrinos normales que definen el eje de retroalimentación hipotálamohipófiso-ovárico. La importancia de otros efectos que pueda tener sobre factores de crecimiento insulinoideos (disminución de la concentración de IGF-I) y la globulina fijadora de hormonas sexuales (aumento de los niveles séricos) es dudosa^{38,39}.

Acciones periféricas

Además de sus deseables acciones centrales, el clomifeno puede ejercer menos efectos antiestrogénicos deseables en localizaciones periféricas del aparato reproductor, y hay quien sugiere que esto podría explicar la diferencia entre los índices de ovulación y embarazo alcanzados con el clomifeno. ***Se han descrito efectos adversos del clomifeno sobre el endocervix, el endometrio, el ovario, el óvulo y el embrión, pero no existen datos que indiquen que estos efectos tengan importantes consecuencias clínicas en la mayoría de las mujeres.***

Los datos de los estudios clínicos controlados sugieren que la calidad y la cantidad de la ***producción de moco cervical*** pueden disminuir en los ciclos con tratamiento con clomifeno. Aunque hay quien no ha observado cambios significativos en las características del moco durante el tratamiento⁴⁰, otros han detectado que el clomifeno tiene efectos adversos que dependen de la dosis^{41,42}. Los resultados confusos pueden tener varias explicaciones posibles. El efecto puede ser más evidente cuando el intervalo entre el final del tratamiento y la ovulación es corto⁴³. Con frecuencia, el efecto puede verse anulado por los mayores niveles séricos de estradiol que se producen por

el desarrollo multifolicular inducido por el clomifeno⁴⁴. También es posible que algunas pacientes sean más sensibles a este efecto⁴⁵. Independientemente, cualquier efecto adverso que el clomifeno pueda tener sobre el moco cervical es discutible (cap. 27). En los últimos años, incluso la evaluación del moco cervical ha desaparecido casi de la práctica clínica porque los estudios clínicos controlados han demostrado que las pruebas poscoitales (la prueba tradicional de factores cervicales) tienen escaso valor predictivo o ninguno^{46,47}, y porque las modernas pautas terapéuticas para la esterilidad persistente incorporan actualmente de forma sistemática la inseminación intrauterina (IIU), que evita el cuello uterino^{48,49}.

En las mujeres tratadas con clomifeno, también se ha documentado la alteración del *crecimiento endometrial*. Sin embargo, el grosor endometrial preovulatorio en los ciclos inducidos por el clomifeno sigue estando dentro de los límites de la normalidad observados en los ciclos ovulatorios espontáneos en la gran mayoría de las mujeres⁵⁰⁻⁵⁴. Se han atribuido al clomifeno otras diferencias sutiles en la morfología endometrial, pero su importancia clínica, si la tiene, es dudosa^{55,56}. Es probable que el clomifeno inhiba el crecimiento endometrial, al menos en algunas mujeres, por los mismos motivos por los que puede inhibir la producción de moco cervical, pero se aplican las mismas advertencias; el efecto no es constante, puede soslayarse por los mayores niveles de estrógenos en ciclos inducidos por el clomifeno y probablemente tenga escasa importancia clínica, salvo quizá en las mujeres con un crecimiento endometrial deficiente (grosor máximo preovulatorio menor de 5-6 mm).

El clomifeno no parece tener efecto importante alguno sobre el *ovario* o el *embrión*. Aunque puede inhibir la producción de hormonas esteroideas mediante células de la granulosa/lúteas de aves⁵⁷, ovinas⁵⁸ y humanas *in vitro*⁵⁹, las concentraciones séricas de estrógenos y progesterona en ciclos inducidos por clomifeno son típicamente superiores, no inferiores, a las de los ciclos de ovulación espontánea. Se han observado *in vitro* efectos adversos sobre la fecundación del óvulo y el desarrollo del embrión de ratonas⁶⁰, pero los estudios realizados en las mujeres indican que las concentraciones séricas de clomifeno y zuclofenolol nunca se aproximan a los niveles necesarios para inducir estos efectos, ni siquiera tras varios ciclos de tratamiento consecutivos³³.

Indicaciones clínicas

El citrato de clomifeno es el fármaco de elección tradicional para la inducción de la ovulación en mujeres estériles anovuladoras con función tiroidea normal, concentraciones normales de prolactina y producción de estrógenos endógenos normal, tal como lo determinan las observaciones clínicas (oligomenorrea, moco cervical estrogénico), una determinación del estradiol sérico (superior a 40 pg/ml, aproximadamente) o una respuesta menstrual normal a la estimulación con progestágenos (grupo II de la OMS)⁶¹. Aunque el fármaco también se usa con frecuencia de forma empírica para estimular el desarrollo multifolicular en mujeres que ovulan y con esterilidad sin causa aparente (generalmente en combinación con IIU)^{48,62-64}, el centro está aquí en la inducción de la ovulación en mujeres anovuladoras; en el capítulo 27, se comenta con detalle el uso empírico del clomifeno y otros tratamientos para la esterilidad idiopática.

Considerando su mecanismo de acción, no es sorprendente que el clomifeno sea característicamente ineficaz en las mujeres con hipogonadismo hipogonadotrópico (grupo I de la OMS). Las concentraciones bajas o normales bajas de FSH y las concentraciones séricas bajas de estrógenos indican que el eje hipotálamo-hipófiso-ovárico no funciona con normalidad en las mujeres con amenorrea hipotalámica; de lo contrario, las concentraciones de FSH estarían elevadas porque las concentraciones de estrógenos están bajas. Si las bajas concentraciones de estrógenos endógenos no pueden estimular una mayor secreción de FSH, hay pocos motivos para creer que la disminución, inducida por el clomifeno, de la retroalimentación negativa de los estrógenos sea eficaz, y rara vez lo es. Por lo general se necesitan tratamientos alternativos que estimulen directamente la hipófisis (GnRH exógena pulsátil) o el ovario (gonadotropinas exógenas).

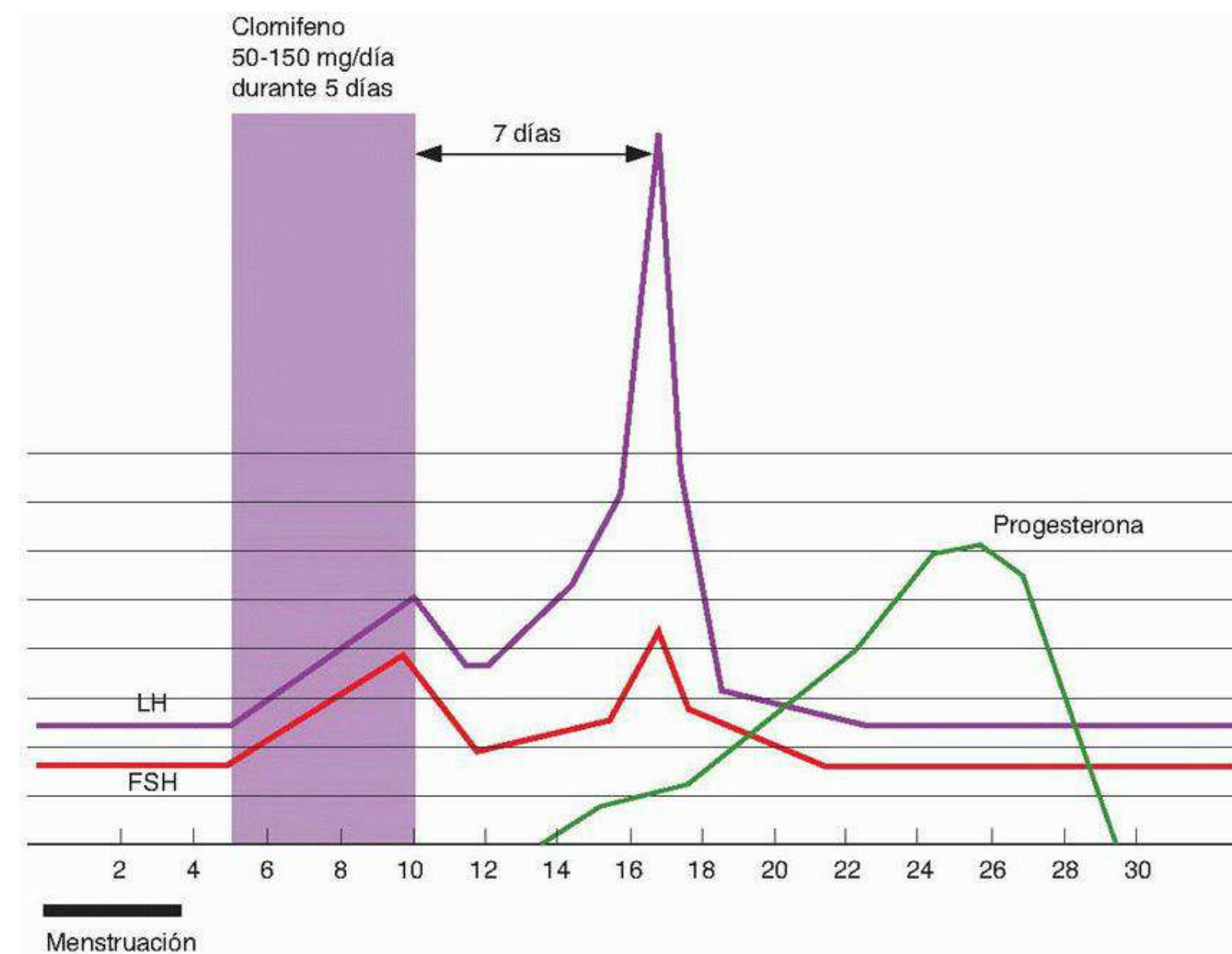
Como el cuerpo lúteo deriva del folículo ovulatorio, su capacidad funcional depende en parte de la calidad del desarrollo folicular preovulatorio. Lógicamente, cabe esperar que el desarrollo folicular inadecuado cause o predisponga a una deficiente función lútea si sigue produciéndose la ovulación. En realidad, el ejemplo más evidente de deficiencia de la función lútea, una fase lútea breve, se asocia a concentraciones anormalmente bajas de FSH en la fase folicular^{65,66}. En consecuencia, el clomifeno es una opción terapéutica lógica y eficaz⁶⁷⁻⁷⁰. De hecho, las concentraciones de progesterona suelen ser mayores en los ciclos ovulatorios inducidos por clomifeno que en los ciclos espontáneos normales, probablemente porque se optimiza el desarrollo folicular preovulatorio y también porque el tratamiento suele originar más de un cuerpo lúteo^{71,72}.

El tratamiento con citrato de clomifeno generalmente se limita a las pacientes con disfunción demostrada de la ovulación, pero también puede estar justificado tanto en mujeres que ovulan normalmente cuya esterilidad sigue sin explicarse (sobre todo cuando son jóvenes y la esterilidad es breve), como en las que no desean o no pueden recibir tratamientos más radicales. La eficacia del tratamiento con clomifeno en las mujeres con esterilidad inexplicada puede atribuirse a la optimización del desarrollo folicular o a la «superovulación» de más de un solo óvulo^{62,63}. **El tratamiento empírico con clomifeno es más eficaz cuando se combina con inseminación intrauterina**

(IIU), en un intento de aumentar la cantidad de óvulos y espermatozoides^{48,73}.

Pautas de tratamiento con clomifeno

El clomifeno se administra por vía oral, normalmente a partir del tercer a quinto día después del inicio de una menstruación espontánea o inducida con progestágenos. Los índices de ovulación y concepción y los resultados del embarazo son semejantes cuando el tratamiento se inicia entre los días 2 y 5 del ciclo⁷⁴. En las mujeres amenorreicas, el tratamiento puede iniciarse inmediatamente si se ha descartado un embarazo. La dosis de clomifeno necesaria para inducir la ovulación se relaciona con el peso corporal, pero no puede predecirse con seguridad para una paciente concreta^{75,76}. Aunque las mujeres obesas a menudo requieren dosis mayores de clomifeno, los resultados conseguidos son básicamente similares a los observados en las mujeres delgadas^{77,78}. Ningún parámetro clínico o de laboratorio ha resultado útil para predecir la dosis de clomifeno necesaria para inducir la ovulación⁷⁹.



El tratamiento suele iniciarse con un solo comprimido al día de 50 mg durante un período de 5 días y se aumenta, a razón de 50 mg, en los ciclos posteriores hasta que se logra la ovulación. **La mayoría de las mujeres que responden al clomifeno lo hacen con las dosis de 50 mg (52 %) o 100 mg (22 %)**^{80,81}. Está justificado considerar dosis menores (12,5-25 mg/día) en las mujeres muy sensibles al fármaco o que experimentan el desarrollo de grandes quistes ováricos que impiden la continuación del tratamiento⁸². Aunque no están aprobadas por la Food and Drug Administration, a veces tienen éxito dosis superiores (150-250 mg/día) cuando fracasan dosis menores (150 mg, 12 %; 200 mg 7 %; 250 mg 5 %)^{80,81}. El tratamiento con dosis de hasta 150 mg inclusive es razonable antes de considerar

alternativas terapéuticas más drásticas⁸³. El tratamiento más prolongado (7-10 días) con clomifeno puede tener éxito en algunas mujeres cuando las dosis terapéuticas habituales no lo tienen y, en ocasiones, puede ser útil cuando no se dispone de alternativas prácticas⁸⁴⁻⁸⁶.

Para evaluar la respuesta al tratamiento, pueden usarse los mismos métodos utilizados para diagnosticar la anovulación. Los registros de la TCB son sencillos y baratos, pero pueden resultar pesados con el tiempo. ***Se considera como indicio fiable de ovulación una concentración de progesterona superior a 3 ng/ml^{3,4}, aunque el momento adecuado es esencial para una interpretación fiable y correcta.*** La medición de la concentración sérica de progesterona entre los días 22 y 25 del ciclo reducirá al mínimo el riesgo de obtener muestras inmediatamente después de la ovulación (que se produce incluso hasta los días 19-20 en los ciclos que duran hasta 35 días) o antes de la menstruación, cuando pueden observarse niveles inferiores a 3 ng/ml y malinterpretarse. Son innecesarias pruebas más complejas, que suponen mayores costes y exigencias logísticas, cuando lo único que se pretende determinar es si se ha producido la ovulación, pero pueden estar justificadas una vez que se ha inducido la ovulación con éxito.

Los equipos analíticos comercializados que identifican el pico de LH a mitad del ciclo en orina pueden ayudar a determinar no sólo si se ha producido la ovulación, sino cuándo ha ocurrido, y a definir con exactitud la duración de la fase lútea⁸⁷. ***En los ciclos ovulatorios inducidos por clomifeno en mujeres anovuladoras, el pico de LH se produce característicamente 5-12 días después del final del tratamiento, con mayor frecuencia en los días 16 o 17 del ciclo cuando el clomifeno se administra en los días 5-9⁸⁸.*** La ovulación suele producirse 14-26 h después de la detección del pico, y casi siempre en 48 h⁸⁷. Sin embargo, en la práctica clínica son relativamente frecuentes tanto los resultados falsos negativos como los falsos positivos^{89,90}. Una biopsia endometrial que muestre endometrio secretor implica ovulación reciente⁹¹, pero puede que no estén justificados los costes, los riesgos y las molestias asociados cuando la biopsia se realiza sólo con esta finalidad. La ecografía transvaginal seriada puede demostrar el tamaño y el número de folículos en desarrollo, y proporcionar indicios de una presunta ovulación^{92,93}, pero es difícil de justificar cuando métodos menos complicados y menos costosos pueden aportar la información necesaria. Hay quien propone monitorizar al menos el primer ciclo de tratamiento para identificar a las que responden en exceso⁹⁴. En un estudio que comparó la fecundidad del ciclo en ciclos inducidos con clomifeno supervisados con TCB, excreción urinaria de LH o ecografía transvaginal seriada, ninguno de los tres métodos fue claramente superior a los otros⁹⁵.

Tradicionalmente, cuando la concentración sérica de progesterona muestra una anovulación persistente, se prescribe un progestágeno (p. ej., acetato de medroxiprogesterona, 5-10 mg/día durante 5-7 días) para inducir la menstruación antes de que se inicie el siguiente ciclo con una dosis mayor. Aunque es eficaz, la secuencia requiere tiempo y pueden pasar varios meses antes de que se demuestre que una paciente no responde al clomifeno. Una alternativa es un protocolo «escalonado» que puede acortar el tiempo necesario para alcanzar la ovulación y para identificar a las mujeres que necesitan un tratamiento diferente. La pauta consiste en tratamiento con clomifeno (50 mg) los días 5-9 del ciclo tras una menstruación espontánea o inducida, una ecografía entre los días 11 y 14, tratamiento inmediato con el siguiente nivel de dosis mayor (100 mg) si no ha aparecido un folículo dominante (> 15 mm), otra ecografía 1 semana después y, si sigue sin observarse folículo dominante alguno, tratamiento inmediato con el nivel de dosis máximo (150 mg) y nueva ecografía 1 semana después⁹⁶. En una serie de casos con 31 mujeres estériles anovuladoras con poliquistosis ovárica tratadas con una pauta escalonada, el tiempo de ovulación fue de 23-35 días, la capacidad de fecundación del ciclo fue del 13 % y los costes estimados sólo aumentaron ligeramente⁹⁶.

Antiguamente, se recomendaban exploraciones ginecológicas mensuales para descartar cualquier hipertrofia ovárica residual importante antes de iniciar cada nuevo ciclo de tratamiento con clomifeno. Continúa siendo prudente posponer un nuevo tratamiento cuando los síntomas motivan el descubrimiento de un quiste grande o de unos ovarios muy hipertrofiados, pero los estudios clínicos y la experiencia indican que son innecesarias evaluaciones basales sistemáticas con exploración física o ecografía⁸⁸. No obstante, debe mantenerse un contacto regular para revisar el progreso del tratamiento y garantizar que se realiza sin demoras cualquier nueva evaluación que pueda estar indicada.

Resultados del tratamiento con clomifeno

El clomifeno inducirá con éxito la ovulación en un 70-80 % de las mujeres seleccionadas adecuadamente^{97,98}. Las probabilidades de respuesta disminuyen según aumenta la edad, el IMC y el grado de hiperandrogenismo asociado en mujeres anovuladoras. Es interesante señalar que las mujeres amenorreicas tienen más probabilidades de concebir que las que presentan oligomenorrea⁹⁷, quizá porque es probable también que las mujeres estériles con menstruación ovulen, aunque con poca frecuencia, y pueden tener con más frecuencia otros factores de esterilidad coexistentes.

En las mujeres estériles anovuladoras que responden al tratamiento con clomifeno, la probabilidad global de concepción en cada ciclo es del 15 % aproximadamente. En las mujeres sin otros factores de esterilidad, dicha probabilidad puede llegar al 22 %, una cifra semejante a la observada en parejas fecundas sanas después de la interrupción de la anticoncepción de barrera y en aquellas con

esterilidad por factores de esterilidad masculinos que reciben inseminaciones terapéuticas de donante⁹⁷. ***Pueden esperarse tasas de embarazo acumuladas del 70-75% durante 6-9 ciclos de tratamiento***^{99,100}. Por lo tanto, la probabilidad de concepción de cada ciclo desciende considerablemente. ***Cuando no se consigue la gestación en 3-6 ciclos ovulatorios inducidos por clomifeno, hay que ampliar la investigación de la esterilidad para excluir específicamente otros factores de esterilidad aún no evaluados o modificar la estrategia terapéutica global si ha concluido ya la evaluación. El tratamiento prolongado con clomifeno no es adecuado, sobre todo en las mujeres de más de 35 años.***

Efectos secundarios del clomifeno

En general, el tratamiento con clomifeno se tolera bien. Los efectos adversos leves son relativamente frecuentes, pero casi nunca persisten o son lo suficientemente intensos para requerir la suspensión del tratamiento.

Se producen sofocos transitorios, generalmente limitados al breve período de tratamiento, en un 10-20 % de las mujeres tratadas⁸³. Si se considera que el clomifeno induce una percepción errónea central de que las concentraciones de estrógenos endógenos están bajas, los síntomas vasomotores no son difíciles de comprender. También son relativamente habituales los cambios del estado de ánimo. Otros efectos secundarios leves y menos frecuentes consisten en cefalea, mastalgia, presión o dolor en la pelvis y náuseas. Los trastornos visuales (visión borrosa o doble, escotomas, sensibilidad a la luz) son infrecuentes (prevalencia inferior al 1-2 %) y reversibles, pero suscitan preocupación cuando producen palinopsia (sensación persistente de imágenes) y fotofobia (sensibilidad a la luz)¹⁰¹; cuando aparecen estos síntomas, parece prudente suspender el tratamiento y considerar métodos alternativos para inducir la ovulación.

Riesgos

El tratamiento con clomifeno conlleva riesgos, pero casi nunca surgen complicaciones graves. Es inevitable que surjan cuestiones relativas a los riesgos de embarazo múltiple, anomalías congénitas y otras posibles consecuencias adversas relacionadas con el tratamiento con clomifeno.

El principal riesgo asociado al tratamiento con clomifeno es un mayor riesgo de ***embarazo múltiple***. El aumento de la secreción de FSH inducido por el clomifeno es sólo pasajero, y los mecanismos de selección normales siguen funcionando para producir únicamente un folículo maduro en la mayor parte de los ciclos de tratamiento en las mujeres anovuladoras. ***No obstante, el desarrollo multifolicular es relativamente frecuente, y el riesgo global de embarazo múltiple aumenta aproximadamente al 7-10 %***¹⁰²⁻¹⁰⁴. Casi todos los embarazos múltiples originados en ciclos inducidos por clomifeno son gemelares; el riesgo de trillizos es de 0,3-0,5 %, el de cuatrillizos, 0,3 % y el de quintillizos, 0,1 %²⁸. ***El mayor riesgo de gestación de varios fetos es otro motivo para tratar con la mínima dosis eficaz de clomifeno; dosis mayores no mejoran los resultados y sólo aumentan el riesgo de estimulación ovárica y embarazo múltiple, con todas sus complicaciones prenatales y neonatales asociadas.***

No hay pruebas de que el tratamiento con clomifeno aumente el riesgo global de defectos congénitos o de cualquier anomalía en particular¹⁰⁵. En varias series extensas se ha examinado la cuestión y se ha llegado a la misma conclusión¹⁰²⁻¹⁰⁵. En una serie de 1 034 embarazos resultado del tratamiento con clomifeno, el 14,2 % terminó en aborto espontáneo, el 0,5 % en embarazo ectópico, el 0,1 % en gestación molar y el 1,6 % en mortinato, y se detectaron malformaciones en 21 de 935 (2,3 %) recién nacidos vivos¹⁰⁵. Los datos iniciales de que el riesgo de defectos del tubo neural podía ser mayor en los embarazos producidos después del tratamiento con clomifeno no se han confirmado en investigaciones posteriores^{106,107}. En un pequeño estudio de resultados del embarazo en mujeres que tomaron clomifeno de forma inadvertida durante el primer trimestre de la gestación, tampoco se observaron signos de teratogenia¹⁰⁸. Tampoco hay indicios de que el tratamiento con clomifeno aumente el riesgo de ***retraso del desarrollo o discapacidad para el aprendizaje*** en los niños concebidos durante el tratamiento con clomifeno¹⁰⁹.

Los estudios iniciales indicaron que podía estar aumentada la incidencia de ***abortos*** espontáneos en los embarazos resultantes del tratamiento con clomifeno, pero en algunos estudios se han registrado tasas de aborto equivalentes a las observadas en embarazos espontáneos^{80,110}.

Resulta difícil determinar con seguridad la incidencia de ***síndrome de hiperestimulación ovárica*** en los ciclos inducidos por clomifeno, porque las definiciones del síndrome varían considerablemente entre los estudios. En general, los síntomas leves de hiperestimulación ovárica (molestias abdominales pasajeras, y náuseas, vómitos, diarreas y distensión abdominal de carácter leve) no son infrecuentes, pero tan sólo requieren un tratamiento expectante. Cuando la inducción de la ovulación se efectúa de la manera progresiva recomendada para establecer la dosis eficaz mínima, el riesgo de intensa hiperestimulación ovárica (hipertrofia masiva de los ovarios, aumento de peso progresivo, dolor abdominal intenso, náuseas y vómitos resistentes al tratamiento, ascitis pronunciada, oliguria) es de escasa magnitud.

La incidencia de **cáncer de ovario** disminuye entre las mujeres que han tenido hijos y en las que usan anticonceptivos orales durante períodos prolongados, lo que sugiere que la «ovulación incesante» (rotura y reparación epitelial repetidas) predispone a la aparición de cáncer de ovario y que el tratamiento con fármacos que inducen la ovulación podría aumentar el riesgo¹¹¹. Los resultados de estudios de casos y controles realizados en la década de 1990 dieron lugar a una considerable preocupación^{112,113}, aunque sus conclusiones fueron criticadas debido a importantes fallos metodológicos. Un estudio comparó mujeres tratadas estériles con mujeres fecundas en lugar de con mujeres fecundas no tratadas, aunque se sabe que la esterilidad y la nuliparidad son factores de riesgo del cáncer de ovario¹¹². Otro estudio incluyó neoplasias malignas de todo tipo y tumores de escaso potencial maligno a pesar de su fisiopatología diferente¹¹³. Desde entonces, numerosos estudios han confirmado que la incidencia de cáncer de ovario está aumentada en las mujeres estériles, pero no han podido hallar datos importantes de que los fármacos que inducen la ovulación aumenten el riesgo¹¹⁴⁻¹²¹. Los resultados de los estudios del riesgo de **cáncer de mama** han sido confusos, ya que algunos no muestran asociación alguna con los fármacos que inducen la ovulación y otros sugieren posibles aumentos del riesgo en determinados grupos¹²⁰. ***No se ha establecido una relación causal entre los fármacos que inducen la ovulación y el cáncer de ovario o mama, pero el tratamiento prolongado con clomifeno debe evitarse, principalmente porque sus esperanzas de éxito son escasas.***

Tratamientos complementarios y de combinación

El fracaso del clomifeno describe la ausencia de ovulación en respuesta al tratamiento con este fármaco, no el hecho de no conseguir un embarazo a pesar de una ovulación inducida con éxito con clomifeno. Esto último es una clara indicación de una evaluación más meticulosa para identificar otros posibles factores de esterilidad coexistentes que no se hayan excluido. Cuando se ha procedido así, la esterilidad persistente se considera y se trata con más propiedad como una esterilidad idiopática o sin causa aparente (cap. 27).

Aunque la mayoría de las mujeres seleccionadas adecuadamente consiguen ovular en respuesta al tratamiento con clomifeno, muchas no lo hacen. La estimulación ovárica directa con gonadotropinas exógenas, que se expone con detalle más adelante, es una alternativa evidente, pero no es ni mucho menos la única opción que merece considerarse. Muchas mujeres estériles anovuladoras resistentes al clomifeno responden a tratamientos alternativos o en combinación. Las opciones consisten en tratamiento complementario con glucocorticoides, gonadotropina coriónica humana (GCh) exógena o metformina, y tratamiento inhibidor preliminar (anticonceptivos orales). ***Es útil conocer estas estrategias menos habituales de inducción de la ovulación porque muchas parejas se muestran comprensiblemente reacias a recibir el tratamiento con gonadotropinas o no pueden permitirselo cuando se les informa exhaustivamente de los costes, las exigencias logísticas y los riesgos asociados.***

El hecho de no responder a uno o más de estos tratamientos menos utilizados no es un requisito previo para la administración de gonadotropinas exógenas. Se trata simplemente de alternativas útiles que entrañan menos costes y riesgos. Sin embargo, en las parejas que no desean o no pueden recibir tratamiento con gonadotropinas, representan las únicas opciones cuando fracasa el tratamiento con clomifeno. La elección entre estos tratamientos no es enteramente arbitraria, pero se deben considerar elementos específicos de los antecedentes de la paciente, los resultados del estudio analítico y las observaciones en ciclos previos de tratamiento sin éxito con clomifeno.

Clomifeno y glucocorticoides

Numerosos estudios han examinado la eficacia del tratamiento complementario con glucocorticoides en mujeres anovuladoras resistentes al clomifeno, y todos han demostrado que el tratamiento combinado con clomifeno y un glucocorticoide puede inducir con éxito la ovulación en muchas pacientes que no responden a la monoterapia con clomifeno^{86,122-126}. Se han descrito pautas de tratamiento continuas y más limitadas a la fase folicular (días 5-14 del ciclo), con prednisona (5 mg/día) o dexametasona (0,5-2 mg/día). Algunos estudios han indicado que el tratamiento combinado con clomifeno y glucocorticoides es más eficaz en las mujeres con elevación de las concentraciones séricas de sulfato de deshidroepiandrosterona (DHEAS)^{122,123}, mientras que otros han revelado que también puede resultar eficaz en las mujeres con DHEAS normal^{124,126} y en poblaciones no seleccionadas de mujeres resistentes a clomifeno^{86,125}.

En el estudio clínico aleatorizado más extenso, en el que participaron más de 200 mujeres estériles anovuladoras resistentes al clomifeno, ovuló más del 80 % de las que recibieron tratamiento combinado con clomifeno (200 mg/día en los días 5-9 del ciclo) y dexametasona (2 mg/día en los días 5-14 del ciclo), en comparación con el 20 % de las pacientes de referencia, tratadas con clomifeno y placebo; el índice acumulado de embarazos en las mujeres que recibieron dexametasona (40 %) fue 10 veces mayor que en las que recibieron placebo (4 %) ¹²⁶. El mecanismo de acción de los glucocorticoides sigue sin estar claro, pero parece consistir en algo más que en una simple supresión de los andrógenos. Otras posibilidades son efectos directos en el ovocito en desarrollo y efectos indirectos en factores de crecimiento y citocinas intrafolículos que pueden actuar de manera sinérgica con la FSH¹²⁷. Al margen de ello, el tratamiento complementario con glucocorticoides está justificado durante 3-6 ciclos cuando tiene éxito, pero debe suspenderse con rapidez cuando es ineficaz. No se ha demostrado que el tratamiento con glucocorticoides produzca efectos secundarios o riesgos importantes cuando se

emplea en las dosis y las duraciones indicadas.

Clomifeno y GCh

Aunque son pocos los datos que demuestran su utilidad (si es que hay alguno), la GCh exógena se ha utilizado habitualmente como sustituto del pico de LH para desencadenar la ovulación en ciclos inducidos con clomifeno, sobre todo cuando también se practica IIU, al igual que en parejas con esterilidad inexplicada y en las que presentan un factor masculino coexistente. El tratamiento complementario con GCh puede ser útil, pero tiene indicaciones limitadas, claros inconvenientes y posibles consecuencias.

En las mujeres anovuladoras que no ovulan tras la monoterapia con clomifeno, el tratamiento complementario con GCh se basa en la premisa de que el clomifeno puede ser eficaz para estimular la formación de un folículo preovulatorio, pero que no consigue provocar un pico de LH endógena e inducir la ovulación. Fisiológicamente, y en la práctica, esta situación es muy improbable. Además, se necesitan ecografías transvaginales seriadas para demostrar el fenómeno y asegurarse de que el estímulo ovulatorio se libera en el momento oportuno. Si se administra a ciegas y de forma prematura, antes de que el folículo dominante madure lo suficiente para responder, es más probable que la GCh induzca atresia que ovulación.

La cuestión de en qué momento debe administrarse la GCh plantea un dilema. Aunque la GCh suele administrarse cuando el folículo alcanza 18-20 mm¹²⁸, algunos estudios clínicos han indicado que el diámetro folicular preovulatorio máximo en ciclos ovulatorios inducidos con éxito con clomifeno varía entre 18 mm y 30 mm (media de 25 mm)^{88,129}. Si se considera que el folículo preovulatorio crece aproximadamente 2 mm al día conforme se aproxima a la madurez^{92,93}, el intervalo correspondiente puede durar hasta 6 días. Normalmente, el folículo preovulatorio desencadena su propio estímulo ovulatorio en el momento de la madurez máxima al generar y mantener las concentraciones de estrógenos necesarias para inducir el pico de LH. Por consiguiente, el momento del pico espontáneo de LH es siempre óptimo, pero el del tratamiento con GCh no puede ser nada más que una suposición informada.

Cuando se requiere un tratamiento combinado con clomifeno e IIU, lo mejor es efectuar la inseminación el día posterior a la detección del pico espontáneo de LH, empleando uno de los productos comercializados de uso habitual diseñados para este fin, porque la ovulación generalmente se produce 14-26 h después de la detección del pico urinario de LH^{87,130}. Sin embargo, el límite inferior de detección de la LH suele estar entre 20 UI/l y 40 UI/l, y muchas mujeres que ovulan muestran picos de LH inferiores a 40 UI/l o picos breves que pueden ser pasados por alto⁸⁹; por tanto, los falsos negativos no son infrecuentes y constituyen un motivo de frustración. ***La GCh exógena puede ser útil en las escasas mujeres que necesitan IIU pero cuyo pico de LH no se detecta reiteradamente a pesar de otros indicios objetivos de inducción satisfactoria de la ovulación.*** En tales circunstancias, lo mejor es posponer la GCh hasta que el diámetro medio del folículo preovulatorio sea igual o superior a 20 mm aproximadamente. La ovulación se produce 34-46 h después de la inyección de GCh¹³¹, por lo que la IIU se suele llevar a cabo aproximadamente 36 h más tarde.

Cuando se puede detectar el pico de LH, el tratamiento complementario con GCh carece de utilidad y sólo añade gastos e incomodidad innecesarios. Numerosos estudios han comparado los resultados en ciclos inducidos por clomifeno cuando la IIU se efectuó después de un pico de LH endógena o una inyección exógena de GCh; los resultados no son mejores cuando se utiliza GCh, sino peores en algunos casos^{64,89,130,132-134}. La idea de que si incluso no se necesita GCh para desencadenar la ovulación puede seguir sirviendo para garantizar o mejorar la calidad de la función lútea tampoco está respaldada por los datos existentes.

En ciclos ovulatorios espontáneos, el tratamiento con GCh superpuesto al pico de LH endógena no tuvo efecto en la duración de la fase lútea ni en las concentraciones séricas de estrógenos o progesterona¹³⁵; ocurre lo mismo en los ciclos ovulatorios inducidos por clomifeno¹³³. En resumen, lo mejor es limitar el tratamiento complementario con GCh a las pocas mujeres que requieren IIU y ovulan pero no pueden detectar con fiabilidad un pico de LH a mitad del ciclo.

Clomifeno y metformina

La resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia constituyen características habituales de la poliquistosis ovárica y una causa contribuyente importante del hiperandrogenismo y la anovulación crónica que distinguen al trastorno. También es típico que las mujeres estériles anovuladoras con poliquistosis ovárica e hiperinsulinemia sean más resistentes al tratamiento con clomifeno.

El reconocimiento de la importancia fisiopatológica de la resistencia a la insulina en la poliquistosis ovárica estimuló un gran interés en el uso de sensibilizantes de la insulina para el tratamiento de este trastorno. La metformina es una biguanida sensibilizante a la insulina oral que actúa fundamentalmente reduciendo la gluconeogénesis hepática, aunque también disminuye la absorción intestinal de la glucosa y aumenta la captación y la utilización periféricas de ésta. Los efectos de la metformina sobre los niveles de insulina y la sensibilidad a ésta, las concentraciones de los andrógenos, y otras determinaciones metabólicas y clínicas se consideran en otros apartados de esta obra (cap. 12); aquí se incide en su uso complementario como inductor de la ovulación.

El tratamiento con metformina en solitario o con otros sensibilizantes de la insulina (tiazolidindionas, D-qui-ro-inositol) puede aumentar los índices de ovulación en algunas mujeres con poliquistosis ovárica¹³⁶⁻¹³⁸, pero no hay un método práctico para precedir quién responderá. La glucemia en ayunas y los índices glucosa-insulina no predicen la respuesta a la metformina¹³⁹, y en general, la metformina parece más eficaz en las pacientes que también responden al clomifeno^{138,140}. En un metaanálisis de estudios sobre el uso de la metformina como inductor de la ovulación en mujeres con poliquistosis ovárica, se llegó a la conclusión de que su eficacia se comparaba favorablemente con la del clomifeno¹³⁹, pero en posteriores estudios aleatorizados que compararon ambos fármacos, en solitario y en combinación, se observó que el clomifeno es superior a la metformina, y que el tratamiento combinado no es mejor que el tratamiento únicamente con clomifeno¹⁴¹⁻¹⁴³. En el mayor estudio clínico único, el índice de nacimientos vivos logrado con el tratamiento con clomifeno fue significativamente superior que el de la metformina (22,5 % frente al 7,2 %) y los resultados del tratamiento combinado no fueron significativamente diferentes (26,8 %)¹⁴². El tratamiento con metformina no disminuyó la dosis de clomifeno necesaria para inducir la ovulación¹⁴⁴.

En algunos estudios pequeños con mujeres anovuladoras con poliquistosis ovárica y sin respuesta al clomifeno, el tratamiento combinado ha aumentado los índices de ovulación y embarazo sobre los alcanzados sólo con clomifeno¹⁴⁵⁻¹⁴⁸. En un metaanálisis del año 2008 que incluyó 17 estudios aleatorizados, se llegó a la conclusión de que el tratamiento combinado con clomifeno y metformina logra índices superiores de ovulación y embarazo que el tratamiento sólo con clomifeno¹³⁸. Aunque no hay datos convincentes de que el tratamiento combinado pueda aumentar el índice de recién nacidos vivos por encima de los alcanzados sólo con el clomifeno¹⁴⁹, el intento parece justificado en las mujeres que tienen pocas alternativas aparte de la perforación ovárica o el tratamiento con gonadotropinas exógenas. Algunos datos indican que el tratamiento combinado con metformina y rosiglitazona¹⁵⁰, o con clomifeno y rosiglitazona¹⁵¹, no es más eficaz que la metformina en solitario. Combinados con la alerta de seguridad de la Food and Drug Administration estadounidense sobre un posible aumento del riesgo de episodios de isquemia cardiovascular en pacientes tratadas con tiazolidindionas¹⁵², estos datos van en contra de su uso complementario para inducir la ovulación. ***En resumen, el tratamiento combinado con metformina y clomifeno merece ser tenido en cuenta en las mujeres que no responden al clomifeno antes de la perforación ovárica o el tratamiento con gonadotropinas.***

El tratamiento con metformina suele causar efectos secundarios digestivos, como náuseas, vómitos, espasmos abdominales y diarrea, que pueden ser suficientemente intensos para limitar la dosis administrada o exigir la suspensión del tratamiento^{139,153-156}. Como los efectos adversos tienden a depender de la dosis y a disminuir con el tiempo, habitualmente lo mejor es empezar con una dosis diaria baja (500 mg) y aumentarla gradualmente con intervalos semanales hasta una dosis de 1 500 mg a 2 000 mg, según la tolerancia. La acidosis láctica puede ser una complicación infrecuente del tratamiento con metformina, aunque revisiones sistemáticas recientes han puesto en duda la existencia de una verdadera relación causal^{157,158}. Las mujeres con máximo riesgo son las que presentan trastornos hipoxémicos crónicos relacionados con enfermedades cardiovasculares, renales, hepáticas y pulmonares y edad avanzada.

Aunque no hay indicios de que el tratamiento con metformina durante el embarazo se asocie a un mayor riesgo de importantes malformaciones fetales¹⁵⁹, no se ha establecido todavía su seguridad durante el embarazo. A pesar de que hay quien ha aconsejado el tratamiento con metformina para reducir el mayor riesgo de aborto en las mujeres con poliquistosis ovárica, que podría estar relacionado con un trastorno metabólico subyacente¹⁶⁰⁻¹⁶², no se han observado diferencias en los índices de aborto de las mujeres tratadas o no con metformina en grandes estudios aleatorizados¹⁴¹⁻¹⁴³. También se ha aconsejado el tratamiento con este fármaco durante la gestación para reducir el riesgo de que aparezca diabetes gravídica y otras complicaciones del embarazo en las mujeres con poliquistosis ovárica¹⁶³. En las mujeres diabéticas, el tratamiento con metformina durante el embarazo se ha asociado a una mayor prevalencia de preeclampsia y a una mayor mortalidad perinatal en algunos estudios¹⁶⁴, pero no en otros¹⁶⁵. Actualmente, no se recomienda el tratamiento sistemático con metformina durante el embarazo en las mujeres con poliquistosis ovárica¹⁴⁰.

Tratamiento inhibitor preliminar

Si se considera que la anovulación refleja una disfunción del eje hipotálamo-hipófiso-ovárico, es razonable pensar que un período de tratamiento inhibitor preliminar podría facilitar el restablecimiento de la armonía y la función ovulatoria, al menos temporalmente. La idea concuerda con observaciones clínicas de algunos ciclos menstruales normales inmediatamente después de suspender los anticonceptivos orales en algunas mujeres que previamente habían tenido patrones menstruales anómalos. Datos limitados sugieren que un período de 2 meses con anticoncepción oral continua inhibe con eficacia las concentraciones séricas de LH y andrógenos, y que pueden conseguirse índices de ovulación de hasta el 70 % e índices acumulados de embarazo superiores al 50 % con un tratamiento con clomifeno inmediatamente después en mujeres anovuladoras que antes eran resistentes a este fármaco^{166,167}.

Se puede emplear para el mismo propósito un agonista de la GnRH de acción prolongada, solo o en combinación con un anticonceptivo

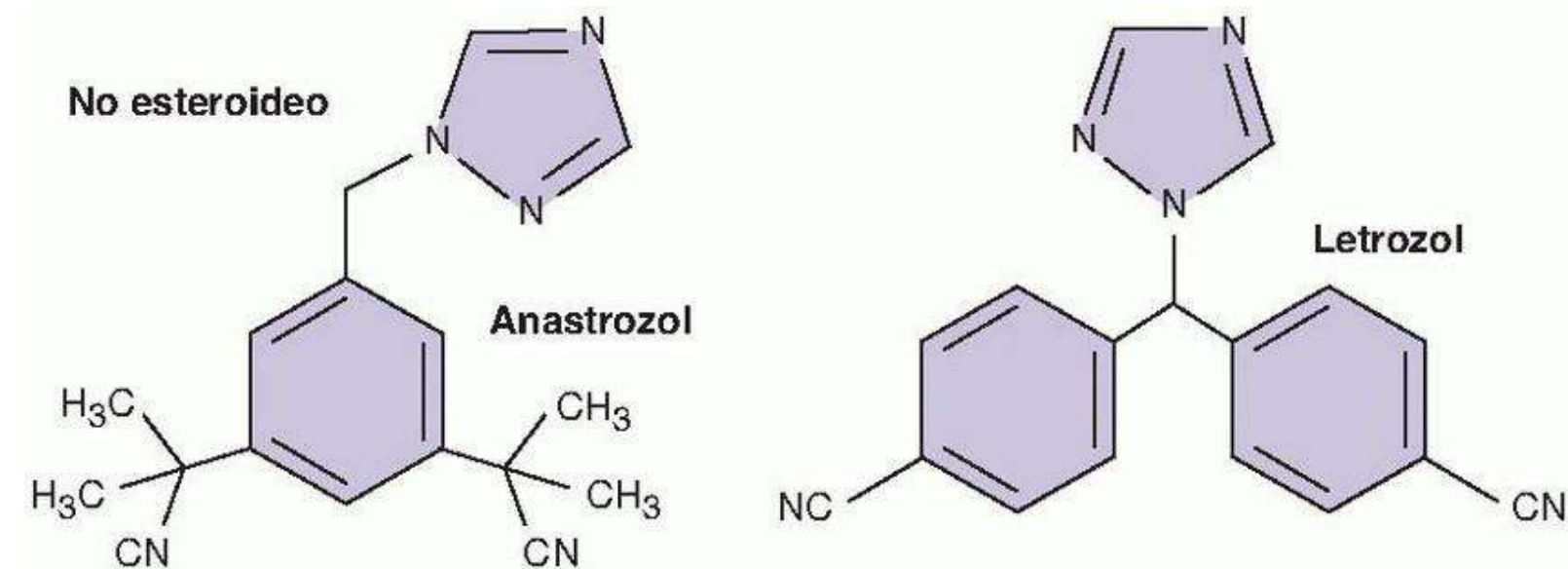
oral. El tratamiento inhibitor combinado con un agonista de la GnRH y anticonceptivos orales mixtos (3-6 meses) consigue una reducción más acentuada y más duradera de las concentraciones séricas de LH y andrógenos que el tratamiento con anticonceptivos orales solos, y también evita los síntomas por lo demás inevitables de la carencia de estrógenos que surgen cuando se utiliza un agonista de la GnRH en monoterapia. A menudo se logra la recuperación espontánea de los ciclos ovulatorios¹⁶⁸⁻¹⁷⁰, lo que en potencia elimina la necesidad de tratamiento con clomifeno.

Volver al principio

Inhibidores de la aromatasa

Los inhibidores de la aromatasa se usan principalmente en el tratamiento del cáncer de mama posmenopáusico, pero están surgiendo rápidamente como una nueva clase de inductores de la ovulación. El uso para este fin ha sido polémico, principalmente porque no están aprobados para ello y porque los primeros datos preliminares sugerían que podrían tener una importante toxicidad fetal, que hizo que el fabricante advirtiera contra el uso del letrozol en las mujeres premenopáusicas. Aunque en dos estudios posteriores no se han encontrado pruebas que indiquen que los defectos congénitos son más frecuentes en los niños concebidos tras el tratamiento con inhibidores de la aromatasa que en los concebidos de forma natural o tras tratamiento con citrato de clomifeno^{171,172}, la preocupación persiste debido al riesgo de exposición inadvertida al principio del embarazo y a las pruebas de posible teratogenia en estudios con animales¹⁷³.

El anastrozol y el letrozol son derivados triazoles (antimicóticos) que actúan como inhibidores no esteroideos, potentes y competitivos de la aromatasa^{174,175}, la enzima que cataliza el paso limitante de velocidad de la producción de estrógenos. Bloquean la producción de estrógenos tanto en la periferia como en el encéfalo, causando un aumento compensador de la secreción de gonadotropinas hipofisarias que estimula el desarrollo de folículos ováricos¹⁷⁶⁻¹⁷⁸. A este respecto, el mecanismo de acción es similar, aunque algo diferente, al del clomifeno. Aunque ambos estimulan un aumento de la secreción de gonadotropinas disminuyendo los efectos de retroacción negativos de los estrógenos durante el tratamiento, el clomifeno lo hace a través de la depleción de receptores estrogénicos centrales, mientras que los inhibidores de la aromatasa disminuyen la producción de estrógenos directamente.



Herramientas de imágenes

Al menos en teoría, las diferentes acciones de los inhibidores de la aromatasa y el clomifeno pueden tener importancia funcional y clínica. Tras finalizar el tratamiento con un inhibidor de la aromatasa, la producción de estrógenos en los folículos en crecimiento aumenta rápidamente y las concentraciones séricas crecientes ejercen una retroacción negativa sobre la secreción de gonadotropinas, con lo que se restablece el mecanismo que normalmente sirve para seleccionar y promover el desarrollo de un solo folículo dominante. Una vez que finaliza el tratamiento con clomifeno, los niveles crecientes de estrógenos no pueden ejercer inmediatamente una retroacción negativa debido a la depleción de receptores estrogénicos centrales, que causa un aumento más sostenido de los niveles de gonadotropinas que es más probable que apoye el desarrollo multifolicular. La acumulación transitoria de sustrato androgénico durante el tratamiento con inhibidores de la aromatasa también puede aumentar la expresión de receptores de FSH^{179,180} y la producción del factor de crecimiento insulinoide I (IGF-I)¹⁸¹⁻¹⁸³, amplificando las acciones de la FSH. Además, como los inhibidores de la aromatasa no interfieren con las

acciones de los estrógenos en la periferia, pueden tener menos probabilidades que el clomifeno en inhibir la producción de moco cervical y la proliferación endometrial estimuladas por los estrógenos.

Pautas terapéuticas con inhibidores de la aromatasas

En casi todos los estudios realizados hasta la fecha, el letrozol (2,5-7,5 mg/día) y el anastrozol (1 mg/día) se han administrado durante un intervalo de 5 días de un modo muy similar al del tratamiento con clomifeno (p. ej., días 3-7 del ciclo). En un estudio clínico que comparó los resultados logrados con 5 o 10 días de tratamiento con letrozol (2,5 mg/día, empezando el día 1 del ciclo) en mujeres que no responden al clomifeno (100 mg/día), se observó un número significativamente mayor de folículos preovulatorios (3 frente a 1,8) y mayores índices de gestación (17,4 % frente al 12,4 %) en mujeres que reciben la pauta terapéutica más prolongada¹⁸⁴. También se ha descrito una pauta de una sola dosis de letrozol (20 mg el día 3 del ciclo), con datos preliminares que sugieren que puede lograr resultados similares a los observados con un protocolo de menores dosis múltiples¹⁸⁵.

No se ha establecido claramente la dosis óptima de letrozol y anastrozol. En la mayoría de los estudios clínicos con mujeres anovuladoras, se han administrado 2,5 mg de letrozol o 1 mg de anastrozol. En un estudio que comparó resultados obtenidos con una dosis de 2,5 mg o 5 mg de letrozol en mujeres que ovulaban con esterilidad idiopática, la dosis de 5 mg proporcionó cantidades significativamente mayores de folículos y un mayor índice de embarazos (26,3 % frente al 5,9 %)¹⁸⁶. En otro estudio que comparó evoluciones en mujeres con esterilidad idiopática asignadas para recibir tratamientos con letrozol (7,5 mg/día) o clomifeno (100 mg/día) seguido de inseminación intrauterina, ambos tratamientos proporcionaron cantidades similares de folículos preovulatorios (2,1 frente a 1,7) e índices de embarazo (11,5 % frente al 8,9 %); los resultados también sugirieron que estas mayores dosis de letrozol pueden producir una inhibición superior y más prolongada de la producción de estrógenos que podría limitar la proliferación endometrial¹⁸⁷.

En conjunto, los datos disponibles sugieren que la dosis óptima de letrozol probablemente oscila entre 2,5 mg y 5 mg diarios; no se han evaluado todavía resultados obtenidos con dosis de anastrozol superiores a 1 mg/día.

Resultados del tratamiento con inhibidores de la aromatasas

Los datos sobre la eficacia de los inhibidores de la aromatasas en la inducción de la ovulación se acumulan con rapidez. Los primeros estudios sobre el uso de estos fármacos se centraron en las mujeres anovuladoras consideradas resistentes al clomifeno, porque no ovulaban o mostraban una proliferación endometrial deficiente durante el tratamiento. Estudios más recientes han tratado de comparar la eficacia de los inhibidores de la aromatasas con la del clomifeno en poblaciones no seleccionadas de mujeres estériles anovuladoras.

En una prueba inicial de estudio clínico con mujeres anovuladoras que no respondían al clomifeno, 9/12 pacientes (75 %) ovularon tras el tratamiento con letrozol (2,5 mg/día) y GCh (folículo > 20 mm), 3 concibieron (llegándose a 2 nacimientos) y en todas se observó una proliferación endometrial normal¹⁸⁸. En un estudio clínico posterior con mujeres anovuladoras resistentes al clomifeno (150 mg/día) con poliquistosis ovárica, 22/44 pacientes (50 %) ovularon tras el tratamiento con letrozol (2,5 mg/día) y GCh (folículo > 18 mm) y 6 concibieron; la respuesta no se relacionó con la edad, el IMC o el patrón menstrual (amenorrea frente a oligomenorrea) y el grosor endometrial medio fue de 10,2 mm¹⁸⁹. En un tercer estudio con 64 mujeres con ovulación resistente al clomifeno (100 mg/día), se distribuyó aleatoriamente a las pacientes para recibir tratamiento con letrozol (7,5 mg/día) o clomifeno (150 mg/día), seguido de GCh (folículo > 18 mm); las mujeres tratadas con letrozol presentaron mayores índices de ovulación 62,5 % frente al 37,5 %) y embarazo (40,1 % frente al 18,8 %), pero las diferencias no fueron significativas¹⁹⁰.

En dos estudios aleatorizados se ha comparado la eficacia del letrozol (2,5 mg/día) y el anastrozol (1 mg/día) para la inducción de la ovulación en mujeres anovuladoras con poliquistosis renal que no responden al clomifeno que también reciben GCh (folículo > 18 mm). En uno, participaron 40 pacientes resistentes al clomifeno (200 mg/día, o grosor endometrial < 5 mm) y se observó un grosor endometrial (8,2 mm frente a 6,5 mm), índices de ovulación (84 % frente al 60 %) e índices de gestación (19 % frente al 10 %) significativamente mayores en las mujeres tratadas con letrozol¹⁹¹. En el estudio de mayor tamaño, con 220 pacientes sin respuesta al clomifeno (100 mg/día, o grosor endometrial < 5 mm), los índices de ovulación (62 % frente al 63 %), los índices de embarazo (12 % frente al 15 %) y el grosor endometrial (9,1 mm frente a 10,2 mm) fueron similares en ambos grupos¹⁹². **En conjunto, estas observaciones sugieren firmemente que los inhibidores de la aromatasas pueden ser eficaces en las mujeres anovuladoras que no ovulan en respuesta al tratamiento con clomifeno.** Los inhibidores de la aromatasas también pueden considerarse para las mujeres que responden al clomifeno, pero que muestran una proliferación endometrial manifiestamente deficiente. **Prácticamente todos los estudios han incluido el control con ecografía y tratamiento complementario con GCh, por lo que sigue sin estar claro si estas adiciones a la pauta terapéutica son necesarias para lograr el éxito. Si no es así, la complejidad, riesgos y costes terapéuticos significativamente menores, en comparación con la alternativa del tratamiento con gonadotropinas, facilita la justificación de una prueba terapéutica con un inhibidor de la aromatasas en las mujeres anovuladoras que no responden al clomifeno.**

Los resultados alcanzados con los inhibidores de la aromatasas en mujeres ovuladoras resistentes al clomifeno sugirieron que estos fármacos podrían considerarse un tratamiento de primera línea para la inducción a la ovulación. Tres estudios clínicos han comparado el letrozol y el clomifeno en las mujeres anovuladoras no tratadas. En el primero, se incluyeron 106 pacientes que se distribuyeron aleatoriamente para recibir letrozol (2,5 mg/día) o clomifeno (100 mg/día), seguido de GCh (foliculo > 18 mm); en las mujeres tratadas con letrozol, se observó un grosor endometrial (8,4 mm frente a 5,2 mm), un índice de ovulación (82 % frente al 64 %) y un índice de gestación (22 % frente al 9 %) significativamente mayores¹⁹³. En un segundo estudio clínico con el mismo diseño, se produjo ovulación en 65/99 ciclos inducidos por letrozol (66 %) y en 71/95 (75 %) de ciclos inducidos por clomifeno, pero el grosor endometrial (8 mm frente a 8 mm) y los índices de embarazo (9 % frente al 7 %) no fueron diferentes¹⁹⁴. El mayor de los tres estudios aleatorizados incluyó un total de 438 mujeres que recibieron tratamiento con letrozol (5 mg/día) o clomifeno (100 mg/día) y GCh (foliculo > 18 mm); los índices de ovulación (365/540, 68 % frente a 371/523, 71 %) y los índices de embarazo (15 % frente al 18 %) no fueron diferentes, y el grosor endometrial fue significativamente mayor en las mujeres tratadas con clomifeno (9,2 mm frente a 8,1 mm)¹⁹⁵. En el único estudio que incluyó el anastrozol, 115 pacientes recibieron tratamiento con anastrozol (1 mg/día, días 3-7 del ciclo, 243 ciclos) y GCh (foliculo > 18 mm) y los resultados se compararon con los controles históricos equivalentes tratados con clomifeno (100 mg/día, 226 ciclos); el grosor endometrial fue significativamente mayor en los ciclos con anastrozol (10,1 mm frente a 8,2 mm), pero los índices de ovulación (68 % frente al 69 %) y los índices de embarazo (10,2 % frente al 7,9 %) fueron similares en ambos grupos¹⁹⁶.

Algunos estudios han examinado las evoluciones de los embarazos concebidos tras el tratamiento con inhibidores de la aromatasas. En un estudio de cohortes, se observó que los embarazos concebidos en los ciclos inducidos por letrozol tenían más probabilidades de ser únicos que los concebidos en ciclos con tratamiento con clomifeno o gonadotropinas¹⁹⁷. En una serie de casos que comparó la incidencia de malformaciones congénitas en 911 recién nacidos de mujeres que concibieron tras el tratamiento con letrozol (14/514, 2,4 %) o clomifeno (19/397, 3 %), no se observaron diferencias¹⁷¹. En otra que comparó la incidencia de defectos congénitos en niños nacidos de madres tratadas con letrozol o clomifeno con las de gestaciones concebidas sin tratamiento tampoco se observaron diferencias¹⁷².

En resumen, los datos disponibles sugieren que los inhibidores de la aromatasas pueden ser tan eficaces, pero no más, que el clomifeno como tratamiento de primera línea para inducir la ovulación. Todos los primeros estudios han utilizado criterios de valoración sustitutos, que no se relacionan de un modo uniforme con los índices de nacidos vivos. Uniformemente, también han incluido tratamiento complementario con GCh, que probablemente no es necesario (como en los ciclos inducidos por clomifeno) y ciertamente no es deseable, porque necesita ecografías seriadas, con todos los costes e inconvenientes añadidos. Los inhibidores de la aromatasas tienen un gran futuro y parecen asociarse a un menor riesgo de concepción de un embarazo múltiple. Parece segura la expansión de su uso, si bien serán necesarios estudios aleatorizados de mayor tamaño para definir mejor la eficacia y el lugar adecuado en el tratamiento de la esterilidad anovuladora.

Volver al principio

Multipunción ovárica laparoscópica

Los tratamientos quirúrgicos destinados a restablecer la función ovuladora en las mujeres estériles anovuladoras se remontan a la resección ovárica en cuña bilateral descrita por Stein y Leventhal en 1935¹⁹⁸. El procedimiento se abandonó posteriormente cuando fue posible la inducción médica de la ovulación con citrato de clomifeno y gonadotropinas. Los avances en la cirugía laparoscópica proporcionaron un renovado interés en el procedimiento, siendo la «multipunción ovárica» el equivalente moderno a la resección en cuña clásica, y otra opción terapéutica para las mujeres anovuladoras, con hiperandrogenismo y resistentes al clomifeno.

Se han descrito varios métodos de multipunción ovárica, entre ellos la electrocauterización y la vaporización con láser (aproximadamente 4 a 6 puntos en cada ovario, evitando las superficies próximas a la interfaz tuboovárica para reducir al mínimo el riesgo de adherencias que podrían afectar de forma adversa a la captura del óvulo) y la biopsia múltiple¹⁹⁹⁻²⁰¹. Todos tratan de causar la destrucción focal del estroma ovárico en un esfuerzo por disminuir las concentraciones de andrógenos, tanto intraováricas como sistémicas. No hay datos que señalen la superioridad de uno u otro método, pero la técnica más habitual usa la electrocauterización con un electrodo unipolar en aguja aislado por encima de los 1-2 cm distales.

Las concentraciones séricas posquirúrgicas de androstenediona y testosterona disminuyen, al menos durante un tiempo²⁰²⁻²⁰⁴, y también disminuye la concentración de inhibina^{205,206}. Ambos cambios contribuyen a un incremento asociado de las concentraciones de FSH. Como ocurría con el procedimiento quirúrgico clásico, el principal riesgo relacionado con la multipunción ovárica laparoscópica es la formación posquirúrgica de adherencias de los anejos, que puede reducir la fecundidad global, aunque el riesgo y la intensidad de las adherencias son menores²⁰⁷⁻²¹⁰; la laparoscopia de revisión y la adhesiolisis no parecen ser necesarias ni útiles^{211,212}. Se ha

documentado una atrofia ovárica unilateral tras la multipunción ovárica laparoscópica con electrocauterización²¹³. No se ha estudiado específicamente si este procedimiento puede afectar de forma adversa a la reserva ovárica y predisponer a la menopausia precoz, aunque hay otros datos que señalan que la cirugía ovárica reproductora, incluida la resección ovárica en cuña, aumenta el riesgo de menopausia precoz²¹⁴.

En numerosos estudios observacionales no controlados, el 40-90 % de las mujeres han ovulado tras la multipunción ovárica laparoscópica y al menos la mitad de ellas se han quedado embarazadas^{199-201,215,216}. En las mujeres verdaderamente resistentes al clomifeno, la multipunción ovárica laparoscópica puede mejorar la sensibilidad al clomifeno o la respuesta a las gonadotropinas exógenas cuando no restablece los ciclos ovulatorios espontáneos²¹⁷.

Cuando se considera la multipunción ovárica laparoscópica como opción terapéutica en las mujeres estériles anovuladoras que no responden al clomifeno, los datos de mayor interés proceden de estudios clínicos controlados y aleatorizados que han comparado el tratamiento quirúrgico con la inducción de la ovulación mediante gonadotropinas exógenas^{211,218,219}. Una revisión sistemática de 2007 y un metaanálisis que incluyó nueve estudios clínicos no encontraron pruebas de diferencia alguna en cuanto a los nacidos vivos (OR = 1,04; IC = 0,59-1,85) ni el índice de gestación clínica (OR = 1,08; IC = 0,69-1,71)²²⁰. Al cabo de 12 meses, el índice de embarazos logrados con la multipunción ovárica laparoscópica (52 %) fue similar al obtenido con el tratamiento con gonadotropinas (62 %). Sin embargo, como cabría esperar, la multipunción ovárica laparoscópica produce muchos menos embarazos múltiples que el tratamiento con gonadotropinas (1 % frente a 16 %; OR = 0,13; IC = 0,03-0,52); los índices de abortos relacionados con el tratamiento médico y quirúrgico son comparables²²⁰.

La candidata ideal para la multipunción ovárica laparoscópica no debe ser obesa ni tener otros factores de esterilidad. El procedimiento suele no tener éxito en las mujeres obesas (IMC > 30 kg/m²)^{221,222}, y aunque puede preverse que más del 80 % de las mujeres conciban tras la intervención cuando la ausencia de respuesta al clomifeno es la única causa de esterilidad^{222,223}, sólo el 15-30 % logrará quedar embarazada cuando exista algún factor tubárico, masculino o de otro tipo de esterilidad^{203,223}.

La multipunción ovárica laparoscópica puede ser una opción terapéutica eficaz para las mujeres estériles anovuladoras que no responden al clomifeno, pero los efectos temporales del tratamiento, el riesgo de adherencias postoperatorias y el riesgo teórico de efectos adversos en la reserva ovárica justifican una meticulosa consideración y discusión. Lo mejor es reservar el procedimiento para las mujeres que no pueden o no desean admitir los costes y los riesgos relacionados con el tratamiento con gonadotropinas.

Volver al principio

Gonadotropinas exógenas

Las gonadotropinas exógenas se han utilizado durante casi 50 años para inducir la ovulación en las mujeres con carencia de gonadotropinas y en las que no responden a otras formas, menos complicadas, de tratamiento. Estos fármacos son sumamente eficaces, pero también muy caros y tienen riesgos considerables, entre ellos el embarazo múltiple y el síndrome de hiperestimulación ovárica.

Por consiguiente, las gonadotropinas exógenas deben ser utilizadas únicamente por médicos con la formación y la experiencia necesarias para proporcionar un tratamiento seguro y eficaz.

Preparados de gonadotropinas

Los preparados de gonadotropinas han evolucionado gradualmente con los años, desde extractos urinarios relativamente sin elaborar hasta extractos urinarios muy purificados y hasta preparados recombinantes de uso frecuente en la actualidad^{224,225}.

Durante casi 30 años, las únicas gonadotropinas exógenas disponibles eran las gonadotropinas menopáusicas humanas (GMh, menotropinas), un extracto preparado a partir de la orina de mujeres posmenopáusicas que contiene cantidades equivalentes (75 UI) de FSH y LH por ampolla o vial, y que requiere inyección intramuscular. En un principio, el origen urinario fue un convento en Italia, pero las obtenciones posteriores se ampliaron a diversos centros en otros países²²⁶. Las menotropinas urinarias también contienen cantidades pequeñas pero cuantificables y variables de GCh, en su mayor parte añadidas intencionadamente durante el proceso de fabricación para proporcionar el grado adecuado de actividad de LH y algunas derivadas de otras fuentes²²⁷. El uso clínico de GMh empezó en 1950, pero los estudios clínicos no empezaron hasta después de 1960^{228,229}. Los extractos de gonadotropinas relativamente sin elaborar como las GMh tradicionales también contenían cantidades importantes de proteínas urinarias no caracterizadas que podían ser antigénicas²³⁰.

Los preparados actuales de GMh están mucho más purificados que antiguamente y pueden administrarse por vía subcutánea²³¹.

Hace aproximadamente 25 años, se empezaron a desarrollar preparados urinarios más purificados de FSH (urofolitropina) eliminando la LH de los extractos urinarios con el uso de columnas de inmunoafinidad que contenían anticuerpos antiGCh policlonales²³². Los preparados iniciales de FSH urinaria purificada (75 UI) contenían menos de 1 UI de LH pero una cantidad considerable de otras proteínas urinarias, y tenían que seguir administrándose por vía intramuscular. La purificación adicional usando anticuerpos monoclonales específicos para FSH proporcionó un preparado con menos de 0,1 UI de LH y menos del 5 % de proteínas sin identificar. Los productos incluso más purificados actualmente en uso contienen menos de 0,001 UI de LH, niveles muy bajos de proteínas y pueden administrarse por vía subcutánea.

Hace más de 15 años que se consiguió la producción *in vitro* de FSH humana recombinante mediante genotecnología. En pocas palabras, el proceso consiste en la introducción de los genes que codifican las subunidades α y β de la FSH en el genoma de una línea de células de ovario de hámster chino, que a continuación sintetiza y secreta una FSH dimérica bioactiva glucosilada que es finalmente purificada mediante inmunocromatografía empleando un anticuerpo monoclonal anti-FSH específico. Los preparados de FSH recombinantes contienen isoformas de FSH menos ácidas que tienen una semivida más corta que las procedentes de orina humana, pero estimulan la secreción de estrógenos con una eficiencia equivalente o incluso mayor²³³. Las ventajas de los preparados de FSH recombinantes son la ausencia de proteínas urinarias, el suministro más constante y la menor variación de la actividad biológica entre un lote y otro. Los dos preparados de FSH recombinante disponibles actualmente se comercializan como folitropina α y folitropina β . Ambas son estructuralmente idénticas a la FSH original, y contienen una cadena de glucoproteína α y β , aunque el proceso de glucosilación postraducción y los procedimientos de purificación para ambas son diferentes²³⁴. A pesar de las sutiles diferencias en cuanto a la estructura, son funcionalmente iguales. La actividad biológica de todos los preparados de FSH, incluidas las formulaciones recombinantes, se confirma finalmente mediante el clásico bioanálisis ovárico de Steelman-Pohley²³⁵.

Más recientemente, se ha utilizado la tecnología recombinante para crear un nuevo gen quimera, que contiene las secuencias de codificación de la subunidad β de la FSH y el péptido C-terminal de la subunidad β de la GCh (que contiene puntos de glucosilación adicionales). La coexpresión de la subunidad α y la subunidad β de la FSH quimérica produce una nueva molécula denominada corifolitropina α , que tiene una semivida prolongada y estimula la bioactividad *in vivo*, en comparación con la FSH natural.

Los primeros estudios en mujeres inhibidas con tratamiento con un agonista de GnRH de acción prolongada han confirmado la prolongada semivida del compuesto, y algunos estudios clínicos han demostrado que la corifolitropina α puede inducir y mantener el crecimiento multifolicular durante una semana en mujeres tratadas con estimulación ovárica para FIV. La corifolitropina α proporciona el medio para un tratamiento más sencillo y conveniente, en comparación con las pautas terapéuticas convencionales que conlleva la administración de inyecciones diarias con FSH y agonista de GnRH. Aunque es probable que la nueva gonadotropina recombinante encuentre aplicaciones en los métodos de reproducción asistida, donde el objetivo es inducir el desarrollo multifolicular, no es muy adecuado para la inducción de la ovulación cuando el objetivo es el desarrollo unifolicular^{236,237}.

También se dispone actualmente de una forma recombinante de LH humana con actividades fisicoquímicas, inmunitarias y biológicas comparables a las de la LH hipofisaria humana, proporcionada en viales con jeringas diseñadas para 75 UI²³⁸⁻²⁴⁰. El uso combinado de LH recombinante y FSH (o GMh) ayuda a promover el desarrollo folicular en las mujeres con hipogonadismo hipogonadótropo que presentan una importante carencia de LH²⁴¹, pero por lo demás no parece necesario^{242,243}.

Tradicionalmente y todavía hoy día, en virtud de su semejanza estructural y biológica con la LH, la GCh se utiliza para simular el pico de LH a fin de inducir la ovulación en ciclos estimulados con gonadotropinas exógenas una vez que el desarrollo folicular alcanza la madurez. El cociente LH/GCh promueve las etapas finales de la maduración folicular y de los ovocitos (desde la profase I, la etapa de vesícula germinal, a través de la maduración meiótica y la metafase II), lo que necesita aproximadamente 36 h para completarse, ocurriendo la ovulación generalmente unas 4 h después.

Aunque la GCh extraída de tejido placentario y orina de embarazo humanos se sigue empleando de forma generalizada, también se dispone de una forma recombinante de GCh, obtenida mediante técnicas semejantes a las descritas anteriormente para la FSH recombinante²⁴⁴. El producto se comercializó en Estados Unidos en 2001, y desde entonces ha adquirido popularidad con rapidez. Aunque se sigue discutiendo la equivalencia de la potencia y la dosis de la GCh recombinante y de la GCh urinaria, por el momento los estudios indican que 250 μ g del producto recombinante obtienen resultados comparables a los conseguidos con 5 000-10 000 UI de GCh urinaria²⁴⁴⁻²⁴⁸.

La disponibilidad de FSH, LH y GCh recombinantes ha contribuido significativamente a aumentar los conocimientos sobre las acciones específicas de las gonadotropinas en el desarrollo folicular y la maduración del ovocito²⁴⁹⁻²⁵¹. Las gonadotropinas recombinantes

confieren la capacidad de adaptar las pautas de estimulación ovárica a las necesidades de cada mujer con el fin de optimizar la calidad de los ovocitos y la fecundidad de los ciclos. Por desgracia, todavía no se cuenta con la capacidad de definir con exactitud cuáles son estas necesidades específicas. Parece probable, si no inevitable, que las futuras pautas de estimulación con gonadotropinas utilicen combinaciones de gonadotropinas recombinantes que varíen con el medio hormonal de la mujer, quizá incluso en un ciclo de estimulación, pero por el momento deben bastar nuestros tratamientos más genéricos existentes.

Indicaciones del tratamiento con gonadotropinas exógenas

Cualquier exposición de la inducción de la ovulación con gonadotropinas exógenas debe definir primero las distintas situaciones clínicas en que pueden utilizarse, porque la elección del preparado de gonadotropinas y la pauta de tratamiento varían con el tipo de trastorno de la ovulación y deben satisfacer las necesidades de cada mujer.

Hipogonadismo hipogonadótropo

Las mujeres con hipogonadismo hipogonadótropo (amenorrea hipotalámica, grupo I de la OMS) son las candidatas más evidentes a la inducción de la ovulación con gonadotropinas exógenas. El clomifeno y los fármacos relacionados suelen ser ineficaces porque sus acciones requieren un eje hipotálamo-hipófiso-ovárico intacto y funcional. En un sentido, el tratamiento con gonadotropinas en las mujeres con hipogonadismo hipogonadótropo puede considerarse como un tratamiento hormonal encaminado a estimular la ovulación cíclica normal una vez que la fecundidad se convierte en una prioridad.

En las mujeres con hipogonadismo hipogonadótropo, los fármacos de elección son las menotropinas porque contienen tanto FSH como LH. Aunque el crecimiento folicular y la maduración del ovocito pueden estimularse con éxito sólo con FSH²⁵², la LH también es necesaria para la esteroidogénesis, la luteinización y la ovulación normales²⁵³⁻²⁵⁷; las concentraciones de LH endógena suelen ser inadecuadas. ***Las mujeres con hipogonadismo hipogonadótropo pueden responder a dosis relativamente bajas de estimulación con gonadotropinas, si bien hay que supervisar meticulosamente el tratamiento y ajustarlo en función de la respuesta. Hay que tener claramente en cuenta el objetivo, la ovulación unifolicular, porque las mujeres hipogonadales tienen por lo demás una fecundidad normal y un riesgo elevado de embarazo múltiple.***

La calidad de la función lútea tras la ovulación inducida con gonadotropinas exógenas en mujeres con hipogonadismo hipogonadótropo merece una evaluación específica. ***Aunque no en todos los casos²⁵⁸, puede ser necesario el apoyo de la fase lútea con complementos de GCh (2 000-2500 UI cada 3-4 días)²⁵⁹ o progesterona²⁶⁰ para compensar los bajos niveles de secreción de LH endógena que pueden resultar insuficientes para sustentar la función lútea normal.*** La oligometrorragia premenstrual o una fase lútea muy corta señalan la posibilidad. Algunos autores han observado que el tratamiento complementario con GCh puede mejorar la fecundidad en los ciclos^{259,261}, pero su utilidad no se ha demostrado de manera concluyente, probablemente porque las concentraciones de LH endógena varían en las mujeres con hipogonadismo hipogonadótropo y sólo aquellas que presentan unas concentraciones muy bajas de LH (menores de 3 UI/l aproximadamente) pueden beneficiarse del apoyo de la fase lútea^{241,262}. Como el tratamiento complementario con GCh también aumenta el riesgo de síndrome de hiperestimulación ovárica, lo mejor es reservarlo para las mujeres que muestran signos de función lútea deficiente tras la inducción de la ovulación; el tratamiento empírico con progesterona es la alternativa evidente.

Algunas mujeres con hipogonadismo hipogonadótropo secundario relacionado con hiperprolactinemia se convierten en candidatas al tratamiento con gonadotropinas exógenas porque no pueden tolerar los agonistas dopaminérgicos. Por consiguiente, es importante saber que la hiperprolactinemia no tiene efectos adversos evidentes en la respuesta a las gonadotropinas exógenas²⁶³.

Anovulación resistente al clomifeno

Cuando el tratamiento con clomifeno no consigue la ovulación, las gonadotropinas exógenas constituyen una opción obvia. También podría elegirse cualquiera de los tratamientos alternativos y complementarios que se han comentado antes con objeto de evitar los costes, las exigencias logísticas y los riesgos del tratamiento con gonadotropinas, pero el fracaso con otras estrategias de este tipo no es un requisito para el uso de gonadotropinas.

En las mujeres con hipogonadismo hipogonadótropo, la secreción de gonadotropinas endógenas es extremadamente exigua y el tratamiento con menotropinas (GMh) proporciona la estimulación gonadotropínica necesaria. En cambio, las concentraciones séricas de gonadotropinas en las mujeres con poliquistosis ovárica y anovulación que no responden al clomifeno (grupo II de la OMS) son normales; en muchas de ellas, las concentraciones de LH están relativamente elevadas. En esta población de mujeres, el tratamiento con gonadotropinas exógenas se superpone a un fondo de secreción errática de FSH y LH endógenas. Los preparados de FSH purificada ofrecen una ventaja teórica con respecto a las menotropinas convencionales porque evitan el riesgo de potenciación de la hipersecreción

de LH endógena. Sin embargo, en la práctica, no se ha demostrado que la FSH purificada sea más eficaz que la GMh, y puede emplearse una u otra. Numerosos estudios clínicos controlados y aleatorizados han comparado la FSH urinaria purificada con el tratamiento con GMh para la inducción de la ovulación en mujeres con poliquistosis ovárica y anovulación resistente al clomifeno. Un metaanálisis de 14 de estos estudios reveló que la FSH urinaria purificada tenía menos probabilidades que la GMh de causar hiperestimulación ovárica (OR = 0,20; IC = 0,08-0,46), pero ninguna otra ventaja²⁶⁴. Otros dos análisis similar de datos combinados de estudios de comparación de la FSH recombinante con la FSH urinaria purificada no observaron diferencias en el índice de ovulación, el índice de embarazos, el índice de abortos, el índice de gestaciones múltiples ni la incidencia de síndrome de hiperestimulación ovárica^{265,266}.

Al igual que las mujeres con hipogonadismo hipogonadótropo, las mujeres con poliquistosis ovárica y anovulación que no responden al clomifeno generalmente sí lo hacen a dosis relativamente bajas de estimulación con gonadotropinas. ***En muchas que son muy sensibles, el margen terapéutico es extremadamente reducido; dosis sólo ligeramente superiores a las que resultan ineficaces pueden causar hiperestimulación.*** De nuevo, hay que vigilar atentamente el tratamiento, que a menudo requiere pequeños ajustes. La ovulación unifolicular continúa siendo el objetivo, pero con frecuencia es difícil de conseguir. El riesgo de embarazo múltiple es elevado, mientras que el riesgo de hiperestimulación ovárica es mayor que en las mujeres hipogonadales.

Casi nunca se necesita apoyo de la fase lútea después de la ovulación inducida por gonadotropinas en mujeres con poliquistosis ovárica porque las concentraciones de LH endógena suelen ser más que suficientes para sustentar la función lútea normal. Sin embargo, en las mujeres que también reciben tratamiento con un agonista de la GnRH para inhibir la secreción de gonadotropinas endógenas (comentado más adelante)²⁶⁷ y en otras que pueden mostrar signos de función lútea deficiente después de una inducción de la ovulación por lo demás satisfactoria, el apoyo de la fase lútea puede tener utilidad; considerando el mayor riesgo de síndrome de hiperestimulación ovárica con la GCh, es preferible la administración de progesterona cuando se necesita tratamiento^{226,268}.

Esterilidad inexplicada o idiopática

Las gonadotropinas exógenas pueden utilizarse intencionadamente para estimular el desarrollo y la ovulación de más de un óvulo maduro con el fin de aumentar la fecundidad de los ciclos en mujeres subfecundas de más edad y en las que presentan esterilidad por lo demás inexplicada; la estimulación ovárica es más eficaz cuando se combina con IIU programada adecuadamente (cap. 27). En este contexto, suelen emplearse dosis diarias iniciales mayores de gonadotropinas exógenas²⁶⁹, y como estas mujeres ya ovulan con normalidad y no sufren ninguna enfermedad endocrina, puede utilizarse cualquiera de los preparados disponibles de gonadotropinas. Aunque se pretende la estimulación ovárica, sigue siendo necesaria una estrecha vigilancia para evitar una estimulación excesiva. El riesgo de embarazo múltiple es incluso mayor que con la inducción de la ovulación en mujeres anovuladoras que no responden al clomifeno, lo cual no es sorprendente si se considera que se pretende específicamente la estimulación ovárica. No es necesario el apoyo de la fase lútea porque cabe esperar con seguridad que las contribuciones combinadas de dos o más cuerpos lúteos originen concentraciones séricas suprafisiológicas de progesterona en la fase lútea.

Pautas terapéuticas con gonadotropinas exógenas

Para que el tratamiento con gonadotropinas tenga éxito, se necesitan consejos e instrucciones pormenorizados. Las parejas deben tener una información detallada de los fármacos prescritos, los métodos de preparación e inyección, la necesidad de frecuentes visitas al consultorio y de líneas seguras de comunicación, así como de los costes, pronóstico y riesgos relacionados con el tratamiento con gonadotropinas exógenas.

Estudios retrospectivos iniciales establecieron que el tratamiento diario, con frecuencia ajustado en función de la respuesta clínica, es la pauta más eficaz^{270,271}. La dosis y la duración del tratamiento con gonadotropinas necesarias para inducir con éxito la ovulación varían entre las mujeres, a veces incluso entre los ciclos en la misma mujer, y deben determinarse empíricamente. Muchas mujeres son extremadamente sensibles a dosis relativamente bajas de gonadotropinas (75-150 UI/día), mientras que otras requieren una estimulación mucho mayor (300-450 UI/día). Aunque existe una relación directa entre el peso corporal y la dosis necesaria, no se puede predecir con fiabilidad el umbral de respuesta en una mujer concreta, ni siquiera en las pacientes obesas²⁷². El plan de tratamiento también debe considerar el objetivo previsto, la ovulación unifolicular o la estimulación ovárica intencionada. ***No se puede dejar de subrayar que una inducción segura y eficaz de la ovulación con gonadotropinas exógenas depende en gran medida de la experiencia y el juicio clínico del médico responsable del tratamiento.***

En las mujeres con hipogonadismo hipogonadótropo (grupo I de la OMS) y en las que presentan anovulación que no responde al clomifeno (grupo II de la OMS), los primeros intentos de inducir la ovulación deben iniciarse con una dosis diaria baja (75 UI/día) en una ***pauta terapéutica «en dosis crecientes»*** diseñada para definir el umbral de respuesta efectivo. Tras 4 a 7 días de estimulación, una concentración sérica de estradiol, con o sin ecografía transvaginal, proporciona la primera medición de la respuesta. Con posterioridad, la

dosis de gonadotropinas se puede mantener o aumentar, según esté indicado. Una vez que la concentración sérica de estradiol comienza a aumentar, resulta esencial la ecografía ovárica para determinar el número y el tamaño de los folículos en desarrollo, y la frecuencia de evaluación se aumenta a cada 1-2 días. Cuando el diámetro medio del folículo dominante llega a alcanzar los 16 mm a 18 mm, se administra GCh para inducir la liberación del óvulo; por lo general, se espera que la ovulación se produzca aproximadamente 36-48 h después. En los posteriores ciclos de estimulación, la dosis inicial de gonadotropinas debe tener en cuenta el umbral de respuesta y el patrón de desarrollo folicular observados en los ciclos anteriores.

Como las mujeres con poliquistosis ovárica a menudo son muy sensibles a dosis bajas de estimulación con gonadotropinas, en general es prudente una vigilancia precoz y frecuente. Normalmente, estas mujeres tienen un gran número de pequeños folículos antrales preparados para responder a la estimulación con FSH (folículos reclutables)²⁷³. Habitualmente, es posible evitar la hiperestimulación ovárica, los mayores riesgos de embarazo múltiple y los gastos y la frustración relacionados con los ciclos anulados empleando una *pauta terapéutica «lenta-baja»*, que consiste en dosis bajas (37,5-75 UI/día), pequeños incrementos y una duración más prolongada de la estimulación²⁷⁴⁻²⁷⁸. Aunque la mayor parte de las estimulaciones con gonadotropinas duran 7-12 días, las estimulaciones con dosis bajas en mujeres con poliquistosis ovárica pueden durar más tiempo. Las mujeres resistentes a la insulina pueden ser menos sensibles a la estimulación con gonadotropinas que las que no lo son²⁷⁹. En algunas de estas pacientes, el tratamiento con metformina antes y durante la estimulación con gonadotropinas puede contribuir a mejorar la respuesta, limitar el número de pequeños folículos ováricos en desarrollo²⁸⁰ y reducir las probabilidades de cancelación de los ciclos por estimulación excesiva¹⁵⁶.

La *pauta terapéutica alternativa de «dosis decrecientes»* de estimulación con gonadotropinas está diseñada para parecerse lo más posible al perfil de concentraciones séricas de FSH observado en los ciclos ovulatorios espontáneos. El tratamiento se inicia con una dosis mayor (150-225 UI/día) y luego se reduce gradualmente en un intento de promover el desarrollo continuo sólo del folículo dominante más sensible y suprimir el apoyo de los folículos más pequeños y menos sensibles de la cohorte. Considerando que muchas mujeres anovuladoras son extremadamente sensibles a dosis bajas de estimulación con gonadotropinas exógenas, el método de las dosis decrecientes en general se aplica mejor sólo después de que se ha establecido el umbral de respuesta en uno o más ciclos de estimulación previos. Sin embargo, los dos métodos pueden combinarse con eficacia, primero aumentando gradualmente la dosis de gonadotropinas hasta que se observa una respuesta, y luego disminuyendo la dosis una vez que ha surgido el folículo dominante.

El reconocimiento de la función que la LH desempeña en las últimas etapas del desarrollo folicular, cuando la FSH disminuye uniformemente, ha sugerido otros métodos para inducir la ovulación con gonadotropinas que puede tener un valor particular para las mujeres con poliquistosis ovárica, en quienes las pautas terapéuticas habituales suelen desembocar con excesiva frecuencia en el desarrollo multifolicular y la hiperestimulación ovárica. Aunque el folículo dominante seleccionado es más sensible a la FSH que folículos de la cohorte más pequeños (por la mayor masa de células de la granulosa, contenido de receptores de FSH y desarrollo microvascular avanzado), las etapas finales de la maduración son igualmente, si no más, dependientes de niveles bajos de LH^{250,251,281,282}. Mientras que la LH estimula la teca (para producir andrógenos como sustrato para la síntesis de estrógenos) en todos los folículos, también estimula las células de la granulosa en folículos de mayor tamaño, a través de receptores de LH inducidos por FSH y estrógenos²⁸³⁻²⁸⁶. La LH se convierte por lo tanto en el principal estímulo para las etapas finales de la maduración folicular, mientras que las concentraciones decrecientes de FSH conduce a la atresia de los folículos más pequeños, más dependientes de la FSH.

Dosis bajas de GCh²⁸⁷ o LH recombinante²⁵⁷ pueden promover selectivamente el crecimiento de folículos grandes acelerando de modo simultáneo la regresión de los folículos más pequeños. En un grado limitado, las pautas de tratamiento con gonadotropinas en dosis decrecientes, en las que se reduce gradualmente la magnitud de la estimulación con FSH, han aprovechado este fenómeno. Esto se acentúa incluso más con la práctica de «interrupción de la estimulación», mediante la cual se suprime completamente la estimulación con FSH durante las etapas tardías del desarrollo folicular. En este caso, los folículos más grandes por lo general continúan funcionando, muy probablemente porque su expresión de receptores de LH los hace receptivos a las concentraciones bajas presentes de LH endógena²⁸⁸, mientras que las concentraciones de estrógenos se mantienen estables o disminuyen y los folículos pequeños dejan de crecer o empiezan a sufrir atresia^{289,290}. La estimulación continua con dosis bajas de GCh o de LH recombinante después de reducir o suspender el tratamiento con FSH aprovecha por completo las diferentes acciones de la LH en los folículos grandes y pequeños al facilitar el desarrollo mantenido de los primeros^{250,281} y excluir selectivamente los segundos^{282,291}, inhibiendo la FSH y estimulando directamente el aumento de las concentraciones intrafoliculares de andrógenos²⁹².

En las mujeres con hipogonadismo hipogonadótropo o poliquistosis ovárica, el tratamiento con LH recombinante (225-450 UI/día) durante las etapas tardías del desarrollo folicular puede disminuir la cifra de folículos en desarrollo²⁹¹. En las mujeres con ovulación normal inhibida con agonistas de la GnRH y tratadas con 150 UI de FSH al día durante 7 días, se ha observado que diversas pautas de tratamiento consistentes en combinaciones de dosis decrecientes de FSH (50, 25, 0 UI) y dosis crecientes de GCh (50, 100, 200 UI) propician el desarrollo de folículos grandes y aceleran la regresión de los folículos pequeños²⁹³. Aunque se pueden emplear GCh o LH

recombinante, la semivida más prolongada de la GCh puede contribuir a proporcionar una actividad más estable de la LH entre las inyecciones diarias²⁹³. Es interesante señalar que el tratamiento con GCh en dosis bajas durante las etapas tardías del desarrollo folicular parece tener poco efecto en las concentraciones circulantes de progesterona o testosterona, al menos en mujeres sanas, lo que sugiere que el riesgo de causar luteinización prematura u otros efectos adversos es bajo. Al inducir la regresión de los folículos pequeños, este tratamiento también podría contribuir a reducir el riesgo de hiperestimulación ovárica asociado al tratamiento con gonadotropinas exógenas.

Todavía no se han definido la secuencia óptima ni las cantidades de FSH y LH/GCh que hay que administrar, pero es probable que varíen con los objetivos del tratamiento y la endocrinología de las distintas mujeres^{291,294,295}. Algunas mujeres con anovulación que no responde al clomifeno pueden beneficiarse del **tratamiento secuencial con clomifeno y gonadotropinas**. El tratamiento típico consiste en un ciclo habitual de clomifeno (50-100 mg/día), seguido de FSH o GMh en dosis bajas (75 UI/día) a partir del último día del tratamiento con clomifeno o del día siguiente; con posterioridad, el tratamiento se supervisa e individualiza como en los ciclos convencionales estimulados por gonadotropinas. En la mayoría de los estudios²⁹⁶⁻²⁹⁸, pero no en todos²⁹⁹, la fecundidad en los ciclos con el tratamiento secuencial ha sido semejante o igual a la conseguida sólo con gonadotropinas. En todos, la dosis y la duración del tratamiento con gonadotropinas y los costes de supervisión relacionados disminuyeron significativamente, el 50 % o más. Lógicamente, el tratamiento secuencial suele ser útil sólo en las mujeres que responden a clomifeno, al menos en cierto grado. De lo contrario, el tratamiento no se inicia con eficacia hasta que empiezan a administrarse las gonadotropinas.

Las concentraciones elevadas de LH endógena en muchas mujeres con poliquistosis ovárica y anovulación resistente al clomifeno predisponen a la luteinización folicular prematura durante la estimulación con gonadotropinas exógenas^{267,300,301}, y se han visto implicadas como factor contribuyente en la mayor incidencia de abortos espontáneos en las que se quedan embarazadas³⁰²⁻³⁰⁵. **El tratamiento preliminar con un agonista de la GnRH de acción prolongada** antes de la estimulación con gonadotropinas exógenas inhibe las concentraciones de LH endógena, mientras que el tratamiento continuo con un agonista de la GnRH durante la estimulación con gonadotropinas puede evitar la luteinización prematura^{267,301,306}. El riesgo de que la supresión residual de la LH con un agonista de la GnRH pueda deteriorar la función lútea después de la inducción de la ovulación parece más teórico que real³⁰⁷.

Estudios clínicos no aleatorizados han sugerido que el tratamiento combinado con un agonista de la GnRH y gonadotropinas exógenas puede mejorar la fecundidad en los ciclos en mujeres con anovulación que no responde al clomifeno^{301,306,308}. Sin embargo, estudios aleatorizados y controlados de comparación del tratamiento combinado con un agonista de la GnRH y gonadotropinas exógenas con la estimulación sólo con gonadotropinas no han conseguido demostrar diferencias en la fecundidad en los ciclos ni en la incidencia de hiperestimulación ovárica^{267,307,309,310}. El tratamiento complementario con agonistas de la GnRH tampoco se ha mostrado eficaz en mujeres subfecundas no seleccionadas tratadas con gonadotropinas para inducir estimulación ovárica³¹¹ e incluso podría incrementar la magnitud y la duración de la estimulación con gonadotropinas necesaria, al menos en algunos casos^{267,309}. **Aunque el tratamiento combinado con un agonista de la GnRH y gonadotropinas exógenas es la modalidad establecida para la hiperestimulación ovárica controlada en los ciclos de FIV, no ha demostrado ser mejor que la estimulación solo con gonadotropinas para la inducción de la ovulación.**

Supervisión del tratamiento con gonadotropinas

Para conseguir la ovulación, pero también para evitar la hiperestimulación ovárica y reducir al mínimo el riesgo de embarazo múltiple, hay que supervisar meticulosamente el tratamiento con gonadotropinas con mediciones seriadas del estradiol sérico y ecografía transvaginal. En efecto, el médico sustituye al hipotálamo y la hipófisis en el asa de retroalimentación durante el tratamiento con gonadotropinas exógenas. Se administra la dosis elegida, se mide la respuesta ovárica y se valora según las necesidades y expectativas, y la dosis de gonadotropinas se mantiene o ajusta, se vuelve a evaluar y se reajusta si es necesario. En circunstancias normales, el eje hipotálamo-hipófiso-ovárico realiza el mismo cometido, afinando y coordinando de forma constante y repetida el grado de estimulación con gonadotropinas con la respuesta del ovario. En cambio, el médico no puede hacer a lo sumo más de una de estas evaluaciones al día. Por ello, no es sorprendente que los resultados conseguidos sean sólo relativamente aproximados en comparación.

Concentraciones séricas de estradiol

Con el fin de reflejar mejor la respuesta ovárica a la estimulación y proporcionar un flujo de información eficiente, las gonadotropinas se administran por la tarde, generalmente entre las 17:00 h y las 20:00 h, y las concentraciones séricas de estradiol se determinan al principio de la mañana. Se suele disponer de los resultados para revisión a mediodía, y se dan nuevas instrucciones sobre la dosis y la duración del tratamiento y la siguiente evaluación programada antes de la dosis vespertina. En general, los folículos con un diámetro medio inferior a unos 10 mm producen relativamente pocos estrógenos cuantificables, mientras que los folículos grandes secretan de forma progresiva más cantidad a medida que crecen y se aproximan a la madurez. Generalmente, las concentraciones de estradiol aumentan a un ritmo

exponencial constante, pues se duplican cada 2-3 días durante el período previo a la consecución del desarrollo folicular máximo. Una pendiente de incremento más llana o más pronunciada señala la necesidad de aumentar o disminuir el grado de estimulación.

En el ciclo ovulatorio natural, las concentraciones de estradiol alcanzan un máximo de 200-400 pg/ml justo antes del pico de LH. Cabe esperar concentraciones semejantes de estradiol en los ciclos estimulados con gonadotropinas, por cada folículo maduro observado. El juicio clínico también debe tener en cuenta el número y el tamaño de los folículos pequeños y su contribución menor pero colectiva a la concentración sérica de estradiol. ***No es sorprendente que la probabilidad de fecundación en los ciclos aumente con la concentración de estradiol. Por desgracia, también lo hacen los riesgos de embarazo múltiple y de hiperestimulación ovárica. Con las pautas existentes de estimulación con gonadotropinas, los mejores resultados se obtienen generalmente cuando las concentraciones máximas de estradiol son de 500 a 1500 pg/ml; los embarazos son infrecuentes con concentraciones inferiores a 200 pg/ml³¹²⁻³¹⁶.***

Ecografía

La ecografía ovárica define el tamaño y el número de folículos que contribuyen a la concentración de estradiol cuantificada. En el típico ciclo ovulatorio espontáneo, se puede identificar la cohorte reclutada de folículos antrales en los días 5-7 del ciclo; el folículo dominante surge el día 8-12, luego crece unos 1-3 mm al día (con mayor rapidez en los días 1-2 inmediatamente precedentes a la ovulación) y mide aproximadamente 20-24 mm de diámetro medio cuando se produce el pico de LH; los folículos de menor tamaño rara vez tienen más de 14 mm de diámetro^{92,93}. En el 5-10 % de los ciclos espontáneos se desarrollan dos folículos preovulatorios.

En los ciclos estimulados por gonadotropinas exógenas, los folículos dominantes muestran un patrón de crecimiento lineal parecido, pero llegan a la madurez con un diámetro medio menor y una variedad más amplia de tamaños. ***Las probabilidades de ovulación aumentan con el diámetro folicular.*** Como indican las ecografías seriadas tras la administración de GCh, los folículos de 14 mm y más pequeños ovulan en ocasiones, pero alrededor del 40 % de los de 15-16 mm, el 70 % de los que miden de 17-18 mm, el 80 % de los de 19-20 mm y casi todos los folículos grandes ovulan³¹⁷. El intervalo más amplio de tamaño de los folículos en la madurez complica los juicios clínicos. ***El riesgo de gestación múltiple aumenta con el número de folículos que probablemente ovulan. Por tanto, en general no debe administrarse GCh cuando el riesgo de ovulación múltiple es elevado y el objetivo del tratamiento es la ovulación unifolicular.*** La presencia de numerosos folículos de tamaño intermedio y pequeño también aumenta el riesgo de síndrome de hiperestimulación ovárica³¹⁸.

Es prudente efectuar una ecografía ovárica basal entre ciclos consecutivos de estimulación con gonadotropinas exógenas. Si no hay una hipertrofia masiva ni quistes ováricos residuales importantes, se puede iniciar de nuevo el tratamiento inmediatamente sin necesidad de un período de descanso intercalado. Se han observado mayores probabilidades de fecundación en los ciclos y tasas superiores de embarazo en ciclos de tratamiento consecutivos que en ciclos alternativos de estimulación y ausencia de tratamiento^{319,320}. Cuando la ecografía basal revela uno o más quistes ováricos residuales, lo mejor suele ser demorar brevemente el nuevo tratamiento. Si hay quistes ováricos, los ciclos de estimulación tienen éxito con menos frecuencia³²¹, posiblemente porque resulta difícil distinguir los nuevos folículos que surgen de los folículos quísticos que sufren atresia, lo que causa errores de interpretación. Aunque muchos médicos creen que el tratamiento supresor con un ciclo de anticonceptivos orales contribuye a acelerar la regresión de los quistes ováricos residuales, no se ha demostrado que este tratamiento sea mejor que la observación únicamente.

Los estudios del crecimiento endometrial en ciclos ovulatorios inducidos con gonadotropinas exógenas indican que también tienen utilidad las mediciones ecográficas del espesor endometrial. La fecundidad en los ciclos aumenta con dicho espesor, que guarda relación con las concentraciones séricas de estradiol³²². Son pocos los embarazos producidos en ciclos en que el espesor endometrial es inferior a 7 mm aproximadamente el día de la ovulación inducida por GCh^{50,313,322,323}.

Resultados del tratamiento con gonadotropinas exógenas

Aunque el tratamiento con gonadotropinas exógenas puede inducir con éxito la ovulación en más del 90 % de las mujeres con hipogonadismo hipogonadótropo (grupo I de la OMS) o anovulación resistente al clomifeno (grupo II de la OMS), los índices de embarazo conseguidos en las dos poblaciones difieren significativamente^{218,324-327}. ***En las mujeres con hipogonadismo hipogonadótropo, la fecundidad en los ciclos es aproximadamente del 25 %, un porcentaje igual o incluso superior al observado en mujeres fecundas normales; los índices de embarazo acumulados después de hasta 6 ciclos de estimulación con gonadotropinas se aproximan al 90 %. En comparación, la fecundidad en los ciclos es significativamente menor en las mujeres con anovulación que no responde al clomifeno. En general, la fecundidad en los ciclos oscila entre el 5 % y el 15 %, y las tasas de concepción acumuladas, entre el 30 % y el 60 %; en el grupo, las mujeres que presentan anovulación crónica hiperandrogénica tienen el pronóstico peor^{218,324-327}.*** Aunque los resultados no suelen variar con la duración de la esterilidad o el

número de partos, los índices de embarazo son significativamente menores en las mujeres de 35 o más años de edad que en las mujeres más jóvenes^{326,327}.

La incidencia de gestación multifetal también aumenta considerablemente en los embarazos resultantes de la ovulación inducida con gonadotropinas exógenas, incluso en mujeres anovuladoras en las que el objetivo del tratamiento es la ovulación unifolicular. Mientras que aproximadamente 1 de 80 (1,25 %) embarazos espontáneos y el 5-8 % de los producidos después del tratamiento con clomifeno son múltiples^{102-104,328}, alrededor del 15 % de todos los embarazos después de la ovulación inducida con gonadotropinas en mujeres anovuladoras son múltiples³²⁴⁻³²⁶. No es sorprendente que la incidencia de gestación múltiple entre mujeres subfecundas que reciben estimulación con gonadotropinas para estimulación ovárica sea incluso mayor y se aproxime al 30 %, con casi un tercio de embarazos múltiples de orden superior (un 10 % en total)³²⁹. Es evidente que la mayor frecuencia de embarazo múltiple después del tratamiento con gonadotropinas se debe a ovulación múltiple inadvertida o intencionada. Con todo, es interesante señalar que hay algunos datos que indican que la frecuencia normal de gemelos monocigotos (0,3-0,4 %)³²⁸ puede aumentar hasta tres veces en los embarazos resultantes de la inducción de la ovulación con gonadotropinas exógenas³³⁰. ***La incidencia global de abortos espontáneos en los ciclos de concepción inducidos con gonadotropinas es de un 20-25 %^{218,324-326}, un porcentaje moderadamente superior al que suele observarse clínicamente (15 %).*** Al parecer, la mayor prevalencia de edad materna avanzada y obesidad entre las mujeres que reciben gonadotropinas contribuye al aumento de la incidencia³³¹, pero los índices de aborto también difieren con la indicación del tratamiento. En general, estos índices son bajos en las mujeres con hipogonadismo hipogonadótropo, y significativamente mayores en las mujeres con anovulación resistente al clomifeno³²⁴⁻³²⁶, pero no en todos los estudios²¹⁸. ***Como sucede con el clomifeno, no se ha demostrado que el tratamiento con gonadotropinas aumente la prevalencia de anomalías congénitas³³².***

Riesgos del tratamiento con gonadotropinas exógenas

Aparte de los costes y las exigencias logísticas obviamente mayores, el tratamiento con gonadotropinas exógenas también plantea riesgos importantes. Entre ellos destacan el embarazo múltiple y el síndrome de hiperestimulación ovárica. Ninguno puede evitarse por completo, incluso por el médico más experimentado, pero ambos riesgos pueden reducirse con un tratamiento cuidadoso. Como ocurre con cualquier forma complicada de tratamiento que entraña riesgos intrínsecos importantes, es fundamental un asesoramiento minucioso antes del tratamiento.

Embarazo múltiple

Entre 1980 y 2004, los partos gemelares han aumentado en un 70 %, y desde entonces se han mantenido estables (32,1 gemelos por cada 1 000 nacimientos en el año 2006); los nacimientos de trillizos y los embarazos múltiples de orden superior han aumentado más de cuatro veces entre 1980 y 1998, pero disminuyeron un 21 % hacia el año 2006 (153,3 por 100 000 nacidos)³³³. Alrededor del 20 % del incremento de los partos múltiples, de gemelos en la inmensa mayoría de los casos, puede atribuirse a la edad materna avanzada y a la tendencia social a procrear cada vez más tarde (las mujeres de más edad tienen más probabilidades de concebir un embarazo múltiple). El resto, incluidas casi todas las gestaciones multifetales de orden superior, se debe directamente al uso de gonadotropinas exógenas para la inducción de la ovulación, la estimulación ovárica y las técnicas de reproducción asistida (TRA)³³⁴. El número de embarazos múltiples *concebidos* es incluso mayor porque las reducciones de los embarazos multifetales espontáneos e intencionados no aparecen en las estadísticas de natalidad.

Los embarazos múltiples son gestaciones de alto riesgo a cualquier edad porque a menudo se complican con parto prematuro, bajo peso al nacer, diabetes gravídica y preeclampsia, y se asocian a una elevada morbimortalidad infantil^{335,336}. Su tratamiento clínico a menudo requiere prolongación de la hospitalización, cesárea y cuidados intensivos neonatales, y los costes sanitarios relacionados son enormes para las parejas y la sociedad. ***De hecho, los costes combinados relacionados con los embarazos multifetales y sus complicaciones superan actualmente los de todos los tratamientos de los que proceden³³⁷.*** Los «costes» sociales, menos evidentes, asociados a los partos múltiples son también elevados y comprenden el aumento del estrés de los padres, la mayor incidencia de depresión materna y de desatención o maltrato de los hijos, y las mayores probabilidades de problemas del comportamiento entre los hermanos³³⁸. Son varios los factores que contribuyen a los riesgos de embarazo múltiple relacionados con el tratamiento con gonadotropinas exógenas. Aunque gran parte de la atención en los últimos años se ha centrado en las prácticas de transferencia de embriones en los centros de TRA, menos de la mitad de todos los embarazos múltiples relacionados con el tratamiento se deben a fecundación *in vitro*. La mayor parte de los embarazos múltiples, el asunto que nos ocupa, obedece al tratamiento con gonadotropinas exógenas para inducción de la ovulación y estimulación ovárica.

Las gonadotropinas exógenas constituyen una parte esencial del arsenal terapéutico con indicaciones específicas, y riesgos muy reales, como el embarazo múltiple. ***Las gonadotropinas deben reservarse para la inducción de la ovulación en mujeres estériles con***

hipogonadismo hipogonadótropo y anovulación que no responde al clomifeno, y para la estimulación ovárica intencionada en mujeres subfecundas de más edad y en las que presentan esterilidad por lo demás inexplicada, tales como las que ovulan en respuesta al tratamiento pero no se quedan embarazadas. Si hay que evitar riesgos innecesarios, debe tenerse muy en cuenta el objetivo (ovulación unifolicular o estimulación ovárica intencionada); rara vez está indicada la estimulación ovárica en mujeres anovuladoras pero probablemente fecundas.

Muchas mujeres estériles desean las formas más radicales de tratamiento simplemente porque ofrecen las mayores probabilidades de éxito, y consideran difícil de creer que cualquier tratamiento puede ser también satisfactorio. Incluso las que quieren evitar riesgos excesivos pueden tener muchas dificultades para admitir las recomendaciones de interrumpir un ciclo de tratamiento, perdiendo así su inversión en tiempo y recursos³³⁹. Las presiones económicas tienen gran influencia incluso en las pacientes y los médicos más contrarios a los riesgos. Las consideraciones de costes desvirtúan las perspectivas e influyen en las decisiones terapéuticas, de tal manera que todos los implicados se sienten tentados a aceptar riesgos que en otras circunstancias evitarían y que más tarde pueden lamentar. Algunas parejas sin hijos esperan realmente tener gemelos, pero la mayoría se muestra más circunspecta cuando se les aconseja detalladamente³⁴⁰, y ninguna desea tener trillizos o incluso más hijos.

El embarazo múltiple es un riesgo intrínseco de la estimulación ovárica intencionada. En los ciclos de FIV, el riesgo de embarazo múltiple guarda relación con el número de embriones transferidos, que controlan el médico y la paciente. Sin embargo, el número de embriones que pueden implantar es difícil de predecir o controlar en los ciclos de estimulación ovárica. Como es lógico, el riesgo podría reducirse si la ovulación simplemente no se indujese cuando la concentración de estradiol o la cifra de folículos en fase de maduración son excesivas. Por desgracia, todavía no se han definido con claridad y siguen discutiéndose los parámetros de respuesta que ofrecen el mejor equilibrio entre el incremento de la fecundidad en los ciclos y los riesgos de embarazo múltiple e hiperestimulación ovárica^{341,342}. **El riesgo de embarazo múltiple aumenta con las concentraciones séricas de estradiol, el número total de folículos ováricos en desarrollo y la disminución de la edad materna, pero no se relaciona bien con el número de folículos preovulatorios grandes**^{49,329,343-346}.

Algunos autores han recomendado criterios variables de interrupción de los ciclos que podrían emplearse para orientar el tratamiento y reducir los riesgos de embarazos múltiples^{329,343,344}. Aunque apenas hay dudas de la conveniencia de no administrar GCh cuando las concentraciones séricas de estradiol aumentan por encima de 900-1 400 pg/ml o la ecografía revela más de 4-6 folículos mayores de 10-14 mm, la aplicación de tales criterios también exigiría cancelar hasta un tercio de todos los ciclos estimulados con gonadotropinas exógenas³⁴⁶.

Con relativamente pocas excepciones entre las mujeres anovuladoras, el tratamiento con gonadotropinas exógenas se puede perfeccionar para lograr la ovulación unifolicular con un riesgo limitado de embarazo múltiple y un mínimo riesgo de embarazo múltiple de orden mayor. Es probable que las estrategias conservadoras de estimulación ovárica puedan reducir el riesgo de embarazo múltiple relacionado con el tratamiento con gonadotropinas, pero, lógicamente, cualquier tratamiento cuyo objetivo específico sea la ovulación multifolicular no puede evitar las consecuencias. Es importante reconocer que la estimulación ovárica existe primordialmente porque consideraciones prácticas impiden que muchas mujeres se sometan a la alternativa obvia de la FIV. Con toda probabilidad, la estimulación ovárica caería en el olvido si la FIV estuviese al alcance de toda las mujeres que la necesitan, y pocos médicos o pacientes lamentarían que esto ocurriese.

Cuando la estimulación ovárica supera sus objetivos previstos, las opciones terapéuticas distintas de la cancelación de los ciclos son la conversión a la FIV y la aspiración transvaginal del «exceso» de folículos. Por desgracia, la primera de estas opciones sólo está disponible en centros donde también se ofrece la FIV. La mayoría de las parejas están relativamente poco preparadas para cambiar de plan y soportar los importantes costes adicionales requeridos. Las posibilidades de éxito pueden ser menores que en los ciclos con estimulación prevista con FIV. La limitada experiencia con la segunda opción de aspiración del exceso de folículos antes de la administración de la GCh para evitar la ovulación de más de tres óvulos indica que la estrategia puede reducir con eficacia el riesgo de embarazo múltiple y puede ser una alternativa legítima a la cancelación de los ciclos^{347,348}.

Reducción del embarazo multifetal

Las mujeres con embarazo múltiple de orden superior a pesar de todo los esfuerzos para evitar la complicación deben elegir entre tres opciones difíciles. La terminación del embarazo completo generalmente es inaceptable, sobre todo en las mujeres que han superado la esterilidad. La continuación de la gestación entraña los riesgos inherentes del parto prematuro y las complicaciones asociadas de aumento de la morbimortalidad y discapacidad a largo plazo. La reducción del embarazo multifetal sacrifica una parte de la gestación en los esfuerzos por salvar la totalidad, pero para muchas mujeres ésta no es una opción en absoluto por una serie de motivos personales, morales, éticos o religiosos. Para la mayoría de las mujeres, la elección entre los riesgos de un embarazo múltiple de orden superior y los relacionados con la reducción del embarazo plantea un dilema muy difícil. Las parejas que acaban eligiendo la reducción del embarazo experimentan una oleada rápidamente tornadiza de intensas emociones. La ansiedad descende con el diagnóstico de embarazo, aumenta sobremanera con la identificación de un embarazo múltiple, disminuye en cierto grado después de la consulta y antes de la reducción,

aumenta de forma considerable durante el procedimiento, y disminuye hasta un nivel bajo después de finalizarlo³⁴⁹. Si echan la vista atrás, dos tercios de las parejas recuerdan un intenso dolor emocional, estrés y temor, y casi el 20 % refiere sentimientos de culpa e ira³⁵⁰.

La mayoría de los casos, la reducción del embarazo multifetal se lleva a cabo por vía transabdominal bajo guía ecográfica entre las semanas 11 y 14 de gestación. En ese momento, ya no hay posibilidad de reducción espontánea³⁵¹, y puede efectuarse un estudio limitado de anomalías estructurales macroscópicas y rasgos de aneuploidía para orientar la selección de los fetos para la reducción³⁵². Ningún estudio clínico aleatorizado y controlado ha comparado los resultados maternos y neonatales en embarazos múltiples de orden superior tratados de forma expectante con los de la reducción multifetal, y es improbable que se haga un estudio de este tipo³⁵³. Un informe de 2001 de un registro internacional que incluía más de 3 500 reducciones realizadas en 11 centros indicó que la reducción de los embarazos multifetales tiene una tasa global de abortos de casi el 10 % y que un 4 % de los partos posteriores se produce entre las semanas 25 y 28 de gestación (elevada prematuridad)³⁵⁴. Ambos resultados son mejores que los de series publicadas de embarazos múltiples de orden superior sin reducción³⁵⁵⁻³⁵⁸. Los resultados se relacionan con el número de fetos antes y después de la reducción, y mejoran con la experiencia del cirujano. Los resultados son mejores en los embarazos de trillizos (índice de abortos del 6 %, 3 % de elevada prematuridad) que en los embarazos de cuatrillizos y de orden superior (12-22 % y 4-11 %) y mejoran conforme el número de fetos que quedan después de la reducción disminuye de 3 (20 % y 6,5 %) a 2 (9 % y 4 %) y a 1 (9 % y 1,6 %)³⁵⁴. En una revisión sistemática de 2004 de estudios prospectivos que comparaban los resultados de la reducción del embarazo multifetal con los de embarazos gemelares (concebidos espontáneamente o después de TRA), no se observaron diferencias entre las mujeres con reducción multifetal y las de embarazo gemelar en cuanto a abortos (IR = 1,32; IC = 0,42-4,16), parto pretérmino (antes de las 34 semanas; IR = 0,20; IC = 0,01-3,18), mortinatos (IR = 0,86; IC = 0,05-13,48) o muerte neonatal (IR = 0,86; IC = 0,05-13,45)³⁵⁹. En una comparación de resultados de reducción de gemelos con tratamiento expectante de trillizos, se observó que las mujeres con reducciones tenían menos probabilidades de sufrir aborto (IR = 0,44; IC = 0,24-0,81), de dar a luz antes de las 36 semanas (IR = 0,35; IC = 0,22-0,60), y de tener hijos con bajo peso al nacer (< 1 500 g; IR = 0,26; IC = 0,14-0,45) y de sufrir menos muertes neonatales (IR = 0,20; IC = 0,06-0,64)³⁵⁹. ***La reducción del embarazo multifetal es un tratamiento eficaz de la complicación de la gestación múltiple de orden superior, pero también uno de los que casi todo el mundo preferiría que fuese innecesario.***

Síndrome de hiperestimulación ovárica

El síndrome de hiperestimulación ovárica es una complicación yatrogénica de la inducción de la ovulación con gonadotropinas exógenas. En ocasiones, el trastorno también se observa en ciclos inducidos con clomifeno. Los casos infrecuentes de síndrome de hiperestimulación ovárica en embarazos espontáneos generalmente se han asociado a trastornos caracterizados por concentraciones suprafiológicas de GCh (gestaciones múltiples, embarazo molar). Se han comunicado casos de síndrome recurrente de hiperestimulación ovárica en embarazos únicos espontáneos en mujeres y familias, relacionados con mutaciones de línea germinal en el receptor de FSH que provocan la supresión de la especificidad de ligandos que posibilita la activación por la GCh³⁶⁰⁻³⁶².

El síndrome de hiperestimulación ovárica se caracteriza por un amplio espectro fisiopatológico que varía entre la enfermedad leve y la enfermedad grave. El síndrome suele ser de evolución limitada y se resuelve espontáneamente en varios días, pero puede persistir más tiempo en ciclos de concepción. El rasgo característico de este síndrome es el aumento de la permeabilidad capilar que induce un desplazamiento del líquido desde el espacio intravascular al extravascular^{268,363,364}, probablemente mediado por un incremento de la secreción ovárica de sustancias vasoactivas, tales como el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), elementos del sistema de renina-angiotensina y otras citocinas³⁶⁵⁻³⁶⁹.

Los factores de riesgo del síndrome de hiperestimulación ovárica son los siguientes: edad joven, bajo peso corporal, poliquistosis ovárica, dosis elevadas de gonadotropinas y episodios anteriores de hiperestimulación^{318,370,371}. ***El riesgo aumenta con las concentraciones séricas de estradiol y el número de folículos ováricos en desarrollo, y cuando se administran dosis complementarias de GCh después de la ovulación para apoyo de la fase lútea***³⁷²⁻³⁷⁴. Este síndrome se ha clasificado tradicionalmente como leve, moderado o grave, pero quizá lo mejor sea considerarlo como un proceso continuo con síntomas de número e intensidad muy variables.

La enfermedad leve se caracteriza por hipertrofia ovárica, molestias abdominales bajas, y náuseas y vómitos, diarreas y distensión abdominal de carácter leve, y se produce hasta en un tercio de los ciclos de estimulación ovárica³⁷¹. En general, sólo se necesitan analgésicos orales y advertir a la paciente de los signos y síntomas de la enfermedad progresiva; el coito puede ser doloroso y lo mejor es evitarlo para reducir el riesgo de rotura ovárica.

La persistencia o el empeoramiento de los síntomas o la ascitis indican progresión de la enfermedad y requieren tratamiento con

antieméticos y analgésicos orales más potentes. Habitualmente, el tratamiento ambulatorio sigue siendo posible, pero debe incluir vigilancia meticulosa del peso y la diuresis diarios, exploraciones físicas periódicas para detectar un incremento de la ascitis y determinación analítica de hematocrito, electrolitos y creatinina sérica³⁷⁵. Debe mantenerse un consumo mínimo de líquidos por vía oral de 1 l diario; las bebidas comercializadas enriquecidas con electrolitos se toleran bien y pueden ayudar a mantener el equilibrio electrolítico. Conviene evitar una actividad física agotadora para disminuir el riesgo de torsión del ovario³⁷⁶, pero una ligera actividad física es preferible al reposo en cama, el cual puede aumentar el riesgo de tromboembolia. Hay que proceder con rapidez a una nueva evaluación clínica y analítica cuando el aumento de peso supere aproximadamente los 900 g al día y disminuya la diuresis. ***En particular, es necesario vigilar atentamente a las mujeres embarazadas con síndrome de hiperestimulación ovárica porque el incremento rápido de las concentraciones de GCh aumenta el riesgo de progresión a enfermedad grave.*** La intensidad de los síntomas, el alivio insuficiente del dolor o consideraciones sociales pueden exigir la hospitalización.

La enfermedad grave es poco frecuente pero ni mucho menos rara (incidencia del 1 %, aproximadamente). Las manifestaciones características consisten en dolor intenso, rápido aumento de peso, ascitis a tensión, inestabilidad hemodinámica, dificultad respiratoria, oliguria progresiva y alteraciones analíticas. La hipotensión puede deberse a hipovolemia, oliguria por reducción de la perfusión renal a causa de la hipovolemia o de la ascitis a tensión, y disnea por ascitis o hidrotórax. La hemoconcentración, la disminución de la perfusión periférica y la inactividad aumentan el riesgo de tromboembolia. La insuficiencia renal, el síndrome de dificultad respiratoria del adulto, la hemorragia por rotura ovárica y los fenómenos tromboembólicos son posibles complicaciones potencialmente mortales del síndrome de hiperestimulación ovárica³⁷⁷⁻³⁸⁰.

Debe considerarse seriamente la hospitalización para una vigilancia más rigurosa y tratamiento intensivo en las mujeres con intenso dolor abdominal o signos peritoneales, náuseas y vómitos resistentes al tratamiento, intensa oliguria, ascitis a tensión, disnea o taquipnea, mareos o síncope, hiponatremia pronunciada (sodio inferior a 135 mEq/l) o hiperpotasemia (potasio superior a 5 mEq/l), hemoconcentración (hematocrito mayor del 45 %) o alteraciones de la función renal (creatinina sérica superior a 1,2 mg/dl; aclaramiento de creatinina menor de 50 ml/min) o de la función hepática (elevación de las transaminasas)^{268,375,378,379}.

Las medidas asistenciales recomendadas en las mujeres hospitalizadas consisten en evaluación frecuente de las constantes vitales, determinación diaria del peso, mediciones del perímetro abdominal y del aporte y la salida de líquidos, radiografía de tórax y ecocardiografía cuando se sospecha derrame pleural o pericárdico, pulsioximetría en las mujeres con síntomas pulmonares y análisis seriados de hematocrito, electrolitos y función renal y hepática³⁷⁵. La fluidoterapia intravenosa debe restablecer un volumen plasmático eficaz pero no contribuye innecesariamente a la acumulación de líquido extravascular. Tras la rehidratación inicial, los líquidos deben administrarse con prudencia en los volúmenes más bajos necesarios para mantener una diuresis adecuada y aliviar la hemoconcentración; a causa de la tendencia a la hiponatremia, es preferible la solución salina a la solución de lactato sódico compuesta. Cuando la solución salina no da resultado, infusiones lentas (durante 4 h) de albúmina (25 %; 50-100 g con intervalos de 4-12 h) pueden aumentar con eficacia el volumen plasmático³⁸¹.

El uso prematuro o excesivo de diuréticos es contraproducente. El apoyo con líquidos intravenosos puede reducirse considerablemente después de que se inicia la diuresis y se restablece el aporte oral. La hiperpotasemia puede requerir tratamiento específico para desplazar el potasio al espacio intracelular (insulina/glucosa, bicarbonato sódico) o evitar arritmias cardíacas (gluconato cálcico). La paracentesis guiada por ecografía puede ser muy útil en las mujeres con ascitis dolorosa, síntomas pulmonares u oliguria que no responden a la fluidoterapia^{380,382,383}. Los líquidos se retirarán gradualmente para evitar las consecuencias de desplazamientos hídricos repentinos y se volverán a administrar según las necesidades. En las infrecuentes mujeres con derrames pleurales graves o bilaterales persistentes, también puede ser necesaria la toracocentesis para aliviar los síntomas pulmonares³⁸⁴. Se recomiendan medias elásticas largas de compresión venosa, y debe considerarse el tratamiento profiláctico con heparina (5 000 unidades cada 12 h) en las pacientes con intensa hemoconcentración. Cuando los síntomas impiden caminar, el uso de un dispositivo de compresión neumática intermitente puede contribuir a reducir el riesgo de trombosis. Los signos y síntomas clínicos indicativos de tromboembolia exigen rápidas mediciones diagnósticas adicionales y anticoagulación terapéutica cuando el diagnóstico se confirma o se sospecha con firmeza.

En los casos más graves de síndrome de hiperestimulación ovárica puede ser necesario instaurar cuidados intensivos para combatir la tromboembolia, la insuficiencia renal o el deterioro de la función pulmonar. Las mujeres con profunda hiperestimulación y torsión ovárica o un quiste ovárico roto con hemorragia que requieren tratamiento quirúrgico plantean dificultades a los anestesiólogos, los cuales, comprensiblemente, están poco familiarizados con la fisiopatología del síndrome de hiperestimulación ovárica³⁸⁵.

El conocimiento y la rápida identificación de los factores de riesgo de la hiperestimulación ovárica son esenciales para su prevención. Un rápido incremento de las concentraciones séricas de estradiol, los valores superiores a 2 500 pg/ml y la presencia de numerosos folículos ováricos de tamaño pequeño e intermedio son indicadores de alto riesgo y señales para actuar

con gran precaución. Hay que considerar la cancelación de los ciclos y una estimulación menos intensiva en un ciclo posterior. La interrupción de la estimulación con gonadotropinas y el retraso de la administración de GCh durante 1-3 días hasta que las concentraciones de estradiol se estabilizan o descienden pueden disminuir el riesgo de hiperestimulación³⁸⁶⁻³⁹⁰. Una dosis inferior de GCh (5 000 UI) también puede contribuir a reducir el riesgo²⁶⁸. Otra alternativa es emplear un agonista de la GnRH (leuprolida 0,5-1 mg) para provocar un pico de LH endógena³⁹¹ o puede administrarse LH recombinante para inducir la ovulación³⁹², lo que evita una acción prolongada y una estimulación adicional de la GCh³⁹³. Los datos de un estudio clínico con 69 donantes de ovocitos con riesgo elevado de síndrome de hiperestimulación ovárica sugieren que el tratamiento con un agonista de dopamina (cabergolina, 0,5 mg) puede disminuir la permeabilidad vascular (mediada por el VEGF) y disminuir el riesgo de hiperestimulación ovárica³⁹⁴. Cuando se considera necesario el apoyo de la fase lútea, es preferible la administración de progesterona exógena en inyección (50 mg/día) o por vía vaginal (supositorios de 100 mg o gel al 8 %, diariamente) a las dosis complementarias de GCh³⁷².

Cáncer de mama y de ovario

Los datos que indican que los fármacos inductores de la ovulación pueden asociarse a un aumento del riesgo de cáncer de mama o de ovario se han revisado en este capítulo al comentar los posibles riesgos relacionados con el tratamiento con clomifeno. En pocas palabras, un análisis conjunto de los resultados de ocho estudios de casos y controles reveló que el uso de fármacos para la fecundidad por mujeres subfecundas nulíparas se asociaba a una mayor incidencia de tumores serosos limitrofes de ovario (OR = 2,43; IC = 1,01-5,88) pero no a cánceres invasivos (OR = 1,60; IC = 0,90-2,87)³⁹⁵. Aunque en la mayoría de los estudios no se ha observado que el uso de fármacos para la fecundidad aumente el riesgo global de cáncer de mama, los resultados de un estudio de casos y controles indicaron que la administración prolongada o reiterada de gonadotropinas exógenas (6 ciclos o más) puede aumentar el riesgo³⁹⁶. En conjunto, los datos disponibles son bastante tranquilizadores. ***No se ha establecido una relación causal entre el tratamiento con gonadotropinas exógenas y el cáncer de mama o de ovario, aunque sin duda están justificados estudios a más largo plazo, y lo mejor es evitar un tratamiento prolongado cuando hay pocas posibilidades de éxito.***

Volver al principio

Tratamiento pulsátil con GnRH

El tratamiento pulsátil con GnRH exógena se ha empleado con éxito para la inducción de la ovulación desde 1980^{397,398}. Comparado con otros métodos, el tratamiento con GnRH tiene numerosas ventajas y algunos inconvenientes. Una vez establecido, el método es sencillo de usar, no requiere una supervisión minuciosa y costosa, y entraña poco riesgo de embarazo múltiple e hiperestimulación ovárica. Sin embargo, como el tratamiento con GnRH necesita el mantenimiento de un catéter intravenoso permanente durante 2-3 semanas o más tiempo, muchas mujeres temen un desplazamiento de la aguja u otros problemas técnicos y se muestran reacias a usar el método o lo rechazan. El tratamiento pulsátil con GnRH no se encuentra disponible actualmente en Estados Unidos, pero sí se usa ampliamente en otros lugares del mundo.

La GnRH sintética está disponible en una forma cristalina que, tras reconstitución en un diluyente acuoso, se mantiene estable durante al menos 3 semanas a temperatura ambiente. La GnRH se administra de una forma pulsátil continua mediante una minibomba programable portátil que se debe llevar constantemente, las 24 h, lo que exige cierta habilidad logística al bañarse y dormir. Aunque el fármaco puede administrarse por vía intravenosa o vía subcutánea, la primera de ellas requiere menores dosis (2,5-5 frente a 15-20 µg/pulso), con el consiguiente ahorro de costes, y es más fisiológica y más eficaz. El fármaco se metaboliza con rapidez y tiene una semivida terminal de 10-40 min tras la administración intravenosa. En comparación con los picos breves de las concentraciones séricas que resultan de la administración intravenosa y remedan efectivamente la secreción hipotalámica pulsátil de GnRH, el tratamiento subcutáneo origina una concentración baja más continua de estimulación de GnRH sin picos evidentes.

En efecto, el tratamiento intravenoso pulsátil con GnRH exógena representa un hipotálamo artificial. En las mujeres con hipogonadismo hipogonadótropo con niveles bajos o inexistentes de secreción pulsátil endógena de GnRH, el tratamiento restablece el ritmo pulsátil normal de la GnRH. En las mujeres con otras formas de disfunción ovulatoria, el tratamiento superpone un ritmo normal a un patrón existente pero desorganizado de secreción endógena de GnRH. ***Es importante señalar que el tratamiento pulsátil con GnRH exógena generalmente estimula sólo niveles fisiológicos normales de secreción hipofisaria de gonadotropinas y permite que funcione una regulación por retroalimentación normal de la respuesta hipofisaria por los esteroides y péptidos ováricos. Por lo tanto, el reclutamiento, la selección, el crecimiento y el desarrollo de los folículos en las mujeres que emplean la bomba de GnRH progresan igual que en el ciclo menstrual normal***³⁹⁹⁻⁴⁰¹.

Indicaciones del tratamiento pulsátil con GnRH

Las mujeres estériles anovuladoras con hipogonadismo hipogonadótropo son las mejores candidatas para la inducción de la ovulación con GnRH exógena porque el tratamiento es específico, fisiológico y sumamente eficaz; la bomba de GnRH proporciona las únicas señales dispositivas que probablemente reciban las células gonadótropas hipofisarias. Aunque el fármaco también se puede usar en mujeres con otros trastornos de la ovulación, es eficaz con mucha menos frecuencia, quizá porque la hipófisis tiene más dificultad para interpretar las variadas señales de los estímulos de la GnRH endógena y exógena. Como a menudo se observa en mujeres con poliquistosis ovárica, el aumento del IMC (superior a 24), de la LH sérica (mayor de 15 UI/ml), de la testosterona sérica (superior a aproximadamente 100 ng/dl) y de la insulinemia en ayunas (mayor de aproximadamente 15 U/ml) se asocia a menores tasas de ovulación en respuesta a la GnRH exógena y a menores índices de embarazo por ciclo ovulatorio^{402,403}. La bomba de GnRH también resulta eficaz en la mujeres con hiperprolactinemia y ofrece una alternativa a las gonadotropinas exógenas cuando el tratamiento con agonistas dopaminérgicos fracasa o no puede tolerarse.

Pautas de tratamiento con GnRH exógena

La GnRH exógena es más eficaz cuando se administra por vía intravenosa en dosis bajas (2,5-5 µg/pulso) con un intervalo constante (cada 60-90 min)⁴⁰². Las mujeres que no logran ovular pueden responder a una dosis mayor (10-20 µg)^{404,405}. Como ocurre con el clomifeno y las gonadotropinas exógenas, el tratamiento debe iniciarse con una dosis baja e incrementarse gradualmente para satisfacer las necesidades de la paciente porque el riesgo de embarazo múltiple aumenta con la dosis en pulsos⁴⁰⁶. En gran medida, la dosis y la duración del tratamiento con GnRH exógena necesarias para inducir la ovulación dependen del medio endocrino subyacente^{402,407,408}.

En las mujeres con hipogonadismo hipogonadótropo primario, una dosis baja (2,5 µg/pulso) puede inducir con eficacia la ovulación, pero las concentraciones de LH en la fase folicular se pueden mantener inferiores a las normales y las concentraciones de progesterona en la fase lútea a menudo están disminuidas; ambas suelen ser normales cuando se emplea una dosis mayor de GnRH (5 µg/pulso). Normalmente se necesita un tratamiento más prolongado porque los depósitos disponibles de gonadotropinas hipofisarias están muy reducidos como consecuencia de los niveles históricamente bajos de secreción de GnRH endógena. En las mujeres con hipogonadismo hipogonadótropo idiopático secundario, el tratamiento debe iniciarse con una dosis baja de GnRH (2,5 µg/pulso); una dosis superior (5 µg/pulso) se asocia a mayores concentraciones de estradiol y LH en la fase folicular y la fase lútea, una fase folicular breve, génesis de múltiples folículos y mayor riesgo de embarazo múltiple, posiblemente porque la sensibilización hipofisaria u ovárica previa confiere mayor reactividad al tratamiento con GnRH^{402,409}.

La respuesta endocrina de las mujeres con poliquistosis ovárica a la GnRH exógena pulsátil (5 µg/pulso) es muy anómala, pero puede normalizarse con el tratamiento previo con un agonista de la GnRH de acción prolongada (administración subcutánea diaria, no una inyección de acción retardada) durante 6-8 semanas justo antes de iniciar el tratamiento pulsátil con GnRH exógena^{401,402,410}. Sin tratamiento previo con un agonista de la GnRH, las concentraciones de FSH, LH y estradiol en la fase folicular y las concentraciones de estradiol en la fase lútea están anormalmente elevadas. Tras la regulación preliminar a la baja con un agonista de la GnRH, las características endocrinas de los ciclos inducidos mejoran considerablemente y se parecen más a las observadas en ciclos ovulatorios espontáneos de mujeres sanas. Salvo que una regulación a la baja similar con un agonista de la GnRH también preceda a los ciclos posteriores, la respuesta al tratamiento con GnRH exógena de nuevo será anómala. Es probable que los efectos beneficiosos del tratamiento previo con agonistas de la GnRH se deban a la supresión de las concentraciones intraováricas de andrógenos⁴¹¹ y a los mejores (mayores) cocientes FSH/LH antes de iniciar el tratamiento con GnRH⁴¹².

Una vez conseguida la ovulación, el tratamiento con GnRH se puede mantener con una frecuencia de pulsos equivalente o más lenta (cada 120-240 min)^{402,404}. Aunque cualquiera de las dos puede estimular una secreción suficiente de LH endógena para sustentar la función normal del cuerpo lúteo, una frecuencia más lenta se parece más a la frecuencia reducida de pulsos endógenos observada en los ciclos normales durante la fase lútea, y puede contribuir a reducir el coste del tratamiento. Sin embargo, es más sencillo, mucho menos costoso e igual de eficaz interrumpir la bomba después de la ovulación y apoyar la fase lútea con pequeñas dosis de GCh (2 000 UI cada 3 días)⁴⁰² o progesterona exógena.

Una de las ventajas del tratamiento con bomba de GnRH con respecto al tratamiento con gonadotropinas exógenas es que no se necesita supervisión una vez que se ha establecido una pauta terapéutica eficaz. Por supuesto, pueden utilizarse determinaciones del estradiol y ecografía ovárica seriadas para supervisar el tratamiento, pero no son necesarias. Se pueden obtener pruebas objetivas de ovulación mediante registros de la TCB o mediciones periódicas de la progesterona. Si es necesario, se puede calcular con más exactitud el momento de la ovulación vigilando la excreción urinaria de LH como en los ciclos ovulatorios espontáneos o inducidos por clomifeno.

Resultados del tratamiento con GnRH exógena

En general, las tasas de ovulación en respuesta al tratamiento pulsátil con GnRH exógena varían entre el 50 % y el 80 %, mientras que la

probabilidad de fecundación en los ciclos oscila entre el 10 % y el 30 % en los ciclos ovulatorios^{402,405,413}. **Los resultados son mejores en las mujeres con hipogonadismo hipogonadótropo y peores en las que presentan poliquistosis ovárica**^{402,405,413,414}. En las primeras, la fecundidad en los ciclos es la misma que la observada en mujeres fecundas normales, y las tasas de embarazo acumuladas pueden alcanzar el 80 % o incluso más después de 6-12 ciclos de tratamiento^{402,404,413,415}. En las segundas, la fecundidad en los ciclos y los índices de embarazo acumulados son sólo moderadamente inferiores, cuando la ovulación se puede inducir con éxito, y el tratamiento previo con un agonista de la GnRH mejora los índices de ovulación^{402,404,413}.

En conjunto, el tratamiento pulsátil con GnRH puede lograr tasas de ovulación y de embarazo semejantes o incluso superiores a las observadas con gonadotropinas exógenas en mujeres con poliquistosis ovárica⁴¹⁴. No obstante, está mucho menos claro en qué medida se pueden comparar los dos tratamientos en mujeres eugonadótropas con anovulación resistente al clomifeno, en teoría la cuestión clínica más importante, porque ningún estudio ha examinado su eficacia relativa en una población tan seleccionada. En un pequeño ensayo aleatorizado y controlado, en el que se comparó directamente el tratamiento pulsátil con GnRH (10-20 µg/90 min) después de la inhibición con un agonista de la GnRH (nafarelina 400 µg/día durante 3 semanas o más tiempo) con citrato de clomifeno (50-150 mg/día en los días 3-7 del ciclo) como estrategias de primera línea de inducción de la ovulación durante 2-3 ciclos, se observaron índices de ovulación y embarazo semejantes en los dos grupos⁴⁰⁵. Estos datos sirven para resaltar de nuevo que es mejor reservar las pautas de inducción de la ovulación más complicadas y costosas, como la bomba de GnRH o las gonadotropinas exógenas, para las mujeres que no consiguen ovular tras recibir citrato de clomifeno.

Aparte de requerir una supervisión menos estricta o incluso nula después de establecer una pauta terapéutica eficaz, otra ventaja del tratamiento pulsátil con GnRH sobre el tratamiento con gonadotropinas exógenas es que rara vez provoca el desarrollo y la ovulación de múltiples folículos; por lo tanto, el riesgo de gestación múltiple es mucho menor y el de hiperestimulación ovárica intensa, prácticamente inexistente. En la serie individual más extensa recopilada, con 100 embarazos en 600 ciclos estimulados con GnRH en casi 300 mujeres con diversos trastornos de la ovulación, sólo se registraron 4 embarazos múltiples (incidencia del 4 %, 1 embarazo de trillizos y 3 de gemelos) y ningún caso de hiperestimulación ovárica moderada o intensa⁴⁰². En la mayoría de las restantes series similares, pero de menor magnitud, la incidencia de embarazo múltiple ha variado entre el 7 % y el 9 %^{404,413,414}. En conjunto, el riesgo de embarazo múltiple en ciclos de concepción inducidos por GnRH es semejante al asociado al tratamiento con clomifeno (5-8 %) y un 40-75 % inferior al asociado al tratamiento con gonadotropinas exógenas en mujeres anovuladoras (alrededor del 15 %).

La incidencia global de abortos espontáneos en ciclos de concepción inducidos por GnRH exógena es de aproximadamente el 30 %^{402,413}. Como se ha observado en la mayoría de los estudios de embarazos resultantes del tratamiento con gonadotropinas exógenas^{325,326,416}, los índices de aborto son más bajos en las mujeres con hipogonadismo hipogonadótropo (inferiores al 20 %) y más altas en las que presentan poliquistosis ovárica (superiores al 40 %)^{401,402,413}.

Considerados en conjunto, los resultados conseguidos con el tratamiento pulsátil con GnRH exógena respaldan su uso como fármaco de elección para la inducción de la ovulación en las mujeres estériles anovuladoras con hipogonadismo hipogonadótropo^{402,413}. **Por desgracia, pocos médicos están familiarizados con el método, y relativamente pocas mujeres consideran que es una opción atractiva tras considerar las alternativas disponibles.**

Volver al principio

Agonistas dopaminérgicos

La hiperprolactinemia y su tratamiento con agonistas dopaminérgicos se consideran con detalle en otra parte de este libro en el contexto de su asociación con la amenorrea (cap. 11). Los detalles de interés de esa exposición se resumen de nuevo brevemente en este capítulo en un comentario centrado en el uso de agonistas dopaminérgicos para la inducción de la ovulación.

Los dos agonistas dopaminérgicos más frecuentes que se utilizan en clínica son la bromocriptina y la cabergolina. Ambos son alcaloides del cornezuelo del centeno que imitan las acciones de la dopamina mediante su unión a los receptores dopaminérgicos. Las concentraciones séricas de bromocriptina alcanzan un máximo 1-3 h después de una dosis oral, y muy poco es lo que queda en la circulación 14 h después de la administración; en general, una dosis oral de 2,5 mg disminuye las concentraciones de prolactina durante un período de hasta 12 h⁴¹⁷. Cuando se administra por vía vaginal, la misma dosis de bromocriptina tiene efectos máximos aproximadamente 10-12 h más tarde, que se mantienen durante 12 h más⁴¹⁸. La cabergolina es un agonista dopaminérgico de acción más prolongada con gran afinidad por el receptor dopaminérgico. Una sola dosis de cabergolina inhibe con eficacia la secreción de

prolactina durante 7 días o más tiempo⁴¹⁹.

Al igual que la dopamina hipotalámica endógena, los agonistas inhiben directamente la secreción de prolactina por las células lactótropas hipofisarias. Al normalizar las concentraciones séricas de prolactina, el tratamiento con agonistas dopaminérgicos permite que el eje hipotálamo-hipófiso-ovárico eluda la influencia inhibitoria de la hiperprolactinemia sobre la secreción pulsátil de GnRH, y que vuelva a funcionar con normalidad, restableciendo así la función ovulatoria. Como incluso los adenomas hipofisarios secretores de prolactina siguen siendo sensibles a las acciones de la dopamina, los agonistas son eficaces en las mujeres hiperprolactinémicas con y sin adenoma hipofisario⁴²⁰.

Indicaciones del tratamiento con agonistas dopaminérgicos

Los agonistas dopaminérgicos constituyen el tratamiento de elección de las mujeres estériles hiperprolactinémicas con disfunción ovulatoria que desean quedarse embarazadas. Aunque algunas mujeres hiperprolactinémicas responden al tratamiento con clomifeno, la mayoría no lo hace, porque las consecuencias neuroendocrinas de la hiperprolactinemia generalmente interrumpen el mecanismo por el cual el clomifeno ejerce su acción terapéutica.

El tratamiento con agonistas dopaminérgicos puede ser sumamente eficaz en las mujeres con galactorrea y concentraciones séricas normales de prolactina⁴²¹. Con pocas excepciones, se considera que la presencia de galactorrea es un indicador fidedigno de secreción excesiva de prolactina. Las posibles explicaciones de la hiperprolactinemia oculta son el exceso de producción de formas biológicamente activas de prolactina no detectadas en todos los sistemas de inmunoanálisis, y la secreción nocturna transitoria pero excesiva de prolactina que no se identifica en muestras de sangre extraídas al azar⁴²¹⁻⁴²⁵.

Hasta el 30 % de las mujeres con poliquistosis ovárica pueden presentar hiperprolactinemia leve^{426,427}. También se ha dicho que los niveles reducidos de inhibición dopaminérgica son una causa que contribuye a las elevadas concentraciones séricas de LH observadas en las mujeres con el trastorno^{426,428}. Por consiguiente, los agonistas dopaminérgicos también se han recomendado como tratamiento complementario para las mujeres anovuladoras hiperprolactinémicas con poliquistosis ovárica que necesitan gonadotropinas exógenas. Los datos indican que el tratamiento previo con un agonista dopaminérgico puede atenuar la respuesta ovárica a las gonadotropinas exógenas y, en consecuencia, contribuir a reducir los riesgos de embarazo múltiple y de hiperestimulación ovárica asociados a dicho tratamiento⁴²⁷.

Pautas terapéuticas con agonistas dopaminérgicos

Como muchas mujeres hiperprolactinémicas son muy sensibles a dosis bajas de agonistas dopaminérgicos, en general el tratamiento debe iniciarse con una dosis baja y aumentarse de forma gradual hasta establecer la dosis necesaria para restablecer y mantener la euprolactinemia. Aunque la dosis que se acaba necesitando se relaciona aproximadamente con el grado de hiperprolactinemia, muchas mujeres con concentraciones muy elevadas de prolactina responden a dosis relativamente bajas de agonistas dopaminérgicos. Con gran frecuencia, la dosis de agonista dopaminérgico necesaria para mantener la euprolactinemia es inferior a la necesaria para conseguirla inicialmente⁴²⁹.

En el caso de la bromocriptina, el tratamiento se suele iniciar con una dosis de 1,25 mg a 2,5 mg, administrada a la hora de acostarse para inhibir con más eficacia el incremento nocturno normal de la secreción de prolactina. Una dosis inicial baja también ayuda a reducir al mínimo la frecuencia y la intensidad de los efectos secundarios digestivos y cardiovasculares relacionados con la estimulación del receptor dopaminérgico⁴³⁰. ***Las concentraciones de prolactina descienden y se estabilizan poco después de comenzar el tratamiento, y la repetición de la determinación de prolactina demuestra de manera fiable la eficacia de cualquier dosis ya en el plazo de una semana.*** Si es necesario, puede añadirse una segunda dosis, administrada con el desayuno o el almuerzo. Aunque la mayoría de las mujeres responden a 2,5-5 mg de bromocriptina al día, algunas pueden necesitar hasta 10 mg diarios¹³.

El tratamiento con cabergolina se suele iniciar con una dosis de 0,25 mg dos veces a la semana, que luego se incrementa de forma gradual aproximadamente cada 4 semanas hasta establecer la dosis eficaz. En la mayoría de los casos, las concentraciones de prolactina se normalizan con 0,5-1 mg a la semana; casi nunca se necesitan dosis mayores de 2 mg a la semana^{13,429}. ***La cabergolina ha resultado eficaz en el 70-85 % de las mujeres hiperprolactinémicas resistentes al tratamiento con bromocriptina o que no lo toleran***^{13, 429, 431}.

Las gonadotropinas exógenas y el tratamiento pulsátil con GnRH exógena son estrategias alternativas eficaces de inducción de la ovulación para las pocas mujeres que no responden a un agonista dopaminérgico, solo o en combinación con clomifeno.

Resultados del tratamiento con agonistas dopaminérgicos

En general, el tratamiento con agonistas dopaminérgicos normaliza y mantiene las concentraciones normales de prolactina en el 60-85 % de las mujeres con hiperprolactinemia. Las menstruaciones cíclicas se restablecen en el 70-90 %, habitualmente en las 6-8 semanas siguientes al inicio del tratamiento, y los ciclos ovulatorios se recuperan en el 50-75 % de las mujeres tratadas con o sin tumores^{13, 14, 429}. La probabilidad de éxito del tratamiento es moderadamente inferior en las mujeres con concentraciones muy elevadas de prolactina (superiores a 100 ng/ml) que en las que presentan menores grados de hiperprolactinemia. Las secreciones mamarias suelen disminuir llamativamente en unas 6 semanas y, por lo general, la galactorrea desaparece por completo en un período unas dos veces mayor. Después de suspender el tratamiento con agonistas dopaminérgicos, la hiperprolactinemia y la disfunción menstrual asociada reaparecen en el 75-80 % de las mujeres.

Un estudio clínico controlado y aleatorizado de más de 450 mujeres con amenorrea e hiperprolactinemia reveló que la cabergolina era más eficaz que la bromocriptina para conseguir y mantener concentraciones normales de prolactina y restablecer la menstruación y la función ovulatoria, y que también era mejor tolerada; el cumplimiento de un tratamiento dos veces a la semana (cabergolina) es también mejor que el de una pauta dos veces al día (bromocriptina)¹³.

Efectos secundarios de los agonistas dopaminérgicos

En conjunto, los efectos secundarios de los agonistas dopaminérgicos son frecuentes, pero también en general bien tolerados y más intensos durante las primeras 2 semanas de tratamiento. Como la bromocriptina estimula los receptores dopaminérgicos D1 y D2, la mayoría de las mujeres presentan efectos adversos adrenérgicos leves⁴³⁰, de los cuales los más habituales son mareo, náuseas, vómitos, congestión nasal e hipotensión ortostática. Aunque la cabergolina produce efectos secundarios parecidos, suelen ser menos frecuentes e intensos, muy probablemente por la mayor afinidad del fármaco por los receptores dopaminérgicos D2. Los efectos adversos son suficientemente intensos para motivar la suspensión del tratamiento en un 12 % de las mujeres tratadas con bromocriptina y en el 3 % de las tratadas con cabergolina¹³.

Los efectos secundarios pueden reducirse al mínimo empezando con una dosis baja, que luego se aumenta gradualmente según las necesidades y la tolerancia. También se mejora la tolerancia tomando los fármacos con un tentempié o una comida. Cuando es necesario, la administración vaginal de bromocriptina o cabergolina puede contribuir a reducir los efectos secundarios y mejorar el cumplimiento⁴³²⁻⁴³⁴. Gran parte de una dosis administrada por vía oral no se absorbe ni se metaboliza con rapidez en el primer paso a través del hígado, sin embargo la absorción vaginal es más completa y evita el metabolismo hepático inmediato. Por consiguiente, a menudo se consiguen resultados terapéuticos con dosis inferiores cuando los fármacos se administran por vía vaginal.

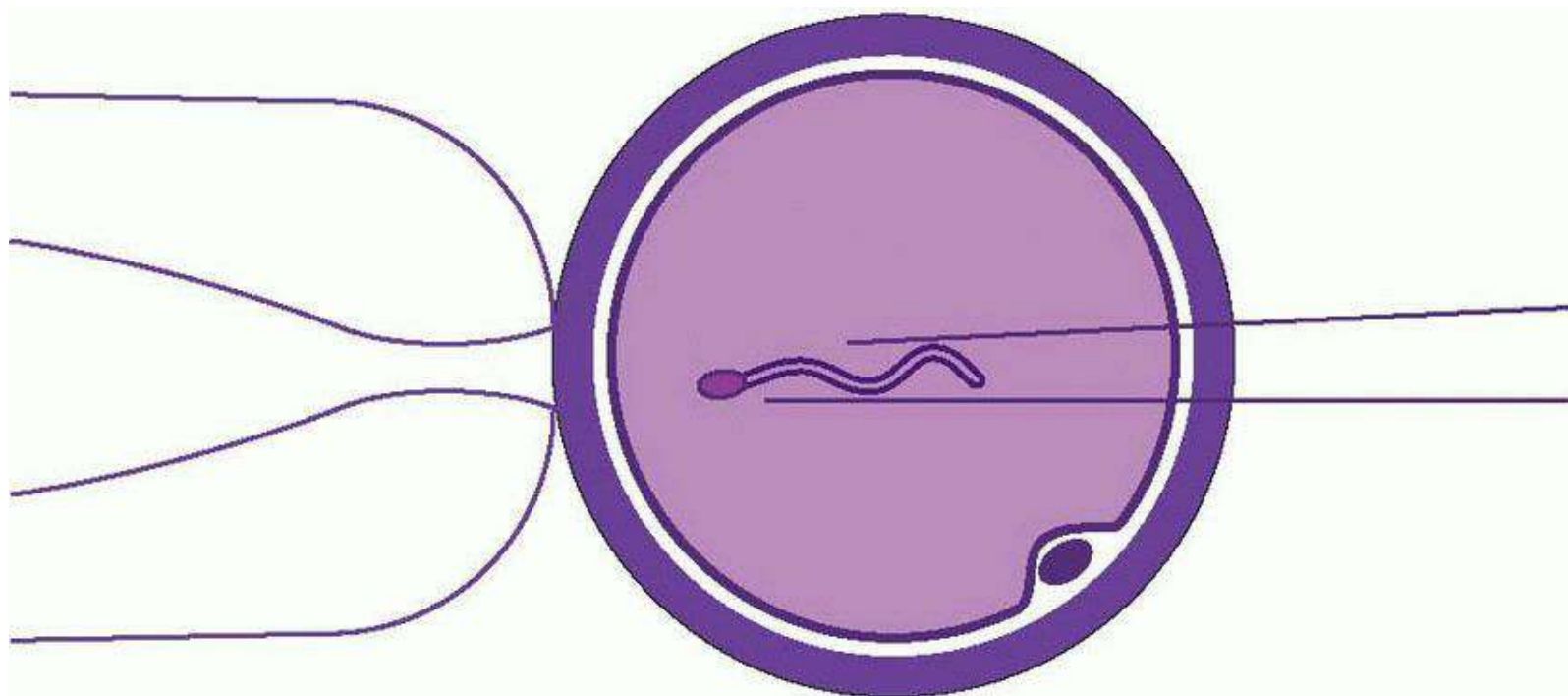
Riesgos del tratamiento con agonistas dopaminérgicos

No hay indicios de que los agonistas dopaminérgicos aumenten el riesgo de abortos espontáneos o defectos congénitos. Numerosos estudios de mujeres que se han quedado embarazadas durante el tratamiento no revelaron incremento alguno de la incidencia de abortos espontáneos ni de anomalías congénitas en gestaciones resultantes del tratamiento con bromocriptina^{13,435-438} o cabergolina^{13,418,429,431}.

El tratamiento de la enfermedad de Parkinson con cabergolina u otro agonista dopaminérgico, pergolida, se ha asociado a un aumento de 4-7 veces el riesgo de cardiopatía valvular (regurgitación aórtica, mitral o tricuspídea)^{439,440}. El riesgo parece deberse a estimulación mitógena de células valvulares normalmente latentes a través de la activación de receptores de serotonina (5-hidroxitriptamina, 5-HT), específicamente el receptor⁴⁴¹ 5-HT_{2B}. La bromocriptina, que carece de actividad agonista para 5-HT_{2B}, no se ha asociado a aumento alguno del riesgo de cardiopatía valvular. Aunque las dosis de cabergolina usadas en el tratamiento de la hiperprolactinemia son menos del 10 % de las usadas para el tratamiento de la enfermedad de parkinson y no se han asociado a la aparición de valvulopatías, parece prudente usar la menor dosis eficaz de cabergolina durante el menor tiempo posible para lograr los objetivos terapéuticos. Los datos actuales no recomiendan la ecocardiografía antes ni durante el tratamiento con dosis bajas de cabergolina en las mujeres asintomáticas.

Todas las referencias están disponibles en: <http://www.lwwes.com/fritzandsperoff>

Volver al principio



Herramientas de imágenes

Las técnicas de reproducción asistida (TRA) abarcan todas las técnicas que implican la manipulación directa de los ovocitos fuera del cuerpo. La primera forma de TRA, y todavía la más frecuente, es la fecundación *in vitro* (FIV), pero existen otras técnicas relacionadas dentro del campo de las TRA. El éxito de las TRA modernas ha revolucionado totalmente la evaluación y el tratamiento de la esterilidad. Algunos tratamientos tradicionales han quedado obsoletos, mientras que otros actualmente sólo tienen aplicaciones limitadas debido a que las TRA son simplemente más eficaces. Esta tendencia realmente se mantendrá.

La FIV consiste en una secuencia de pasos muy coordinados que comienza con la hiperestimulación ovárica controlada con gonadotropinas exógenas, seguida de la recuperación de los ovocitos de los ovarios bajo guía de la ecografía transvaginal, fecundación en el laboratorio y transferencia transcervical del embrión al útero. El primer niño concebido por FIV nació en 1976 y fue ectópico¹. El primer niño que nació producto de una FIV lo hizo en 1978². Durante los más de 30 años transcurridos desde entonces, las TRA se han perfeccionado y extendido considerablemente, consiguiendo miles de nacimientos en todo el mundo, y actualmente suponen el 1-3 % de todos los nacimientos en Estados Unidos y Europa. Las TRA incluyen en la actualidad métodos para fecundación asistida por inyección intracitoplásmica de espermatozoides (ICSI, *intracitoplasmatic sperm injection*) utilizando espermatozoides aislados del semen u obtenidos por aspiración espermática epididimaria microquirúrgica (MESA, *microsurgical epididymal sperm aspiration*) o extracción espermática testicular (TESE, *testicular sperm extraction*), eclosión embrionaria asistida y diagnóstico genético preimplantación (DGP). En la mayoría de los casos, la FIV se utiliza para ayudar a una pareja estéril a concebir su propio hijo biológico, pero los espermatozoides de donante, los ovocitos de donante y las madres de alquiler también desempeñan un papel importante en las TRA modernas.

Otras formas de TRA son la transferencia intratubárica de ovocitos y espermatozoides (transferencia intratubárica de gametos; GIFT, *gamete intrafallopian transfer*), cigotos (transferencia intratubárica de cigotos; ZIFT, *zygote intrafallopian transfer*) o embriones (transferencia intratubárica de embriones; TET, *tubal embryo transfer*) mediante laparoscopia. Anteriormente estas técnicas más invasivas ofrecían ciertas ventajas sobre la FIV tradicional para algunas parejas estériles, pero ya no. En consecuencia, actualmente sólo tienen indicaciones muy limitadas.

La exposición exhaustiva de las TRA va más allá de la pretensión de un capítulo del libro. El objetivo aquí es ofrecer una descripción general de las indicaciones de TRA, los métodos más frecuentes de estimulación ovárica, recuperación de ovocitos, recuperación de espermatozoides, fecundación y transferencia de gametos/embriones, y los resultados y las complicaciones de las TRA, con especial interés en las tecnologías de reciente desarrollo y en las áreas de controversia.

Indicaciones para la fecundación *in vitro*

La FIV se desarrolló inicialmente como medio para superar la esterilidad debida a enfermedad tubárica irreparable, pero actualmente se aplica de forma mucho más amplia para el tratamiento de casi todas las causas de esterilidad. La FIV está indicada principalmente cuando el método ofrece la forma de superar uno o más obstáculos específicos que no pueden tratarse de otras formas; los ejemplos más evidentes son la enfermedad tubárica grave debida a infección previa o fases avanzadas de endometriosis y la esterilidad por factor masculino grave. La FIV también es a menudo el mejor tratamiento para las parejas con esterilidad multifactorial, ya que el método puede tratar de manera eficaz y al mismo tiempo todas las causas implicadas. La FIV es una opción de tratamiento válida para mujeres con subfecundidad relacionada con la edad o idiopática, y representa el tratamiento de último recurso para las mujeres en las que han fracasado todos los demás tratamientos.

En mujeres con insuficiencia ovárica prematura y en mujeres sanas cuya edad está fuera del intervalo normal de edad reproductiva, la FIV con ovocitos de una donante joven tiene un índice elevado de éxitos. En las mujeres con ovarios normales pero con un útero no funcional (agenesia mülleriana, importantes adherencias intrauterinas, histerectomía previa) y en las que sufren enfermedades en las que el embarazo supondría un riesgo importante para la salud, la FIV con transferencia de embriones a una madre de alquiler ofrece la posibilidad de tener descendencia genética. En parejas portadoras de trastornos autosómicos recesivos, trastornos genéticos ligados al sexo o una translocación cromosómica equilibrada, puede utilizarse la FIV con diagnóstico genético preimplantación para evitar el riesgo de nacimiento de un niño afectado.

Esterilidad por factor tubárico

Antes del desarrollo de la FIV, las mujeres con obstrucción tubárica bilateral irreparable eran básicamente estériles, y el pronóstico de las mujeres con afectación distal menos grave era moderado. En la era moderna de las TRA, los tratamientos quirúrgicos están perdiendo importancia y el pronóstico de las mujeres con esterilidad por factor tubárico ha mejorado espectacularmente. Alrededor del 9 % de las pacientes en las que se utilizan TRA tienen un diagnóstico primario de esterilidad tubárica³. Las ventajas e inconvenientes relativos de la cirugía y la FIV para el tratamiento de la esterilidad por factor tubárico y los factores que influyen en la elección entre ambos tratamientos se comentan con detalle en el capítulo 27, por lo que en este capítulo sólo se resumirán brevemente.

La cirugía reconstructora sigue siendo una opción viable en mujeres jóvenes con enfermedad oclusiva tubárica distal leve o adherencias peritubáricas (dado que los índices de embarazo a término postoperatorios pueden ser superiores al 50 %) ⁴⁻⁶, pero la FIV es el tratamiento de elección en las mujeres con afectación distal grave. Los resultados obtenidos con la cirugía han variado, pero los índices de éxito (10-35 %) son generalmente inferiores a los correspondientes a la FIV, y el riesgo de embarazo ectópico es mayor (5-20 %) ^{3,7-10}. En 2007, el índice global de nacidos vivos con FIV (por inicio de ciclo) en las mujeres estadounidenses con esterilidad de causa tubárica (todas las edades) fue del 30,7 %³. La FIV también es el mejor tratamiento para las mujeres que se mantienen estériles durante al menos un año después de una cirugía tubárica satisfactoria (la probabilidad de éxito disminuye progresivamente con el tiempo después de la intervención), para las mujeres mayores con un grado importante de enfermedad tubárica distal (la fecundidad por ciclo es escasa después de la cirugía tubárica distal y el tiempo es limitado) y para las mujeres con obstrucción tubárica distal recurrente (los intentos repetidos de corregir la enfermedad oclusiva distal rara vez tienen éxito).

Aunque las mujeres con enfermedad tubárica distal grave generalmente no son candidatas para procedimientos de reconstrucción tubárica, en ellas puede ser beneficiosa la cirugía antes de la FIV. ***Los datos obtenidos hasta ahora indican que la hidrosalpinge comunicante (permeabilidad proximal y oclusión distal) reduce la probabilidad de embarazo y parto con hijo vivo después de la FIV en un 50 %.*** El mecanismo del efecto adverso de la hidrosalpinge sobre los resultados de la FIV puede incluir la interferencia mecánica con implantación o efectos tóxicos del embrión o del endometrio¹¹⁻¹⁵. En una revisión sistemática de 2010 que incluyó cinco estudios clínicos aleatorizados con 646 mujeres, se observó que la probabilidad de lograr un embarazo progresivo era el doble tras la salpingectomía laparoscópica por hidrosalpinge antes de la FIV (OR = 2,14; IC = 1,23-3,73)¹⁶. La oclusión proximal laparoscópica de las trompas también aumentó la probabilidad de embarazo clínico, en comparación con la ausencia de intervención (OR = 4,66; IC = 2,47-10,01), y ningún procedimiento quirúrgico fue superior¹⁶. Se han sugerido otros tratamientos, como la aspiración, bajo guía ecográfica, de la hidrosalpinge tras la obtención de ovocitos¹⁷, pero su eficacia todavía no ha sido demostrada, y los datos sugieren que el líquido vuelve a acumularse con rapidez¹⁸.

La oclusión tubárica proximal observada durante la histerosalpingografía (HSG) no suele ser real y se debe a un «espasmo cornual» u otros fallos técnicos del procedimiento (cap. 27). ***Los esfuerzos por confirmar el diagnóstico están justificados; de lo contrario, muchas mujeres pueden recurrir innecesariamente a la FIV.*** Son métodos habituales la HSG repetida¹⁹ y la «cromotubación» laparoscópica²⁰⁻²². Tanto la canulación tubárica selectiva fluoroscópica como la histeroscópica establecen el diagnóstico y proporcionan el medio para el tratamiento eficaz^{19, 20, 23-27}. La resección y anastomosis segmentaria microquirúrgica es otro tratamiento demostrado para la obstrucción tubárica proximal real²⁸⁻³¹, pero necesita una experiencia técnica que no es frecuente. La FIV es la alternativa

evidente cuando la canulación está contraindicada (salpingitis ístmica nudosa) o es técnicamente ineficaz, y cuando la esterilidad persiste durante más de 6-12 meses después del procedimiento.

Aproximadamente un millón de mujeres estadounidenses se someten cada año a un procedimiento de **esterilización tubárica** programada; hasta un 7 % se arrepiente luego de su decisión, y cerca del 1 % solicita la corrección de la esterilización^{32,33}. Los motivos aludidos con mayor frecuencia para arrepentirse son las nuevas relaciones de pareja, los cambios en los objetivos de planificación familiar y la muerte de un hijo. Las mujeres jóvenes, las mujeres que no han sido informadas de todas las opciones anticonceptivas o cuya decisión estuvo influida por terceros (pareja, otro familiar, amigo o médico), y las mujeres esterilizadas justo después de un parto o un aborto provocado tienen más probabilidades de arrepentirse^{34,35}. Las mujeres de menos de 30 años tienen el doble de probabilidades que las mujeres de más edad de manifestar arrepentimiento, 3,5 a 18 veces más probabilidades de solicitar información sobre la inversión del procedimiento y aproximadamente ocho veces más probabilidades de emprender la inversión de la esterilización o una FIV³⁶.

Las mujeres jóvenes esterilizadas mediante anillos o grapas metálicas y aquellas que no tienen otros factores de esterilidad son las que tienen el mejor pronóstico quirúrgico; los índices de éxito son menores en las mujeres de más edad, en las esterilizadas mediante cauterización (en particular, técnicas de quemadura múltiple) y en las mujeres con otros factores de esterilidad³⁷⁻⁴⁴. ***Aunque los índices de concepción son bastante buenos (45-82 %) tras la anastomosis tubárica microquirúrgica en mujeres debidamente seleccionadas, la FIV es una alternativa válida a la cirugía, sobre todo para las mujeres de más edad, las que tienen un pronóstico quirúrgico adverso, las que prefieren evitar la cirugía y las que sólo desean tener un único embarazo adicional.***

Endometriosis

La asociación entre endometriosis y esterilidad y los mecanismos que pueden explicar dicha relación se comentan con detenimiento en el capítulo 29. En resumen, el 20-40 % de las mujeres estériles tiene endometriosis, y los datos acumulados indican que la fecundidad disminuye con la gravedad de la enfermedad. La endometriosis puede causar esterilidad por deformación de la anatomía anexial e interferencia con la captura del óvulo⁴⁵, o posiblemente al alterar el desarrollo de los ovocitos, el inicio de la embriogénesis o la receptividad endometrial⁴⁶⁻⁵⁰. Debe preverse que la FIV supere los obstáculos anatómicos y, aunque pudiera parecer menos probable que superara los trastornos funcionales del desarrollo de los ovocitos, embrionario y endometrial, los resultados observados en las mujeres con endometriosis sugieren que sí puede. La endometriosis es el diagnóstico primario en aproximadamente el 5 % de las pacientes que utilizan TRA³.

Las opciones terapéuticas para las mujeres estériles con estadios avanzados de endometriosis son el tratamiento quirúrgico conservador y la FIV. Para las pacientes con síntomas intensos, la cirugía es la opción de tratamiento más lógica. Los datos de series de casos indican que los índices acumulados de embarazo 1-3 años después del tratamiento quirúrgico generalmente son de alrededor del 50 % para las mujeres con endometriomas⁵¹⁻⁵⁴ y de cerca del 30 % para las mujeres con obliteración completa del fondo de saco^{51,55}. Es importante que la técnica quirúrgica sea cuidadosa porque la función ovárica puede afectarse por la escisión de una cantidad excesiva de tejido o lesión de los vasos hiliares⁵⁶; el riesgo de insuficiencia ovárica tras la escisión de endometriomas ováricos bilaterales es de, aproximadamente, el 2,5 %⁵⁷. ***Después del tratamiento quirúrgico, la elección entre la conducta expectante, el tratamiento empírico y la FIV debe basarse en la edad, los resultados quirúrgicos y la gravedad de otros factores de esterilidad coexistentes.***

Las mujeres estériles asintomáticas con endometriosis avanzada, incluidas las que presentan endometriomas ováricos, pueden ser tratadas mediante cirugía o directamente por FIV. No existen datos convincentes que indiquen que los endometriomas tengan un efecto adverso significativo en la respuesta a la estimulación ovárica o en los resultados de la FIV⁵⁸⁻⁶⁵. Por lo tanto, los endometriomas pueden dejarse sin tratar antes de la FIV. La aspiración de los endometriomas antes de la estimulación ovárica o en el momento de la recuperación del ovocito se ha asociado a un mayor riesgo de aparición de un absceso ovárico⁶⁶⁻⁶⁸, aunque el riesgo parece bastante bajo⁶⁹.

Las opciones terapéuticas para las mujeres asintomáticas con endometriosis mínima o leve, confirmada o presunta, y sin otros factores de esterilidad son la conducta expectante, el tratamiento quirúrgico, el tratamiento empírico con clomifeno o gonadotropinas exógenas e IIU, y la FIV. En mujeres mayores, mujeres con otros factores de esterilidad coexistentes y mujeres en los que han fracasado otros tratamientos, la FIV a menudo es la mejor opción.

Los resultados de una revisión sistemática de 2006 que incluyó tres estudios clínicos aleatorizados con 165 mujeres estériles con endometriosis de diversa gravedad sugirieron que el tratamiento con un agonista de la GnRH durante 3-6 meses antes de la FIV puede aumentar las probabilidades de embarazo (OR = 4,28; IC = 2-9,15)⁷⁰. Sin embargo, dado que el tratamiento prolongado con un agonista

de la gonadolibarina (GnRH) puede también disminuir la respuesta a la estimulación ovárica, la mayoría de los médicos no se inclinan por el tratamiento inhibitor antes de la FIV.

Esterilidad por factores masculinos

La baja calidad del semen es la única causa de esterilidad en aproximadamente un 20 % de las parejas estériles y un factor contribuyente importante en otro 20-40 % de parejas con fracaso de la reproducción^{71,72}. Muchos hombres estériles sufren trastornos que pueden corregirse con tratamiento médico o quirúrgico y que, si se diagnostican y tratan correctamente, pueden resolverse y permitirles una concepción natural con sus parejas⁷². En otros casos, las anomalías leves pero importantes del semen pueden resolverse mediante IIU. **Cuando el tratamiento no es posible o fracasa, y la inseminación con espermatozoides de donante no es una opción aceptable, la FIV y la ICSI, con espermatozoides aislados del semen o extraídos del epidídimo o de los testículos, ofrece una esperanza muy realista de éxito.** La evaluación y el tratamiento de la esterilidad por factores masculinos se tratan en el capítulo 30. La exposición de este capítulo se limita a las indicaciones de las TRA⁷².

La probabilidad de esterilidad por factor masculino es mayor en los hombres cuyo semen muestra de manera repetida una concentración de espermatozoides inferior a 15 millones/ml, una motilidad progresiva inferior al 32 % o un porcentaje de espermatozoides morfológicamente normales inferior al 4 % (criterios estrictos, norma III de la OMS)⁷³. La probabilidad global de esterilidad masculina aumenta con el número de parámetros anómalos en el intervalo subfecunda; la probabilidad es de dos a tres veces mayor cuando un parámetro es anómalo, cinco a siete veces mayor cuando dos parámetros son anómalos y 16 veces mayor cuando los tres parámetros son anómalos⁷⁴. **Está indicada una evaluación genética adicional en los hombres con oligospermia importante (concentración de espermatozoides < 5 millones/ml) cuyos espermatozoides pueden usarse para ICSI (cap. 30).**

El tratamiento médico o quirúrgico para normalizar o al menos mejorar una calidad baja del semen siempre es la primera opción y la más apropiada, cuando sea posible. Cuando el tratamiento no es viable o no tiene éxito, la IIU en el momento oportuno puede ayudar a mejorar la fecundidad del ciclo en algunas parejas con esterilidad por factor masculino. **Se consiguen mejores resultados cuando el número de espermatozoides móviles totales es superior a aproximadamente 10 millones⁷⁵⁻⁷⁷ y al menos el 14 % de los espermatozoides tiene una morfología normal (criterios estrictos; norma III de la OMS)⁷⁸.** Recuentos superiores no aumentarán más la probabilidad de tener éxito^{75,79}, y rara vez es eficaz la IIU cuando se insemina menos de 1 millón de espermatozoides móviles totales^{80,81}. Los índices de éxito con IIU son mejores cuando el 14 % o más de los espermatozoides tiene una morfología normal (criterios estrictos), intermedios cuando los valores están entre el 4 % y el 14 %, y generalmente bastantes desfavorables cuando el porcentaje de espermatozoides normales es inferior al 4 %⁷⁸. La probabilidad de éxito con IIU también disminuye a medida que aumenta la edad de la pareja femenina y con la coexistencia de factores de esterilidad (disfunción ovuladora, factores uterinos y tubáricos).

Cuando la IIU no es posible, el pronóstico de éxito de la IIU es precario, o la IIU no tiene éxito y se rechaza la inseminación terapéutica de donante, la FIV es la alternativa lógica. Aproximadamente el 18 % de las pacientes que usan TRA tienen un diagnóstico primario de esterilidad por factor masculino³.

Los índices de fecundación convencional en los ciclos de FIV generalmente son bajas cuando el recuento total de espermatozoides móviles es inferior a 2-3 millones (tras lavado)⁸². Numerosos estudios han observado que los índices de fecundación convencional también disminuyen cuando menos del 4 % de los espermatozoides es morfológicamente normal⁸³⁻⁸⁷. Aunque la teratospermia está ampliamente aceptada como una indicación para la fecundación asistida por ICSI, los que no observan diferencias en cuanto a la fecundación, la gestación y los índices de recién nacidos vivos con ICSI, en comparación con la fecundación convencional, no contemplan la teratospermia aislada como una indicación para la ICSI⁸⁸⁻⁹¹.

Disfunción ovulatoria

En las mujeres con trastornos de la ovulación (hipogonadismo hipogonadotrópico, poliquistosis ovárica, trastornos tiroideos, hiperprolactinemia), la inducción a la ovulación en solitario suele restablecer la fecundidad (cap. 31), pero para algunas que necesitan gonadotropinas exógenas, la inducción a la ovulación es difícil de lograr o da lugar uniformemente a una hiperestimulación ovárica y cancelación del ciclo por riesgo indebido de síndrome de hiperestimulación ovárica y gestación múltiple de orden elevado. En estas pacientes, la FIV es una alternativa terapéutica evidente, haciendo que su elevada sensibilidad a la estimulación por las gonadotropinas sea un recurso en lugar de una posibilidad. La disfunción ovulatoria es el diagnóstico principal en aproximadamente el 7 % de las pacientes que usan TRA³.

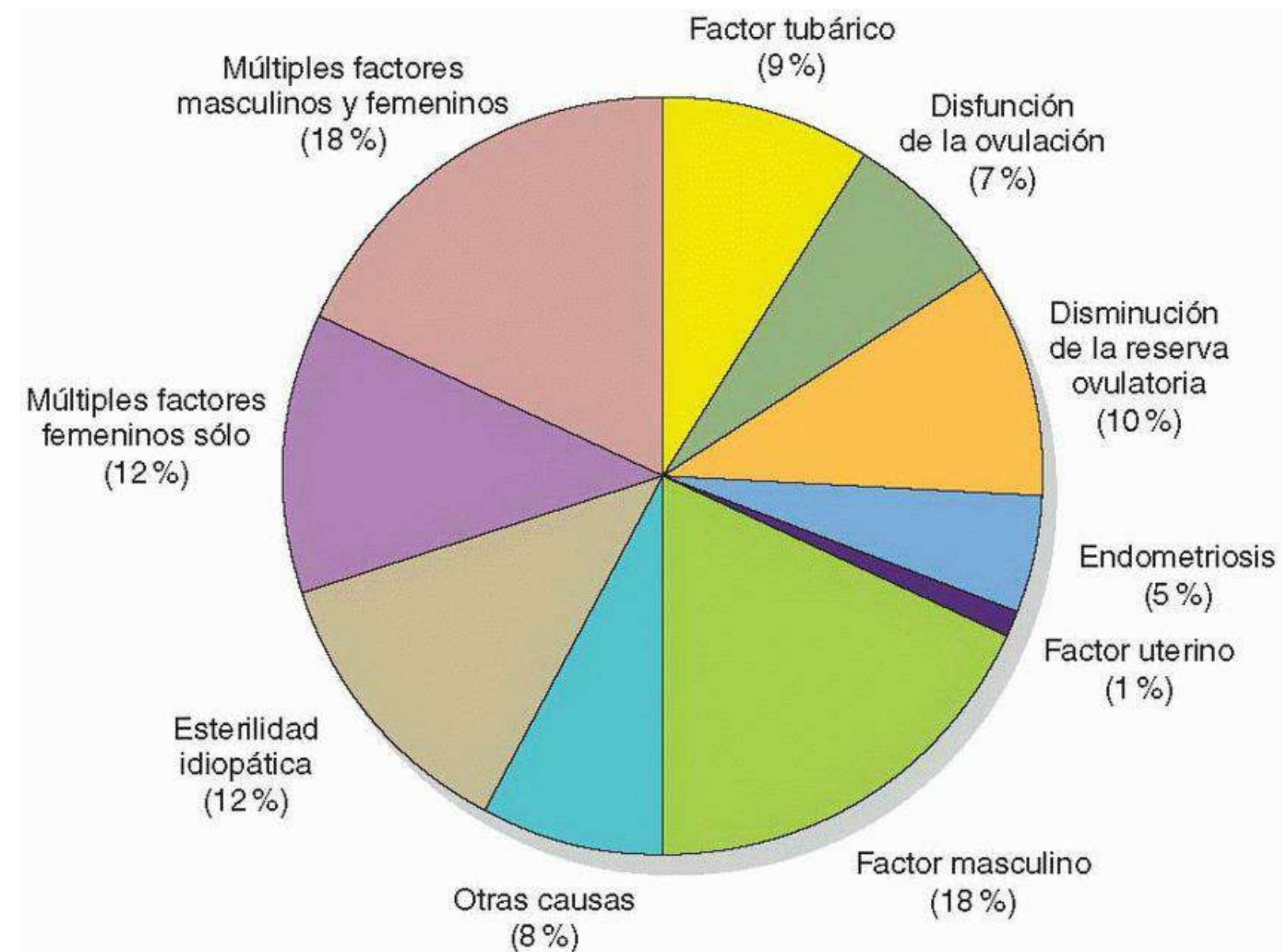
Esterilidad idiopática

La incidencia de esterilidad idiopática varía entre el 10 % y el 30 % en las poblaciones estériles, dependiendo de los criterios de diagnóstico⁹²⁻⁹⁴. Para las mujeres con esterilidad idiopática, las opciones de tratamiento son las siguientes (con la fecundidad global del ciclo entre paréntesis): actitud expectante (2-4 %)⁹⁵, IUI (2-4 %)^{96,97}, tratamiento empírico con clomifeno (2-4 %)^{96,98} o gonadotropinas exógenas (5-7 %)⁹⁹, tratamiento combinado con IUI y clomifeno (5-10 %)¹⁰⁰⁻¹⁰² o gonadotropinas (7-10 %)^{99,100,103}, y FIV (25-45 %)^{3,104}. Como cabría esperar, los índices de éxito con todas las formas de tratamiento descienden progresivamente con la edad de la pareja femenina.

Entre las parejas con esterilidad idiopática, la FIV es el tratamiento de elección para algunas y el tratamiento de último recurso para otras. **En cualquier caso, no hay duda de que la FIV es el tratamiento más eficaz en las parejas con esterilidad idiopática.** Se ha observado una mayor incidencia de fracaso de fecundación en varios estudios de resultados de FIV en parejas con esterilidad idiopática¹⁰⁵⁻¹⁰⁸, aunque no en todos, lo que lleva a muchos especialistas a recomendar ICSI cuando se planifica FIV. Alrededor del 12 % de los pacientes que usan TRA tiene un diagnóstico de esterilidad idiopática³.

Fallo ovárico y disminución de la reserva ovárica

La FIV con ovocitos de una donante joven conocida o anónima se desarrolló inicialmente para las mujeres con fallo ovárico prematuro o menopausia¹⁰⁹. Actualmente, la FIV con ovocitos de donante se realiza generalmente en mujeres mayores de 42 años, en aquellas con resultados de la prueba de reserva ovárica claramente anómalos y en las mujeres en las que la FIV produce de forma repetida embriones de poca calidad (cap. 27). Aproximadamente el 10 % de las pacientes que usan TRA tiene un diagnóstico primario de disminución de la reserva ovárica³.



Otras indicaciones para la FIV y técnicas relacionadas

Aunque se observan con menos frecuencia, existen otras indicaciones legítimas para la FIV y procedimientos de TRA relacionados.

La **conservación de la fecundidad** se está convirtiendo rápidamente en una indicación cada vez más frecuente de TRA. Las mujeres con cáncer u otras enfermedades que requieren tratamientos (quimioterapia, radioterapia) que suponen un peligro grave para su futura fecundidad pueden ser candidatas a la FIV con criopreservación de embriones antes de que comience el tratamiento si los plazos de tiempo y la salud lo permiten¹¹⁰. La criopreservación de ovocitos es una opción viable para mujeres en circunstancias similares que no tienen una pareja masculina¹¹¹, y cada vez se contempla más como una opción para mujeres jóvenes con riesgo de insuficiencia ovárica prematura^{112,113}, mujeres sanas de edad avanzada y otras que preven retrasar el momento de tener hijos^{111, 112, 114, 115}.

Las mujeres con ovarios normales pero con un útero afuncional, debido a anomalía congénita (agenesia mülleriana), enfermedad avanzada (miomas múltiples, importantes adherencias intrauterinas) o histerectomía previa, y aquellas con enfermedades en las que el embarazo supone un riesgo grave para la salud podrían seguir teniendo la oportunidad de tener su propia descendencia genética por medio de la FIV mediante la transferencia de embriones al útero de una **madre de alquiler**^{116, 117}.

En las parejas con riesgo de transmitir una anomalía o enfermedad genética específicas a la descendencia, la FIV con **diagnóstico genético preimplantacional** proporciona el medio para identificar y descartar los embriones afectados y, por lo tanto, evitar ese riesgo. El diagnóstico genético preimplantacional suele utilizarse en parejas portadoras de trastornos autosómicos recesivos y trastornos ligados al sexo, o que presentan una translocación cromosómica equilibrada¹¹⁸. Las mujeres portadoras de un trastorno genético no diagnosticable mediante diagnóstico genético preimplantacional o que rechazan éste pueden ser candidatas para FIV con ovocitos de donante. El **cribado genético preimplantacional** aplica la misma tecnología a parejas sin anomalías genéticas o cromosómicas conocidas, en un esfuerzo por identificar y descartar embriones aneuploides donde haya mayor riesgo, como en mujeres mayores, mujeres con antecedentes de aborto recurrente y mujeres con fracasos repetidos idiopáticos de la FIV¹¹⁸. Aunque las limitaciones técnicas de los métodos actuales de cribado genético preimplantacional han impedido en gran medida que la tecnología mejore los índices de nacidos vivos en las parejas de riesgo, los métodos más fiables y sofisticados que están surgiendo parecen prometedores¹¹⁹.

Volver al principio

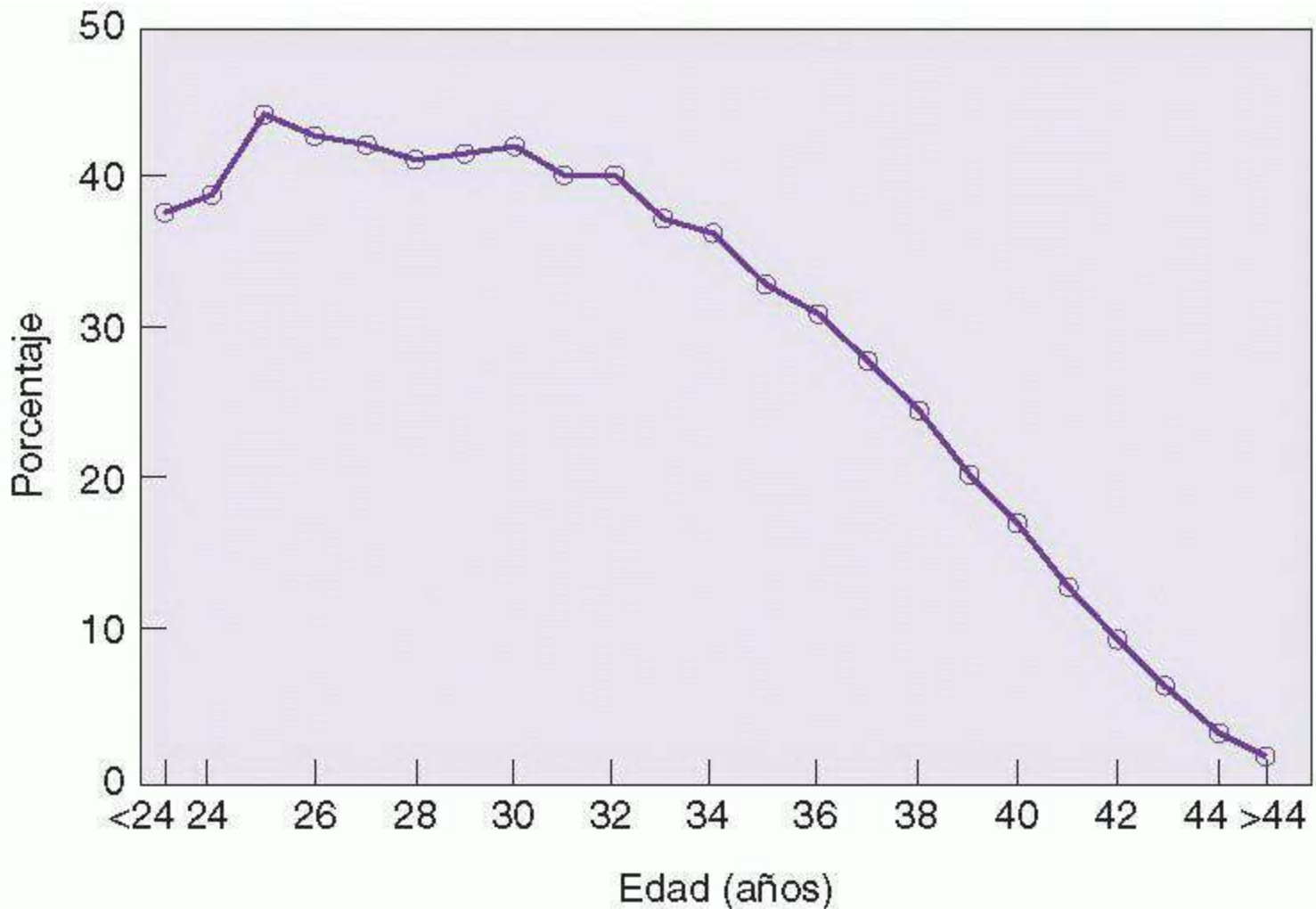
Factores pronóstico

La probabilidad de éxito de la FIV depende de varios factores, muchos de los cuales por desgracia no se conocen hasta que el ciclo de tratamiento está en curso (respuesta a la estimulación) o incluso cerca de su finalización (número y calidad de los embriones). Antes de que comience un ciclo de FIV, los indicadores pronóstico principales de éxito son la edad de la madre, la reserva ovárica y la capacidad reproductiva previa.

Edad materna

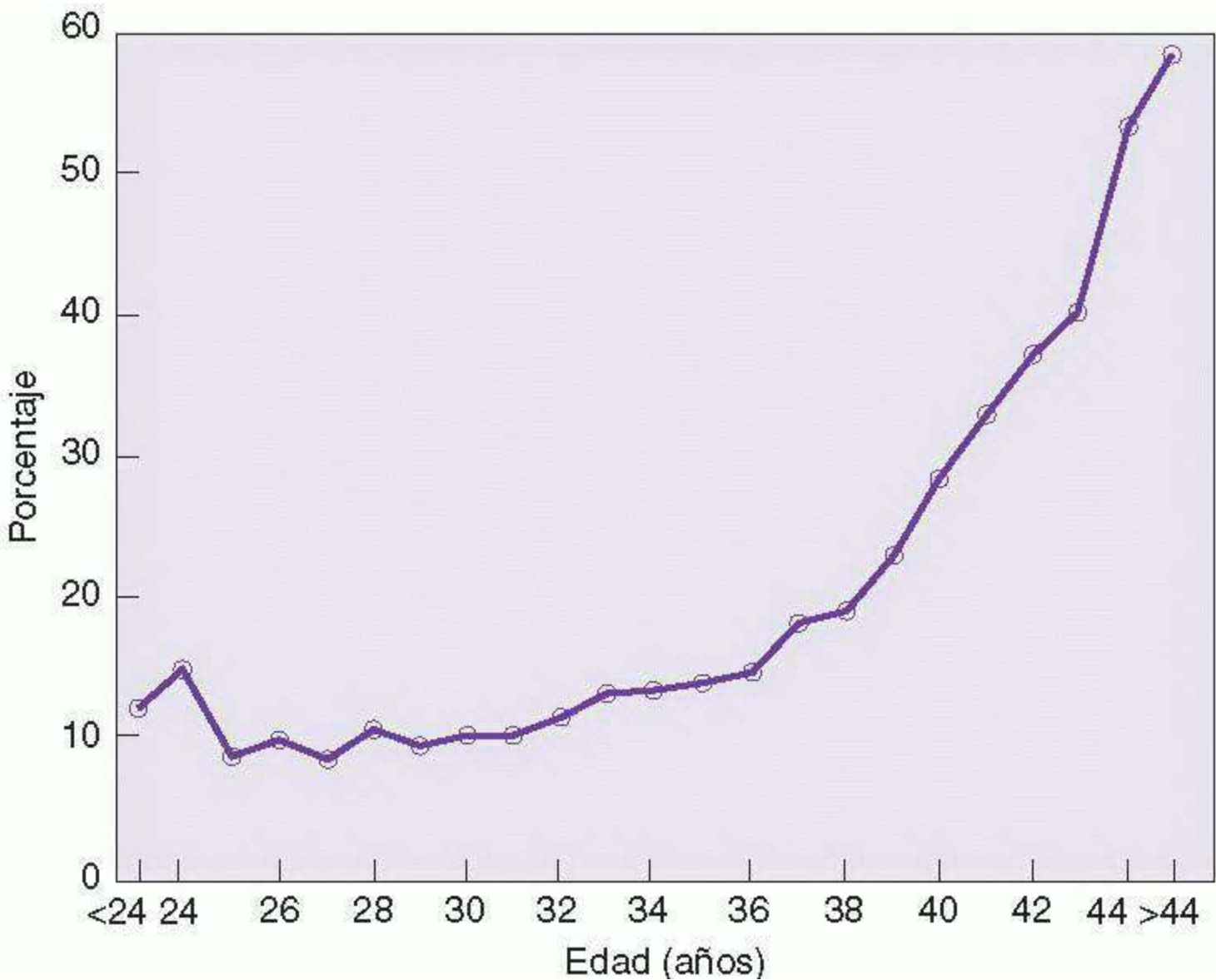
La relación entre la edad materna y la fecundidad y la fisiología de las alteraciones de la reproducción relacionadas con la edad se comentan de forma detallada en los capítulos 27 y 28; en este capítulo sólo se resumen de nuevo brevemente, y el centro de atención es la relación entre la edad materna y los resultados de la FIV.

El promedio de edad de las mujeres que usan TRA en Estados Unidos es de 36 años³. **La edad materna es el factor más importante para determinar la probabilidad del éxito de la FIV**. Aunque la FIV puede superar la mayoría de las causas de esterilidad en las mujeres más jóvenes, no puede anular o invertir la disminución de la fecundidad biológica relacionada con la edad en las mujeres mayores, particularmente las de más de 40 años¹²⁰. Los índices de éxito logrados con la FIV, al igual que los índices de fecundidad natural, disminuyen a medida que aumenta la edad materna. **El patrón refleja un descenso progresivo de la respuesta a la estimulación ovárica, lo que da lugar a menos ovocitos y embriones, y una disminución del índice de implantación del embrión, debido a la disminución de la calidad de los ovocitos**¹²¹⁻¹²⁴. En 2007, el porcentaje de ciclos que desembocaron en un nacimiento a partir de ovocitos no donados, por edad materna, fue del 39,6 % en mujeres de menos de 35 años, del 30,5 % para edades de 35-37, del 20,9 % para 38-40 años, 11,5 % para edades de 41-42 y del 5,4 % para edades de 43-44 años³. El patrón de disminución de índices de éxito logrado con FIV discurre en paralelo al asociado a otras formas, menos complejas, de tratamiento de la esterilidad¹²⁵.



Índice de nacidos vivos por edad en ciclos de TRA que usan óvulos frescos no donados³
Herramientas de imágenes

Los datos de numerosas líneas de investigación indican que la disminución, dependiente de la edad, de los índices de éxito alcanzados con la FIV se relacionan principalmente con una mayor prevalencia de aneuploidía en los ovocitos que envejecen¹²⁶⁻¹²⁸, lo que se refleja en la incidencia de abortos en embarazos logrados con TRA: menos del 14 % en mujeres de menos de 35 años, 19 % en las de 38, 28 % en las de 40 y casi 60 % en mujeres de más de 44 años. En una serie de casos de ciclos de FIV con mujeres de 45-49 años, 70/231 ciclos (30 %) se cancelaron antes de la recuperación de ovocitos y 34/161 recuperaciones (21 %) llegaron a la gestación, pero sólo 5/34 embarazos (15 %) y 5/231 ciclos (2 %) lograron llegar a término¹²⁹.



Índice de abortos por edad en embarazos por FIV³
Herramientas de imágenes

Reserva ovárica

El concepto de reserva ovárica, generalmente definido como el tamaño y la calidad de la reserva de folículos ováricos restantes, y los distintos métodos para su medición se comentan con detalle en el capítulo 27. En resumen, el número total de ovocitos en cualquier mujer está determinado genéticamente y disminuye de modo inexorable a lo largo de la vida, desde aproximadamente 1-2 millones en el momento del parto a unos 300 000 en la pubertad, 25 000 a los 40 años y menos de 1 000 en la menopausia^{128,130-132}. El ritmo de depleción folicular no es constante, pero aumenta de forma gradual a medida que disminuye el número de folículos restantes¹³³⁻¹³⁶. Al disminuir el tamaño de la reserva folicular restante, los niveles circulantes de inhibina B (derivada principalmente de folículos antrales más pequeños) disminuyen, causando niveles menores de retroinhibición y un aumento progresivo de los niveles de folitropina (FSH), más apreciable durante el inicio de la fase folicular¹³⁷⁻¹⁴⁵. El aumento de las concentraciones intercíclicas de FSH estimula un reclutamiento folicular más temprano, lo que da lugar a un desarrollo folicular avanzado al comienzo del ciclo y a una elevación aguda más temprana de las concentraciones séricas de estradiol, una fase folicular más corta y una disminución de la duración total del ciclo¹⁴⁶⁻¹⁴⁸.

La fisiología del envejecimiento de la reproducción proporciona la base para todas las pruebas contemporáneas de la reserva ovárica. En la práctica clínica, el nivel de FSH en la fase folicular inicial basal (días 2-4 del ciclo) es la prueba más habitual, pero la determinación de la hormona antimülleriana (AMH) y el recuento de folículos antrales son alternativas que tienen posibles ventajas importantes.

A medida que aumentan las concentraciones basales de FSH, disminuyen de manera uniforme las concentraciones máximas de estradiol alcanzadas durante la estimulación, el número de ovocitos recuperados y la probabilidad de embarazo y parto con hijo vivo¹⁴⁹⁻¹⁵⁵. **Con estudios clínicos actuales (que usan IRP 78/549), los niveles de FSH mayores de 10 UI/l (10-20 UI/l) tienen una gran especificidad (80-100 %) para predecir una respuesta desfavorable a la estimulación, pero la sensibilidad para identificar a**

*estas mujeres es generalmente baja (10-30 %) y disminuye con el valor umbral*¹⁵⁶. Aunque la mayoría de las mujeres han mostrado resultados normales a la prueba (entre ellas las que tienen una disminución de la reserva ovárica), la prueba sigue siendo útil porque las que muestran resultados anómalos tienen muchas posibilidades de sufrir disminución de la reserva ovárica. En un estudio de 2008, se observó que una concentración de FSH por encima de 18 UI/l tenía una especificidad del 100 % para la incapacidad de llegar a un recién nacido vivo¹⁵⁷.

***La concentración sérica basal de estradiol, por sí misma, tiene escaso valor como prueba de reserva ovárica*¹⁵⁸⁻¹⁶¹, pero puede proporcionar información adicional que ayuda a la interpretación del nivel basal de FSH.** Una elevación inicial del estradiol sérico refleja un desarrollo folicular avanzado y selección temprana de un folículo dominante (como se observa clásicamente en mujeres con envejecimiento reproductor avanzado), e inhibirá las concentraciones de FSH, con lo que posiblemente enmascare un nivel de FSH, de otro modo evidentemente elevado, que indica disminución de la reserva ovárica. Cuando la FSH basal es normal y la concentración de estradiol está elevada (> 60-80 pg/ml), la probabilidad de una mala respuesta a la estimulación aumenta y la probabilidad de embarazo disminuye¹⁶²⁻¹⁶⁵. Cuando tanto la FSH como el estradiol están elevados, es probable que la respuesta a la estimulación sea muy escasa.

La AMH deriva de folículos preantrales y antrales pequeños. Los niveles dependen de las gonadotropinas y varían poco en los ciclos y entre los mismos¹⁶⁶⁻¹⁶⁸. El número de folículos antrales pequeños se ha relacionado con el tamaño de la reserva folicular restante, y los niveles de AMH disminuyen progresivamente con la edad, llegando a ser indetectables cerca de la menopausia¹⁶⁹⁻¹⁷².

En general, los menores niveles de AMH se han asociado a una escasa respuesta a la estimulación ovárica y escaso rendimiento de ovocitos, calidad de los embriones e índices de gestación¹⁷³⁻¹⁷⁷, pero los estudios que relacionan los niveles medios de AMH con los resultados de la FSH no han proporcionado valores umbrales que puedan aplicarse con confianza en la asistencia clínica^{158, 174, 175, 178}. ***En la población general con FIV, los valores límite bajos de AMH (0,2-0,7 ng/ml) han mostrado una sensibilidad del 40-97%, especificidad de 78-92%, valor predictivo positivo (VPP) de 22-88 % y valor predictivo negativo (VPN) de 97-100 % para predecir una escasa respuesta a la estimulación (< 3 folículos, o < 2-4 ovocitos), pero no han demostrado sensibilidad ni especificidad para predecir la gestación***^{173,179-181}. En las mujeres con escaso riesgo de disminución de la reserva ovárica, valores de 2,5 ng/ml a 2,7 ng/ml han mostrado una sensibilidad del 83 %, una especificidad del 82 %, un VPP de 67-77 % y un VPN de 61-87 % para el embarazo clínico^{159,182}. En un estudio en mujeres con riesgo elevado de disminución de la reserva ovárica (en el que participaron mujeres de edad avanzada, con una FSH elevada o antecedentes de escasa respuesta a la estimulación), se observó que una AMH indetectable tenía una sensibilidad del 76 %, una especificidad del 88 %, un VPP del 68 % y un VPN del 92 % para tres folículos o menos¹⁷⁴. Un valor umbral más elevado (1,25 ng/ml) tenía una sensibilidad del 85 %, una especificidad del 63 %, un VPP del 41 % y un VPN del 57 % para la cancelación del ciclo¹⁶⁰.

El recuento de folículos antrales (RFA) es el número total de folículos antrales que miden de 2 mm a 10 mm en ambos ovarios durante la fase folicular inicial, y es una medida útil de reserva ovárica porque cuantifica el número de folículos en estadio de desarrollo que responde a la estimulación con FSH¹⁸³⁻¹⁸⁷.

En varios estudios se ha observado una relación entre el RFA y la respuesta a la estimulación ovárica en ciclos de FIV. En la población general con FIV, entre ellas las mujeres con riesgo escaso y elevado de disminución de la reserva ovárica, un valor umbral de RFA de 3-4 folículos tiene una elevada especificidad (73-100 %) para predecir una escasa respuesta a la estimulación ovárica y fracaso en la concepción (64-100 %), pero relativamente escasa sensibilidad para ambos criterios (9-73 % para la escasa respuesta, 8-33 % para el fracaso de la concepción)^{160,188-194}. El VPP y el VPN del RFA han variado ampliamente en los estudios. ***Un RFA bajo tiene gran especificidad para predecir una baja respuesta a la estimulación ovárica y fracaso del tratamiento, lo que hace de él una prueba útil, pero la escasa sensibilidad limita su utilidad clínica global.***

En resumen, ninguna de las pruebas de reserva ovárica actualmente en uso es un predictor fiable de embarazo en ciclos de FIV, salvo que se apliquen valores umbrales anómalos extremos, lo que da lugar a una sensibilidad muy baja para identificar mujeres con un pronóstico desfavorable¹⁵⁷. Las pruebas son adecuadas para predecir una respuesta desfavorable, lo que tiene valor pronóstico, aunque no tanto en las mujeres jóvenes como en las de más edad¹⁹⁵⁻¹⁹⁷. Aunque las pruebas de reserva ovárica han llegado a ser un elemento habitual en la evaluación previa al tratamiento de las parejas que se plantean la FIV, puede considerarse que la prueba sistemática tiene escasa utilidad clínica en la gran mayoría de las pacientes y que puede confundir, especialmente en las mujeres con escaso riesgo de tener una disminución de la reserva ovárica¹⁹⁸.

Las pruebas de reserva ovárica deben interpretarse siempre con precaución. La aplicación rígida de los resultados de las pruebas tiene el riesgo de recomendar o no, inadecuadamente, el tratamiento, y ambas cosas deben evitarse. Un resultado normal de la prueba no indica la imposibilidad del embarazo. ***Salvo quizá cuando son claramente anómalos, los resultados de las pruebas no deben usarse para***

negar el tratamiento, sino sólo para obtener información pronóstica que puede ayudar a guiar la elección del tratamiento y el mejor uso de los recursos disponibles. Aunque la probabilidad de embarazo puede ser escasa, muchas mujeres con resultados anómalos de las pruebas pueden lograrlo si tienen la posibilidad. Finalmente, independientemente del pronóstico, el índice de éxito de cualquier mujer concreta será de cero o del 100 %

Diagnóstico y antecedentes reproductores

Aunque el índice global promedio de nacimientos mediante FIV por ciclo es de aproximadamente el 29 % en todas las mujeres estadounidenses, el índice de éxito varía, en cierta medida, con la causa de la esterilidad. En el año 2007, los índices de éxito en las mujeres con esterilidad por factores tubáricos, disfunción de la ovulación, endometriosis, factor masculino y esterilidad idiopática estaban por encima del promedio, y los de las mujeres con múltiples factores de esterilidad, un factor uterino y disminución de la reserva ovárica estaban por debajo del promedio. Aunque estos datos son útiles, es importante señalar que los criterios para los diferentes diagnósticos no están normalizados y es probable que varíen entre los distintos centros.

<i>Diagnóstico de esterilidad</i>	<i>Nacidos vivos/ciclo (%)</i>
Disfunción de la ovulación	37,3
Factor masculino	35,8
Endometriosis	34,3
Esterilidad idiopática	31,8
Factor tubárico	30,7
Factores múltiples, femeninos y masculinos	27,5
Factor uterino	26,9
Factores múltiples, sólo femenino	23,4
Disminución de la reserva ovárica	15,3

Las mujeres con un hijo anterior tienen más probabilidades de tener éxito con la FIV que las mujeres nulíparas. En todas las categorías, los índices de éxito de las mujeres que tienen uno o más hijos son ligeramente mayores (2-4 %) que los de las mujeres sin hijos previos³. Un ciclo de FIV previo sin éxito no disminuye la probabilidad de tenerlo en ciclos posteriores hasta aproximadamente el cuarto ciclo de FIV¹⁹⁹. Un antecedente de un embarazo anterior desfavorable tampoco tiene efecto alguno sobre los índices de éxito³.

Otros factores pronóstico

Como se ha comentado en la sección centrada en las indicaciones para las TRA, hay datos importantes que indican que las hidrosalpinges afectan de forma adversa a los resultados de la FIV, y que la salpingectomía o la oclusión tubárica proximal antes de la FIV multiplica por 2 la probabilidad de lograr un recién nacido vivo. En un estudio que evaluó la rentabilidad de la salpingectomía preliminar, se llegó a la conclusión de que el procedimiento disminuyó el coste promedio por nacido vivo, en comparación con la ausencia de tratamiento²⁰⁰. ***En las mujeres con hidrosalpinge suele recomendarse la salpingectomía laparoscópica antes de la FIV.***

El efecto de los miomas uterinos sobre los resultados de la FIV depende de su localización. **Los miomas submucosos disminuyen significativamente la probabilidad de éxito, los miomas subserosos carecen de efecto y el efecto de los miomas intramurales no está claro.** En general, los estudios que examinan el efecto de los miomas submucosos sobre los resultados de la FIV indican que disminuyen los índices de embarazo clínico y de partos en un 70 % aproximadamente²⁰¹⁻²⁰⁷, y que aumentan el riesgo de aborto más de tres veces^{206,207}. En una revisión sistemática de 2009 sobre estudios que examinaron los resultados tras una miomectomía submucosa, se llegó a la conclusión de que los índices de embarazo clínico logrados con la FIV eran del doble tras la cirugía que los de las mujeres con miomas submucosos *in situ*, y comparables a los observados en las mujeres sin miomas. Los resultados de estudios individuales que examinan los efectos de los miomas intramurales sobre los resultados de la FIV no son uniformes, y hay quien ha observado efectos adversos²⁰⁸⁻²¹², y otros no^{206,213-218}. **Aunque las revisiones sistemáticas han llegado a la conclusión de que los miomas intramurales tienen un efecto negativo importante sobre los índices de implantación y los índices de nacidos vivos^{204,205,219}, no existen datos de que su extirpación mejore los resultados²²⁰.**

Debe aconsejarse encarecidamente el abandono del tabaco a todas las mujeres fumadoras antes de la FIV, porque el tabaquismo disminuye las probabilidades de tener éxito hasta en un 50 %²²¹⁻²²³.

Volver al principio

Evaluación antes de la FIV

Las personas y las parejas que son candidatas para la FIV requieren una evaluación específica adicional antes de comenzar el ciclo de tratamiento. Como mínimo, la evaluación incluye generalmente una prueba de reserva ovárica, una evaluación actual de la calidad del semen, un cribado de enfermedades infecciosas, una transferencia de prueba y técnicas de imagen de la cavidad uterina.

Las **pruebas de reserva ovárica** (FSH basal, AMH y recuento de folículos antrales) tienen valor para predecir la respuesta a la estimulación con gonadotropinas y, por lo tanto, puede ser útil para planificar el tratamiento. Si se aplica un valor umbral con elevada especificidad para detectar la disminución de la reserva ovárica, la prueba puede identificar de un modo fiable las mujeres con riesgo elevado de presentar una escasa respuesta y un fallo del tratamiento.

La **calidad del semen** debe evaluarse no mucho antes del inicio programado del ciclo de tratamiento, incluso cuando la evaluación diagnóstica inicial mostró parámetros normales del semen, para asegurarse de que no se han producido cambios apreciables que pudieran afectar a la elección entre la fecundación convencional y la ICSI. La evaluación de la morfología de los espermatozoides, valorada por criterios estrictos (norma III de la OMS), también puede ayudar a determinar si la fecundación asistida con ICSI debe programarse (cap. 30)⁸³⁻⁸⁷. La criopreservación de una muestra de semen es prudente cuando la calidad de éste está muy alterada o existen motivos para prever dificultades para obtener una muestra fresca el día de la recuperación de los ovocitos. Aunque los índices de fecundación obtenidos con espermatozoides sometidos a congelación-descongelación puede ser algo menor que cuando se utilizan espermatozoides frescos, los índices de embarazo son similares^{224,225}.

Se recomienda realizar el **cribado de enfermedades infecciosas** en ambos miembros de la pareja para el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis B (antígeno de superficie del virus de la hepatitis B), el virus de la hepatitis C (anticuerpo frente al virus de la hepatitis C) y la sífilis (reagina plasmática rápida) como medida de protección para el personal médico y de laboratorio, y para los fetos que puedan obtenerse por la FIV y frente al riesgo de contaminación cruzada de los embriones criopreservados almacenados. Aunque hay quien recomienda pruebas sistemáticas para clamidias y gonorrea en el miembro femenino de la pareja, otros prefieren limitar la evaluación a las mujeres con esterilidad por factores tubáricos u otros factores de riesgo.

Una **prueba de transferencia** ayuda a determinar la técnica necesaria para conseguir una transferencia de embriones atraumática, y para identificar a las mujeres en quienes será difícil la transferencia, aunque la orientación del útero puede variar cuando los ovarios están aumentados de tamaño tras la estimulación^{226,227}.

Las **pruebas de imagen de la cavidad uterina** poco antes de un ciclo de tratamiento identifican miomas submucosos o pólipos uterinos que pueden interferir con la implantación o tener un efecto adverso sobre la evolución de la gestación. Una histerosalpingografía realizada en un momento más temprano durante la evaluación diagnóstica puede ser suficiente si es completamente normal y relativamente reciente (aproximadamente en los 6 meses previos), pero la ecohisterografía y la histeroscopia son métodos más sensibles y preferidos. La histeroscopia sistemática en la consulta antes de la FIV puede identificar anomalías potencialmente importantes como pólipos, miomas, adherencias o tabiques en el 10-20 % de las pacientes sin síntomas²²⁸⁻²³⁰. Muchos prefieren la ecohisterografía a la histeroscopia porque es más fácil de realizar, muy sensible y también puede detectar hidrosalpinges y patología ovárica no

Volver al principio

Pautas de estimulación ovárica

La pauta de estimulación ovárica ideal para la FIV debe tener una tasa de cancelación baja, reducir los costes farmacológicos, los riesgos y los efectos secundarios, precisar un seguimiento limitado por comodidad práctica y optimizar las tasas de embarazo simple. Se han descrito numerosas pautas que varían desde la ausencia de estimulación (ciclos naturales), pasando por una estimulación mínima (citrato de clomifeno) o leve (tratamiento secuencial con citrato de clomifeno y gonadotropinas exógenas en dosis bajas), hasta la estimulación intensiva (gonadotropinas exógenas en dosis altas, solas o en combinación con un agonista o antagonista de la GnRH). La estimulación ovárica ha sido un elemento básico de la FIV durante más de 25 años, pero la preocupación sobre los embarazos múltiples y los costes de la FIV han proporcionado un renovado interés en la FIV con ciclo natural y las pautas de estimulación leve.

Ciclo natural

El primer parto resultante de FIV derivó de un ovocito recogido en un ciclo con ovulación natural². En comparación con los ciclos estimulados con FIV, la FIV con ciclo natural ofrece diversas y atractivas ventajas. La FIV con ciclo natural no sólo consiste en la monitorización del ciclo espontáneo y la recuperación de un solo ovocito antes de que se produzca el ciclo de LH de mitad del ciclo. Es físicamente menos exigente, no requiere medicación o sólo escasa, reduce los costes un 75-80 %^{234,235}, y casi elimina los riesgos de embarazo múltiple y síndrome de hiperestimulación ovárica. Los principales inconvenientes de la FIV con ciclo natural son los elevados índices de cancelación debido a picos prematuros de LH y ovulación, y el índice de éxito comparativamente menor, que es de aproximadamente el 7 %²³⁶.

Cuando la recuperación de ovocitos se basa en la detección de la elevación de LH a mitad de ciclo, se necesita un control detallado y frecuente, y los procedimientos son difíciles de programar de un modo eficaz. Por otro lado, la gonadotropina coriónica humana (GCh) exógena puede administrarse cuando el foliculo dominante alcanza un tamaño compatible con una madurez plena, definiendo mejor el momento óptimo para la recuperación de ovocitos²³⁵. El tratamiento adyuvante con un antagonista de la GnRH puede ayudar a prevenir un pico prematuro de LH, pero necesita un tratamiento añadido con FSH exógena, y los índices de éxito siguen siendo muy bajos, llegando hasta el 14 % por ciclo en estudios clínicos no aleatorizados²³⁷⁻²⁴⁰. En un gran estudio de cohortes con 844 ciclos de tratamiento en 350 pacientes con buen pronóstico, el índice de cancelación fue del 13 %, el índice de gestación fue del 8 % por ciclo y el índice acumulado de gestación tras «3 ciclos de FIV natural modificados» fue del 21 %²⁴¹. En una cohorte de parejas estériles con esterilidad por factor masculino, los índices de éxito en los ciclos naturales modificados han alcanzado el 13 % por ciclo, con un índice acumulado de gestación del 44 % tras 6 ciclos de tratamiento²⁴².

Citrato de clomifeno

El citrato de clomifeno fue el primer método de estimulación ovárica utilizado en FIV^{243,244}, aunque en la actualidad ha sido casi totalmente sustituido por pautas de estimulación más eficaces usando gonadotropinas menopáusicas humanas (GMh) o FSH, en combinación con un agonista o un antagonista de GnRH²⁴⁵.

El clomifeno (100 mg diarios) suele administrarse durante 5-8 días comenzando el día 3 del ciclo, e induce el desarrollo de dos o más folículos en la mayoría de las mujeres que presentan una ovulación normal²⁴⁶⁻²⁴⁸, aunque el número de óvulos generados (1-3) sólo es ligeramente superior al obtenido en ciclos sin estimulación y sensiblemente inferior al obtenido en ciclos con estimulación con gonadotropinas exógenas²⁴⁸⁻²⁵⁰. Los índices de terminación del ciclo son algo menores que en los ciclos naturales, y el número de ovocitos recuperados, el número de embriones transferidos y las tasas de embarazo son mayores. Al igual que en los ciclos naturales, la GCh exógena se administra cuando el foliculo dominante alcanza un tamaño compatible con una madurez plena, y puede utilizarse un antagonista de la GnRH para prevenir un pico prematuro de LH endógena.

El tratamiento secuencial con clomifeno (100 mg diarios durante 5 días) y gonadotropinas exógenas en dosis bajas (150-225 UI al día empezando el último día del tratamiento con clomifeno o el día siguiente) es más eficaz para estimular el desarrollo multifolicular que el tratamiento con clomifeno solo²⁵¹⁻²⁵³. Los costes farmacológicos y los requisitos de control son moderadamente mayores, pero sensiblemente inferiores a los asociados a tratamientos de estimulación convencionales que incluyen un tratamiento con gonadotropinas en dosis más altas después de la regulación por disminución preliminar con un agonista de la GnRH de acción prolongada (descrito más adelante)^{254,255}. En un estudio comparativo, se observaron índices superiores de cancelación e índices inferiores de embarazo en ciclos

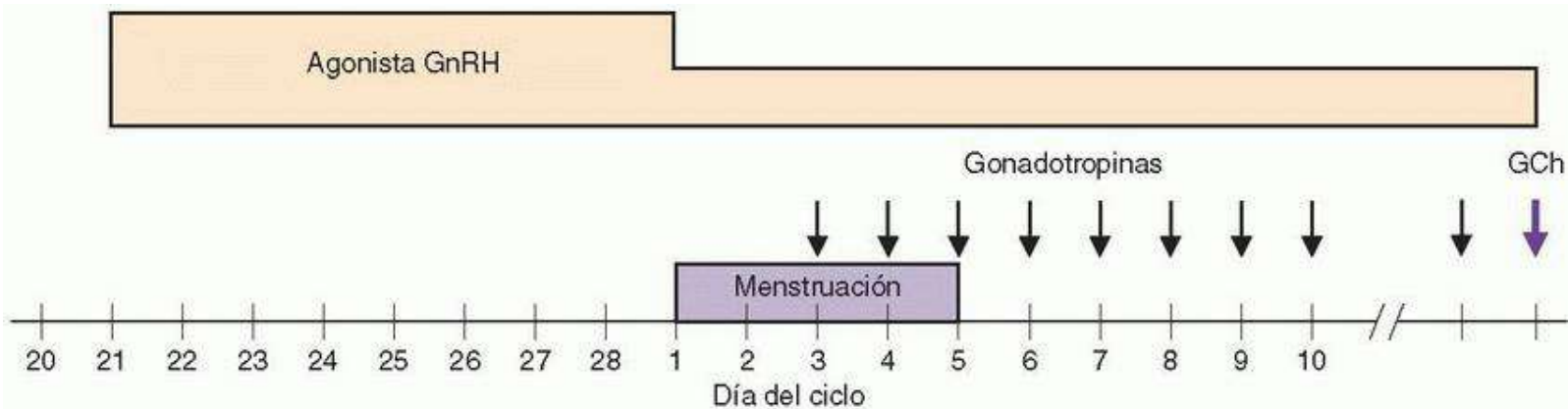
secuenciales con clomifeno/gonadotropinas²⁵⁵. En otro, la pauta de estimulación secuencial proporcionó menos ovocitos y embriones, pero los índices de embarazo fueron similares y los riesgos de síndrome de hiperestimulación ovárica fueron menores²⁵⁴. Al añadir un antagonista de la GnRH a la pauta terapéutica, pueden evitarse los picos prematuros de LH y mejorar los resultados, pero también aumentan los costes. En un estudio aleatorizado, la estimulación secuencial de clomifeno/gonadotropinas y el tratamiento con un antagonista de la GnRH proporcionaron un índice de gestación comparable al alcanzado con un protocolo terapéutico habitual más agresivo²⁵⁶, lo que confirma los resultados de dos estudios prospectivos anteriores^{257, 258}, pero contrasta con los de otro con menores índices de gestación²⁵⁹.

Estimulación con gonadotropinas exógenas después de una regulación a la baja con un agonista de la GnRH: protocolos «largos»

La introducción de los agonistas de la GnRH de acción prolongada a finales del decenio de 1980 revolucionó la estrategia de la estimulación ovárica en las TRA al permitir la inhibición de la secreción de gonadotropinas hipofisarias endógenas y, así, evitar un pico prematuro de LH durante la estimulación con gonadotropinas exógenas. El tratamiento adyuvante con un agonista de la GnRH eliminó la necesidad de mediciones frecuentes de la LH sérica y aplacó los temores de una luteinización prematura, que anteriormente había requerido la cancelación de aproximadamente el 20 % de los ciclos de FIV antes de la recuperación de los ovocitos²⁶⁰⁻²⁶². Como menos del 2 % de los ciclos se complican por un pico prematuro de LH después de la regulación a la baja con un agonista de la GnRH²⁶³, la estimulación puede continuar hasta que los folículos sean mayores y más maduros. Numerosos estudios clínicos posteriores demostraron que el número de óvulos producidos y las tasas de embarazo fueron significativamente mayores en comparación con los ciclos estimulados sólo con gonadotropinas exógenas^{264,265}. Además, el tratamiento con agonistas de la GnRH ofreció la deseada ventaja adicional de la flexibilidad en la programación, que permite que los programas coordinen los comienzos de los ciclos para grupos de mujeres simplemente variando la duración de la supresión con agonistas de la GnRH. No resulta sorprendente que el «protocolo largo» se convirtiera en el tratamiento de estimulación ovárica de elección para todas las formas de TRA. Su único inconveniente es que el tratamiento con agonistas de la GnRH en ocasiones reduce la respuesta a una estimulación subsiguiente con gonadotropinas, y aumenta la dosis y la duración necesarias del tratamiento con gonadotropinas para estimular el desarrollo folicular. Los costes combinados de las gonadotropinas adicionales y del propio agonista aumentan el coste total del tratamiento. ***No obstante, debido a que los agonistas de la GnRH tienen más ventajas que inconvenientes, el protocolo largo ha seguido siendo el tratamiento de estimulación ovárica habitual en los ciclos de FIV.***

En el ciclo típico, el tratamiento con agonistas de la GnRH comienza durante la fase lútea media, aproximadamente una semana después de la ovulación, en un momento en el que las concentraciones de gonadotropinas endógenas se encuentran en sus valores mínimos o próximas a éstos, y en el que la liberación aguda de gonadotropinas hipofisarias almacenadas en respuesta al agonista, conocido como efecto de estimulación inicial, es menos probable que estimule una nueva oleada de desarrollo folicular^{266,267}. El tratamiento con un agonista de la GnRH puede programarse para comenzar el día 21 del ciclo (suponiendo un ciclo normal de aproximadamente 28 días), pero la mayoría prefiere confirmar que se ha producido la ovulación midiendo la concentración sérica de progesterona. En las mujeres en las que no puede preverse el ciclo, pueden usarse los anticonceptivos orales (AO) para controlar el inicio de la menstruación, empezando el tratamiento con el agonista de la GnRH una semana antes de su interrupción. En Estados Unidos, el acetato de leuprorelina (administrado por inyección s.c.) es el agonista de la GnRH usado con mayor frecuencia. En Europa y otros lugares, son más frecuentes el acetato de busirelina (administrado por inyección s.c. o aerosol intranasal) y la triptorelina (administrada por vía s.c.)²⁶⁸; todos son igualmente eficaces. En el caso de leuprorelina, el régimen de tratamiento habitual comienza con 1 mg diarios durante aproximadamente 10 días o hasta el comienzo de la menstruación o de la estimulación con gonadotropinas; luego se reduce la dosis a 0,5 mg diarios hasta la administración de GCh. Una dosis única de una formulación de acción más prolongada de un agonista de la GnRH (leuprorelina, goserelina) ofrece mayor comodidad, pero los datos disponibles indican que la dosis total y la duración necesarias de la estimulación con gonadotropinas son significativamente mayores cuando se utilizan formulaciones de liberación prolongada del agonista²⁶⁹.

La estimulación con gonadotropinas se inicia tras confirmar que se ha alcanzado la regulación a la baja hipofisaria eficaz (nivel de estradiol sérico < 30-40 pg/ml, sin folículos de > 10 mm de diámetro). Algunas mujeres pueden precisar periodos más largos de tratamiento para conseguir la supresión o puede desarrollarse un quiste ovárico²⁶⁰. La importancia de un quiste ovárico ha sido controvertida. Mientras que algunos investigadores han observado que los quistes basales se asocian a una respuesta peor a la estimulación con gonadotropinas, una disminución del número de ovocitos y embriones y una tasa de éxito global de la FIV menor²⁷⁰⁻²⁷², otros no han obtenido estos resultados²⁷³⁻²⁷⁷. ***En general, el conjunto de datos disponibles indica que las mujeres que requieren periodos más largos de tratamiento con agonistas de la GnRH para conseguir la supresión o en las que se desarrollan quistes tienen más probabilidades de responder peor a la estimulación con gonadotropinas; en estas mujeres, la probabilidad de éxito es menor.*** La aspiración de los quistes inmediatamente antes de comenzar la estimulación no parece afectar de forma negativa a la respuesta²⁷⁸ e incluso podría aumentar la respuesta folicular en el ovario en el que se realiza la aspiración²⁷⁹, pero probablemente no esté justificada en mujeres con un ovario contralateral de aspecto normal.



Herramientas de imágenes

La dosis inicial de gonadotropinas exógenas debe ajustarse a las necesidades de cada mujer. Las dosis iniciales típicas varían entre 150 y 300 UI de FSH urinaria (FSHu), FSH recombinante (FSHr) o gonadotropinas menopáusicas humanas (GMh) diarias, dependiendo de la edad, de los resultados de la prueba de reserva ovárica y de la respuesta observada en ciclos previos de FIV o superovulación. Puede realizarse un aumento progresivo (comenzando con una dosis baja y aumentándola según sea necesario en función de la respuesta) o una disminución progresiva (comenzando con una dosis más alta y reduciéndola según sea necesario en función de la respuesta), pero suele preferirse esta última estrategia. Todos los preparados actuales de gonadotropinas, incluidos los de GCh, pueden administrarse en inyección subcutánea.

Numerosos estudios clínicos y metaanálisis han comparado los resultados de los ciclos de TRA estimulados con FSHu, FSHr o GMh, con o sin tratamiento previo con un agonista de la GnRH, concluyendo que no existen datos que indiquen la superioridad de una preparación de gonadotropinas sobre las otras²⁸⁰⁻²⁸³. Sin embargo, en una revisión sistemática de 2008 que incluyó siete estudios clínicos que comparaban los resultados en ciclos estimulados con FSHr o GMh, en los que participaron 2 159 pacientes, se observó un aumento significativo del índice de nacidos vivos con GMh (RR = 1,18; IC = 1,02-1,38); la diferencia de riesgo acumulado de nacimientos vivos fue del 4 %²⁸⁴.

Se ha utilizado la tecnología del ADN recombinante para desarrollar una nueva forma de acción más prolongada de FSHr. La corifolitropina α es el producto de un gen quimérico que contiene las secuencias de la subunidad FSH- β y el péptido C-terminal de la subunidad GCh- β , que lleva cuatro sitios de glucosilación ligados a O, y tiene una semivida tres veces más prolongada que la FSHr habitual (95 h frente a 32 h)^{285,286}. Una sola dosis (100 μ g en mujeres de < 60 kg, 150 μ g para las de > 60 kg) puede inducir y mantener un crecimiento multifolicular durante una semana en mujeres tratadas con estimulación ovárica para FIV. La corifolitropina se ha mostrado considerablemente prometedora en estudios clínicos de fase II, está siendo evaluada actualmente su seguridad y eficacia en grandes estudios clínicos de fase III, y es el primer paso hacia una nueva generación de gonadotropinas recombinantes²⁸⁷. El primer nacimiento logrado con tratamiento con corifolitropina se documentó en el año 2003²⁸⁸.

Los bajos niveles de secreción de LH que restan tras la disminución con un agonista de GnRH son suficientes para soportar el desarrollo folicular normal en la mayoría de las mujeres estimuladas sólo con FSHu o FSHr²⁸⁹, porque sólo alrededor del 1 % de los receptores de LH deben ocuparse para mantener niveles normales de esteroidogénesis²⁹⁰. Sin embargo, en algunas mujeres tratadas sólo con FSH, los niveles de LH están muy disminuidos (< 1 UI/l) y pueden ser inadecuados^{291,292}. En esos ciclos, la dosis y la duración de la estimulación necesaria con gonadotropinas es mayor, los niveles máximos de estradiol son menores, y la cantidad de ovocitos y embriones puede estar reducida^{293,294}. Los niveles de LH extremadamente bajos también pueden afectar de forma adversa a los índices de fecundación, implantación y embarazo²⁹⁵⁻²⁹⁹, y se han asociado a una mayor incidencia de embarazo bioquímico y aborto prematuro^{300,301}. Una revisión sistemática de 2007 y un metaanálisis de 11 estudios clínicos que compararon la estimulación sólo con FSHr o en combinación con LH recombinante (LHr) tras la regulación a la baja inducida por un agonista de GnRH en ciclos de FIV e ICSI no observaron diferencias significativas en los índices de embarazo clínico o en curso³⁰². Sin embargo, en tres estudios clínicos que incluyeron sólo pacientes con escasa respuesta, el índice de embarazo fue mayor en las que recibieron estimulación combinada con FSHr y LHr³⁰². **En resumen, los datos indican que puede haber un subgrupo de mujeres que podrían beneficiarse de LHR o GM complementarias durante la estimulación ovárica.** En ausencia de cualquier método fiable para identificar a estas mujeres, y en vista de datos recientes que sugieren que el uso de GMh puede aumentar los índices de nacidos vivos²⁸⁴, muchos médicos se inclinan por la estimulación combinada con FSH y GMh sobre la estimulación sólo con FSH.

La respuesta a la estimulación se controla mediante mediciones seriadas del estradiol sérico y ecografía transvaginal. La primera concentración sérica de estradiol suele obtenerse después de 3-5 días de estimulación para determinar si es preciso ajustar la dosis elegida de gonadotropinas. Posteriormente, las concentraciones séricas de estradiol y los estudios de imagen de los ovarios se obtienen cada 1-3 días en función de la calidad de la respuesta y de la necesidad de evaluar la repercusión de posibles ajustes de la dosis del tratamiento con gonadotropinas. En general, la estimulación continúa hasta tener al menos dos folículos de 17 mm a 18 mm de diámetro medio, idealmente acompañados de otros folículos de 14 mm a 16 mm, y una concentración sérica de estradiol concordante con el tamaño global y la madurez de la cohorte. La mayoría de las mujeres requiere un total de 7 a 12 días de estimulación. Es importante señalar que estos valores umbrales proporcionan únicamente una guía aproximada, ya que las mediciones de los folículos varían entre los observadores y con el equipo empleado. Los numerosos análisis de estradiol utilizados en la práctica clínica también varían en sus características de rendimiento. Por último, cada programa debe establecer empíricamente sus propios umbrales basándose en su propia experiencia.

También se vigila el desarrollo del endometrio durante la estimulación midiendo el grosor del endometrio (la suma del grosor de las dos capas, medidas en el plano mediosagital). Aunque numerosos estudios han investigado el valor pronóstico del grosor y la textura ecográfica del endometrio en los ciclos de TRA, esta cuestión sigue siendo controvertida. Muchos autores han señalado que los resultados son mejores cuando el endometrio tiene un grosor de al menos 8 mm a 9 mm o un aspecto «trilaminar» y peores cuando el endometrio mide menos de 6 mm a 7 mm de grosor o tiene un aspecto homogéneo el día de la administración de GCh³⁰³⁻³⁰⁸. Sin embargo, otros autores no han observado una correlación clara entre el grosor o el aspecto del endometrio y los resultados³⁰⁹⁻³¹⁴. Aunque algunos autores han indicado que un crecimiento excesivo del endometrio (> 14 mm) también es un indicador de mal pronóstico³⁰⁵⁻³¹⁵, ese argumento también ha sido refutado^{316,317}. Aunque las determinaciones del crecimiento del endometrio son habituales, su utilidad sigue siendo dudosa. Por consiguiente, resulta difícil justificar los cambios en los regímenes de estimulación y la terminación del ciclo basándose en el grosor o el aspecto del endometrio³¹⁸.

Cuando la cohorte de folículos ováricos alcanza la madurez, se administra GCh (5 000-10 000 UI) para estimular las etapas finales del desarrollo folicular. La dosis equivalente de la forma recombinante de la GCh disponible en la actualidad es de 250 µg^{319,320}. En una revisión sistemática de 2005 que incluyó siete estudios clínicos que compararon la GCh recombinante y urinaria, no se observaron diferencias en cuanto a las evoluciones clínicas³²¹. Se ha discutido mucho sobre el valor predictivo de la concentración sérica de progesterona el día de la administración de GCh, argumentando algunos que los índices de embarazo eran notablemente inferiores cuando los niveles superaban los 0,9 ng/ml a 1 ng/ml³²²⁻³²⁷, y otros rechazando la contención³²⁸⁻³³². Actualmente, está claro que las concentraciones de progesterona ligeramente elevadas son relativamente frecuentes en las mujeres que responden bien a la estimulación con gonadotropinas y que constituyen un indicador de mal pronóstico sólo en las mujeres que presentan una respuesta insuficiente³³³. ***Aunque podría ser tentador retrasar la administración de GCh en las mujeres con una respuesta insuficiente para dar la oportunidad a los folículos más pequeños de madurar más, esta práctica no es probable que tenga éxito y podría ser contraproducente.***

Aproximadamente el 7-18 % de los ciclos de estimulación se cancelan antes de la recuperación de ovocitos, la mayoría por ausencia de una respuesta adecuada, y algunos por una respuesta excesiva³. Cuando los ovarios aumentan de tamaño masivamente, con gran cantidad de folículos de todos los tamaños, y las concentraciones séricas de estradiol están marcadamente elevadas (> 5 000 pg/ml), el riesgo de síndrome de hiperestimulación ovárica aumenta de forma considerable³³⁴⁻³³⁶. Las opciones de tratamiento en mujeres con una respuesta alta son:

- Cancelación del ciclo.
- El «*coasting*», manteniendo el tratamiento con el agonista de la GnRH pero sin estimulación posterior con gonadotropinas durante 1-3 días, administrando GCh cuando se moderen las concentraciones de estradiol.
- Proceder a la recuperación de ovocitos y la fecundación, pero congelando todos los embriones el lugar de transferirlos.
- Retrasar la transferencia hasta 5 días después de la recuperación, mientras se observa la posible aparición de signos clínicos y síntomas de desarrollo del síndrome de hiperestimulación ovárica.

Cancelar el ciclo e iniciar uno nuevo utilizando un régimen de estimulación más conservador puede finalmente reducir los costes globales y optimizar la probabilidad de éxito³³⁷. El pronóstico en ciclos posteriores para las mujeres con una respuesta alta suele ser muy bueno. La inhibición doble con un anticonceptivo oral (1 píldora diaria durante 25 días) y un agonista de la GnRH (leuprorelina 1 mg diario por vía subcutánea, empezando una semana antes de interrumpir el tratamiento anticonceptivo) puede atenuar satisfactoriamente la respuesta a la estimulación subsiguiente con gonadotropinas en dosis bajas³³⁸. La estrategia de «*coasting*» permite que sigan creciendo

los folículos grandes, pero retira el soporte de la continuación del desarrollo de los folículos pequeños e intermedios^{339,340}. Aunque aproximadamente el 20-30 % de los ciclos de continuación son cancelados a la larga, la estrategia podría ayudar a reducir los riesgos de desarrollo de hiperestimulación ovárica intensa al tiempo que se ofrece una probabilidad razonable de éxito^{339,341}. Finalizar el ciclo y congelar todos los embriones puede salvar el ciclo pero evita los riesgos mayores de la hiperestimulación ovárica grave o prolongada observados en los ciclos de concepción^{342,343}. Otra opción es retrasar la transferencia hasta la desaparición de los síntomas y congelar todos los embriones que persistan³⁴⁴.

El desafío que suponen las «mujeres con una respuesta baja» es aún mayor. Las mujeres con una respuesta baja son aquellas en las que desarrollaron pocos folículos (< 3-5) a pesar de dosis elevadas de estimulación con gonadotropinas o que tienen un pico de estradiol sérico relativamente bajo (< 500-1 000 pg/ml); no existen criterios acordados para definir las mujeres con respuesta baja. El pronóstico es relativamente desfavorable para ellas³⁴⁵⁻³⁴⁷, y la decisión importante se centra en si intentar de nuevo la estimulación usando una pauta terapéutica diferente o más agresiva³⁴⁸. Algunas de las opciones usadas con mayor frecuencia son:

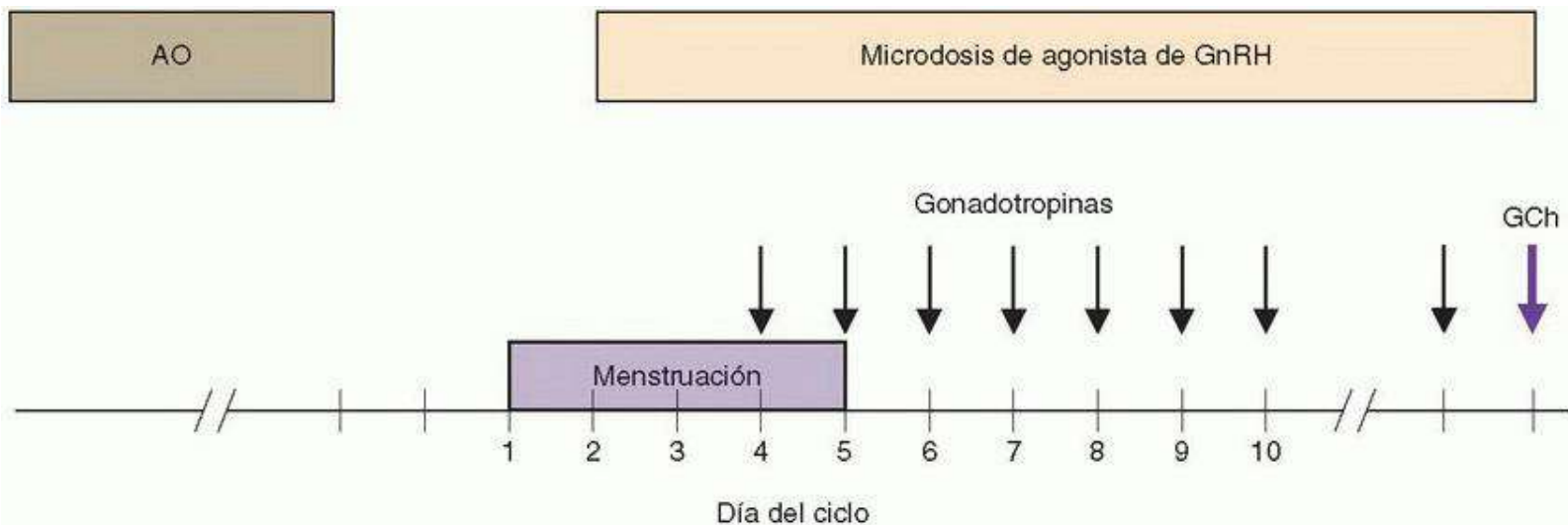
- El protocolo largo, comenzando con dosis mayores de estimulación con gonadotropinas.
- Reducción de las dosis del agonista de la GnRH o interrupción del agonista justo antes o poco después de que comience la estimulación con gonadotropinas.
- Un régimen de tratamiento corto con un agonista de la GnRH en la fase folicular utilizando un protocolo de microdosis o convencional.
- Uso de un antagonista de la GnRH (descrito a continuación) en lugar de un agonista de acción prolongada.

La estimulación con dosis más altas de gonadotropinas puede generar una respuesta folicular algo más intensa, pero las dosis mayores de 450 UI diarias suelen producir un beneficio añadido escaso o nulo^{349,352}. La reducción de las dosis o la interrupción del agonista de la GnRH pueden ayudar a mejorar la calidad de la respuesta³⁵³⁻³⁵⁷. Un protocolo corto convencional o de microdosis de un agonista de la GnRH (descrito más adelante) puede estimular una respuesta mejor en muchas mujeres con respuesta baja³⁵⁸⁻³⁶⁰. Los regímenes de estimulación que utilizan un antagonista de la GnRH en lugar de un agonista de acción prolongada eliminan totalmente los efectos supresores del agonista³⁶¹. Otras estrategias han incluido esfuerzos para aumentar las concentraciones de andrógenos mediante tratamiento con deshidroepiandrosterona (DHEA)³⁶² o un inhibidor de la aromatasas³⁶³, y la adición de somatotropina a la pauta de estimulación³⁶⁴. En una revisión sistemática de 2009 y un metaanálisis de estudios aleatorizados que compararon diferentes pautas de estimulación en mujeres con respuesta baja, no se observaron datos suficientes para apoyar el uso habitual de intervención concreta alguna³⁶⁵. En una revisión sistemática de 2010 que incluyó 10 estudios con 8 grupos de comparación diferentes, se llegó a la misma conclusión³⁴⁵.

Protocolo corto de estimulación secuencial con un agonista de la GnRH y gonadotropinas

El protocolo «corto» es un régimen de estimulación alternativo que aprovecha la fase inicial breve agonista de la respuesta a un agonista de la GnRH de acción prolongada y la inhibición subsiguiente del tratamiento a largo plazo^{359,366}. En un protocolo corto convencional típico se administra acetato de leuprorelina (1 mg diario) los días 2-4 del ciclo, continuando luego con una dosis reducida (0,5 mg diarios), y la estimulación con gonadotropinas (225-450 UI diarias) comienza el día 3 del ciclo. Los ajustes posteriores de la dosis de estimulación con gonadotropinas, si son necesarios, se basan en la respuesta, y las indicaciones para la administración de GCh son las mismas que en el protocolo largo (descrito anteriormente). Un metaanálisis inicial de siete ensayos clínicos que compararon las pautas de tratamiento corto y largo con un agonista de la GnRH mostró que los dos protocolos produjeron tasas de cancelación del ciclo y de embarazo similares²⁶⁴. Una revisión sistemática del año 2000 de 22 estudios clínicos concluyó que las tasas de embarazo conseguidas con el protocolo largo fueron en general ligeramente superiores a las alcanzadas con el protocolo corto (OR = 1,27; IC = 1,04-1,56)²⁶⁵, pero los estudios incluidos en el análisis no aplicaron un control en función del diagnóstico y de otros factores pronóstico, por lo que los resultados podrían no ser extrapolables a todas las mujeres, especialmente a aquellas con respuesta baja. De hecho, el protocolo corto convencional generalmente mejora la respuesta folicular y reduce las tasas de cancelación del ciclo en las mujeres con respuesta baja, aunque las tasas de embarazo y de parto con hijo vivo siguen siendo relativamente bajas^{367,368}. La disminución de la flexibilidad de programación es un inconveniente claro del protocolo corto, salvo que el inicio de la menstruación esté controlado por el tratamiento preliminar con un anticonceptivo oral. El régimen de tratamiento del protocolo corto también se asocia habitualmente a aumentos significativos de las concentraciones séricas de progesterona y andrógenos, probablemente por un rescate tardío del cuerpo lúteo^{369,370}, lo cual puede tener efectos adversos sobre la calidad de los ovocitos y la fecundación, así como sobre las tasas de embarazo³⁷¹.

El protocolo de estimulación «ultracorto con un agonista de la GnRH en microdosis» es una variación del protocolo corto habitual con 14-21 días de inhibición ovárica preliminar con un AO (1 píldora al día), seguida por tratamiento con microdosis de leuprorelina (40 µg dos veces al día), empezando 3 días después de la interrupción del tratamiento con AO, y estimulación con dosis elevadas de gonadotropinas (300-450 UI/día), empezando el día 3 del tratamiento con leuprorelina. Las indicaciones para ajustes posteriores de la dosis de gonadotropinas y administración de GCh son las mismas que en otras pautas de estimulación. Su principal ventaja sobre el protocolo corto habitual es que no induce aumentos de las concentraciones séricas de progesterona o andrógenos³⁶⁰, posiblemente porque las dosis de agonista de la GnRH administradas son mucho menores, pero probablemente también porque el tratamiento preliminar con anticonceptivos orales prácticamente elimina la posibilidad de que pueda quedar un cuerpo lúteo que pueda responder^{372,373}. ***El protocolo corto con microdosis de agonista de la GnRH y un anticonceptivo oral puede tener especial importancia para las mujeres con respuesta baja previa, en las que se ha observado que estimulan aumentos espectaculares de la FSH sérica y que pueden producir índices de cancelaciones menores, y mayores concentraciones séricas de estradiol, índices de transferencia e índices de embarazo***^{360,374,375}.



Herramientas de imágenes

Protocolo de estimulación con gonadotropinas exógenas y un antagonista de la GnRH

La introducción de los antagonistas de la GnRH en la práctica clínica ha proporcionado otra opción para la estimulación ovárica en las TRA. A diferencia de los agonistas de acción prolongada, que primero estimulan y luego inhiben la secreción de gonadotropinas hipofisarias mediante la desensibilización de las células gonadótropas a la GnRH por medio de una regulación a la baja de los receptores, los antagonistas bloquean el receptor para la GnRH de manera competitiva dependiente de la dosis y no tienen efecto corto^{376,377}; la supresión de las gonadotropinas es casi inmediata.

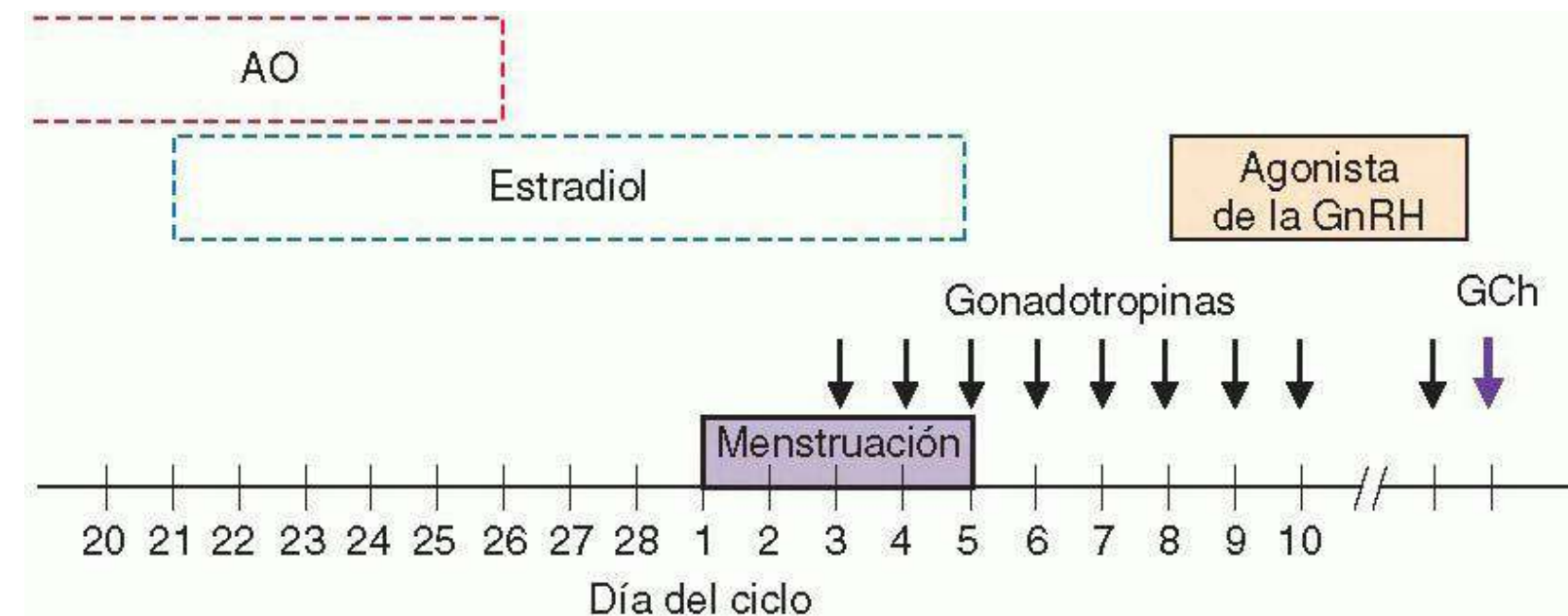
Los antagonistas de la GnRH ofrecen varias ventajas potenciales sobre los agonistas. En primer lugar, la duración del tratamiento con un antagonista es mucho más corta que con un agonista. Dado que su única finalidad es prevenir un pico prematuro de LH endógena y que sus efectos son inmediatos, el tratamiento con antagonistas puede posponerse hasta un momento más avanzado del desarrollo folicular (después de 5-6 días de estimulación con gonadotropinas), una vez que las concentraciones de estradiol se han estabilizado, eliminando así los síntomas de carencia de estrógenos que pueden aparecer en las mujeres tratadas con un agonista³⁷⁸. En segundo lugar, como también se eliminan los efectos supresores que pueden ejercer los agonistas sobre la respuesta ovárica a la estimulación con gonadotropinas, pueden reducirse la dosis total y la duración de la estimulación con gonadotropinas necesarias^{378,379}. Por la misma razón, los protocolos de estimulación que utilizan un antagonista pueden ser beneficiosos para las mujeres que han mostrado una respuesta baja con un protocolo largo convencional^{378,380}. En tercer lugar, al eliminar el efecto corto de los agonistas, los antagonistas de la GnRH evitan el riesgo de estimular el desarrollo de un quiste folicular. Por último, el riesgo de hiperestimulación ovárica grave asociado al uso de antagonistas parece ser menor que con los agonistas³⁸¹⁻³⁸³.

Los antagonistas de la GnRH también tienen posibles inconvenientes. Cuando se administran en dosis diarias pequeñas, es esencial un cumplimiento estricto del régimen de tratamiento prescrito³⁷⁸. Los antagonistas también suprimen la secreción de gonadotropinas endógenas de forma más completa que los agonistas. Mientras que las concentraciones bajas de LH observadas durante el tratamiento con agonistas suelen ser suficientes para apoyar la esteroidogénesis folicular normal cuando se utiliza FSHu o FSHr para la estimulación,

pueden no serlo las concentraciones aun más bajas observadas en las mujeres tratadas con un antagonista. De hecho, las concentraciones séricas de estradiol pueden estabilizarse o descender con el tratamiento con antagonistas^{299,378,384}. Aunque no parece afectarse el crecimiento folicular, muchos autores prefieren añadir o reemplazar el tratamiento con una dosis baja de GMh (75 UI) al mismo tiempo, si no formaba parte ya de la pauta de estimulación. Hay datos que indican que las tasas de embarazo en los ciclos de tratamiento con antagonistas pueden ser moderadamente menores en comparación con los ciclos de agonistas en el protocolo largo³⁸⁵.

Los dos antagonistas de la GnRH disponibles para uso clínico, el ganirelix y el cetorelix, tienen la misma potencia y la misma eficacia. En ambos casos, la dosis mínima eficaz para prevenir un pico prematuro de LH es de 0,25 mg diarios, administrados por vía subcutánea^{299,386}. Tanto el uno como el otro pueden administrarse en una serie de dosis diarias pequeñas (0,25 mg). El protocolo de tratamiento puede ajustarse para comenzar dos de 5-6 días de estimulación con gonadotropinas^{299,386,387} o adaptarse a la respuesta de la mujer, comenzando el tratamiento cuando el folículo dominante alcanza aproximadamente de 13 mm a 14 mm de diámetro^{388,389}. Los datos disponibles indican que el régimen individualizado generalmente requiere menos dosis totales y puede producir mejores resultados globales³⁸⁸. Por otro lado, una dosis única mayor de cetorelix (3 mg) evitará de manera eficaz un pico de LH durante 96 h. Si se administra el día 6-7 de estimulación, el intervalo de inhibición eficaz incluirá el día de administración de GCh en la mayoría de las mujeres (75-90 %); el resto podría recibir dosis diarias adicionales (0,25 mg) según sea preciso, finalizando el día del tratamiento con GCh³⁹⁰⁻³⁹². El régimen de tratamiento con antagonistas en dosis única también puede posponerse hasta que el folículo dominante alcance de 13 mm a 14 mm de diámetro³⁹³.

Una variación frecuente de la pauta de estimulación con antagonista usa el tratamiento preliminar con un AO para controlar el inicio de la menstruación, terminando típicamente unos 5 días antes del inicio programado, lo que también puede contribuir a sincronizar la cohorte folicular antes de iniciar la estimulación. Otra variación aconsejada para las mujeres con baja respuesta usa microdosis de estradiol (2 mg dos veces al día, por vía oral, empezando el día 21 del ciclo precedente) para inhibir la FSH durante la fase lútea con el mismo fin, terminando el día antes de iniciar la estimulación con gonadotropinas^{393,394} o continuando durante los primeros 3 días de estimulación con gonadotropinas³⁴⁷. La mejor dinámica folicular observada es similar a la lograda mediante regulación a la baja con un agonista de la GnRH en el protocolo largo. El aumento de rebote de los niveles de FSH endógena que sigue a la interrupción del tratamiento con estradiol también puede ir sinérgico con las gonadotropinas exógenas para promover el desarrollo multifolicular^{395,396}.



Los resultados de los primeros estudios clínicos aleatorizados que comparaban un protocolo de tratamiento fijo con antagonistas con el protocolo largo convencional indicaron que las dos pautas de estimulación habían producido tasas de embarazo similares^{379,391,397,398}. Sin embargo, en 2006, una revisión sistemática y un metaanálisis que incluyó 27 estudios clínicos que compararon diferentes protocolos de estimulación con antagonistas con el protocolo largo con agonista de la GnRH observó un índice significativamente menor de embarazos clínicos (OR = 0,84; IC = 0,72-0,97) y de embarazo en curso/nacidos vivos (OR = 0,82; IC = 0,69-0,98). En general, la dosis total y la duración de la estimulación con gonadotropinas necesarias, las concentraciones séricas máximas de estradiol y el número de folículos y ovocitos también fueron menores en los ciclos de antagonistas.

No está clara la explicación de las tasas de embarazo ligeramente inferiores observadas en los ciclos de tratamiento con antagonistas. Es posible, pero improbable, que los antagonistas de la GnRH tengan efectos adversos sobre los ovocitos, los embriones o al endometrio^{399,400}. Parece más probable que los primeros resultados simplemente reflejaran la inexperiencia, y que mejorarán con el tiempo y con las futuras mejoras del régimen de tratamiento similares a las anteriormente descritas. Muchas de las ventajas originalmente previstas para los antagonistas de la GnRH ya se han hecho realidad. Todavía no está claro si los antagonistas sustituirán finalmente a los agonistas y se convertirán en el régimen de estimulación habitual de las TRA, pero ya tienen un lugar sólidamente establecido en el arsenal terapéutico.

Las mujeres con poliquistosis ovárica presentan de forma característica una secreción tónica de LH alta y tienen una predisposición a picos prematuros de LH cuando se les trata con pautas de inducción de la ovulación convencionales. Las mujeres con poliquistosis ovárica también tienen un riesgo mayor de presentar hiperestimulación ovárica cuando se les estimula intensivamente con gonadotropinas exógenas. Tanto los agonistas como los antagonistas pueden suprimir las concentraciones elevadas de LH circulante, pero las cohortes de folículos más pequeños observadas en los ciclos de antagonistas pueden ayudar a reducir el riesgo de hiperestimulación ovárica en mujeres con poliquistosis ovárica que tienden a presentar una respuesta alta. ***El uso de antagonistas en lugar de agonistas también ofrece la oportunidad de utilizar un agonista en lugar de GCh para inducir la maduración final de los ovocitos, reduciendo quizá así aún más el riesgo de síndrome de hiperestimulación ovárica***⁴⁰¹. Mientras que la inyección de una sola embolada de un agonista (leuprorelina 0,5 mg, triptorelina 0,2 mg) desencadena un pico fisiológico de LH que dura menos de 24 h, las concentraciones de GCh permanecen elevadas durante varios días y estimulan concentraciones claramente más altas de estradiol y progesterona⁴⁰².

Las pautas de tratamiento con antagonistas utilizadas actualmente también tienen posibles inconvenientes para las mujeres con poliquistosis ovárica. Las concentraciones de LH tónicamente elevadas permanecerán así hasta que comience el tratamiento con antagonistas. Por consiguiente, las concentraciones de LH pueden aumentar de forma prematura, especialmente si se pospone el tratamiento con antagonistas hasta que el folículo dominante alcance al menos 14 mm. Además, los datos disponibles indican que el aumento de la exposición a la LH durante el inicio del desarrollo folicular puede ser perjudicial y predisponer a índices de embarazo más bajos⁴⁰³⁻⁴⁰⁶. En teoría, el tratamiento previo con un anticonceptivo oral podría ser bastante útil al suprimir las concentraciones de LH y andrógenos antes de que comience la estimulación, reduciendo la exposición durante el inicio del desarrollo folicular y el riesgo de elevación de la concentración de LH antes de que se inicie el tratamiento con antagonistas. La inhibición preliminar con anticonceptivos orales y el posterior tratamiento con antagonistas también podría ayudar a limitar la respuesta folicular a la estimulación con gonadotropinas, preservando la opción de uso de un agonista para inducir la maduración final de los ovocitos. Estas consideraciones simplemente sirven para ilustrar que los antagonistas de la GnRH no son una panacea y que incluso pueden no ser la mejor opción para las mujeres con síndrome de poliquistosis ovárica.

Los protocolos de estimulación con antagonistas se aconsejan para mujeres con respuesta baja, principalmente porque evitan los efectos de inhibición que pueden tener los agonistas sobre la respuesta folicular y pueden evitar los picos prematuros de LH observados habitualmente en las mujeres estimuladas sólo con gonadotropinas⁴⁰⁷. Sin embargo, los datos no son suficientes para indicar que producen resultados uniformemente mejores que otras pautas de estimulación^{364,365}.

Volver al principio

Recuperación de ovocitos

La recuperación de ovocitos suele realizarse alrededor de 36 h después de la administración de GCh. Los intervalos moderadamente más largos no aumentan sensiblemente el riesgo de ovulación ni afectan de forma negativa a la calidad de los ovocitos, las tasas de fecundación ni los resultados globales en ciclos con regulación a la baja con agonistas de la GnRH⁴⁰⁸⁻⁴¹¹, pero una recuperación más temprana podría dar lugar a un número menor de ovocitos maduros⁴¹².

Aunque la recuperación de ovocitos antiguamente se realizaba por laparoscopia, actualmente la técnica habitual es la aspiración de ovocitos guiada por ecografía transvaginal bajo sedación intravenosa. Aunque la sedación profunda (propofol) es más habitual, la mayoría de las mujeres toleran el procedimiento muy bien cuando se realiza bajo «sedación consciente» intravenosa utilizando protocolos establecidos que emplean opiáceos de acción corta (fentanilo) y benzodiazepinas (midazolam), administrados en dosis pequeñas, según las necesidades. No se dispone de datos que señalen diferencias en cuanto a los resultados o la satisfacción de las pacientes⁴¹³. Es esencial una monitorización constante mediante medición automática de la presión arterial y pulsioximetría a fin de asegurarse de mantener y no superar el plano apropiado de sedación. Debe disponerse de fármacos de inversión específicos para los opiáceos (naloxona) y las benzodiazepinas (flumazenilo).

El tratamiento profiláctico con antibióticos (doxiciclina 100 mg o cefoxitina 2 g), administrados por vía intravenosa 30-60 min antes de la

recuperación, es frecuente pero controvertido debido a la baja incidencia de complicaciones infecciosas después de la recuperación (0,3-0,6 %) ^{414,415}. De forma alternativa, puede iniciarse el tratamiento con antibióticos orales justo después del procedimiento (tetraciclina, doxiciclina), reservando los antibióticos intravenosos para las mujeres con un riesgo alto de infección (antecedentes de enfermedad inflamatoria pélvica, endometrioma).

Los antisépticos (povidona yodada) son tóxicos para los ovocitos, y algunos datos indican que su uso podría asociarse a tasas de embarazo más bajas ⁴¹⁶. Cuando se utilizan para preparar la vagina antes de la recuperación, debe realizarse a continuación una irrigación meticulosa con solución salina estéril, pero la irrigación repetida con solución salina sola suele ser suficiente para limpiar la vagina. La vejiga puede distenderse debido a la administración de líquidos intravenosos y debe drenarse justo antes de la recuperación. Debido a que los procedimientos de recuperación suelen ser bastante breves, suele ser innecesaria una sonda permanente. Se utiliza una sonda ecográfica vaginal (5-7 MHz) en una funda de plástico estéril con una guía de aguja acoplada para visualizar los ovarios y alinear la guía con los folículos en su diámetro mayor. Se utiliza una aguja desechable del calibre 16-17 G especialmente diseñada para penetrar claramente cada folículo y aspirar el líquido folicular y los ovocitos. Con la presión de vacío apropiada (aproximadamente, 100 mm Hg), las paredes del folículo se colapsan rápidamente pero no obstruyen la luz de la aguja. Aunque hay quien ha observado que el lavado y la nueva aspiración de folículos con una aguja de doble luz pueden aumentar el rendimiento de ovocitos ⁴¹⁷, no suele ser necesario y aumenta tanto el tiempo de la intervención como la necesidad de analgésicos ⁴¹⁸. La reducción del arco barrido por la aguja dentro del ovario ayuda a disminuir las molestias y el traumatismo del ovario. En general, pueden aspirarse todos los folículos ováricos que tengan un diámetro mayor de 10 mm con no más de 1 a 3 penetraciones diferentes en cada lado. Lavar la aguja y el tubo conectado después de cada extracción ayuda a optimizar el número de ovocitos obtenidos. La presión abdominal puede ayudar a estabilizar un ovario móvil o a colocar un ovario en una posición más adecuada para la aspiración. Los ovarios adheridos a la pared posterior del útero a menudo presentan un abordaje más sencillo desde el lado contralateral, pero pueden ser difíciles de penetrar sin atravesar una parte del útero ⁴¹⁹. Es más prudente simplemente abandonar algunos folículos, en especial cuando el número de ovocitos recuperados es suficiente.

El «síndrome del folículo vacío», caracterizado por el fracaso para recuperar ovocitos a pesar de un desarrollo multifolicular aparentemente normal, tiene lugar en el 0,5-1 % de los ciclos ⁴²⁰⁻⁴²². El fenómeno podría observarse cuando la GCh se administra después del momento programado ⁴²³ o cuando se olvida su administración ⁴²¹, o por una actividad biológica baja en algunos lotes de hCG comercializados ⁴²⁴⁻⁴²⁶. La concentración sérica de GCh 36 h después de la inyección generalmente varía entre 100 UI/l y 300 UI/l ⁴²⁵.

Las complicaciones graves de la recuperación de ovocitos son infrecuentes. Una hemorragia vaginal limitada en un punto de punción es relativamente frecuente (8 %) y suele poder controlarse con un período breve de presión directa, pero en ocasiones puede requerir sutura ⁴¹⁵. La hemorragia aguda del ovario y la hemorragia o los hematomas por lesión de los vasos uterinos, ováricos o ilíacos son poco frecuentes (0,04-0,07 %) ⁴¹⁵. La incidencia de infecciones pélvicas postoperatorias es bastante baja incluso sin profilaxis antibiótica (0,3-0,6 %), y casi la mitad se presenta como abscesos tuboováricos 1-6 semanas después de la recuperación ^{414,415}. Las mujeres con endometriomas ováricos y las que tienen antecedentes de salpingitis presentan el mayor riesgo ^{66,67,427,428}. Otras complicaciones poco frecuentes son la rotura de un quiste dermoide ⁴²⁹, la laceración de una vena sacra ⁴³⁰ y la osteomielitis lumbosacra ⁴³¹. Son complicaciones posibles la infección pélvica, la torsión de los anejos e incluso la osteomielitis vertebral ⁴³².

Maduración de los ovocitos

Hasta el 20-30 % de los ovocitos recuperados pueden ser inmaduros en el momento de la recuperación, lo que refleja el tamaño variable de los folículos de la cohorte en el momento de la administración de GCh. Es importante efectuar una evaluación precisa de la madurez de los ovocitos para determinar el momento de la fecundación, especialmente cuando va a realizarse una ICSI.

Al igual que el pico de LH en los ciclos naturales, la GCh induce la reanudación de la meiosis en los ovocitos primarios previamente detenidos en la profase I de la primera división meiótica. La madurez de los ovocitos generalmente puede valorarse por la expansión de la masa del cúmulo, la radiación de las células de la corona, el tamaño y la cohesividad de las células de la granulosa y la forma y el color del ovocito. Cuando se retira la masa del cúmulo como preparación para la ICSI, puede evaluarse el ovocito en función de la presencia o ausencia del primer corpúsculo polar y la vesícula germinal (membrana nuclear).

Un ovocito maduro (metafase II) ha expulsado el primer corpúsculo polar y se encuentra en la fase de reposo de la meiosis II. Las células del cúmulo suelen estar expandidas y luteinizadas, y la corona radiada muestra un patrón de rayos de sol. Un ovocito en metafase I de madurez intermedia no tiene corpúsculo polar y presenta células del cúmulo más densas, pero la vesícula germinal y el nucléolo se visualizan peor. Los ovocitos en metafase I requieren más tiempo de cultivo antes de la fecundación y deben examinarse periódicamente para documentar la extrusión del primer corpúsculo polar. Un ovocito en profase I es muy inmaduro y muestra una corona compacta que contiene relativamente pocas células del cúmulo y una vesícula germinal y un nucléolo prominentes; la disolución de la vesícula germinal señala la reanudación de la meiosis I.

Los ovocitos humanos alcanzan el tamaño completo (100-200 μm) durante el inicio de la etapa antral del desarrollo folicular. La capacidad de un ovocito de reanudar y completar la meiosis se relaciona con el diámetro folicular⁴³³. Aunque los ovocitos inmaduros recogidos de pequeños folículos antrales pueden madurar en cultivo con el tiempo (la mayoría en 46-48 h), incluso los que alcanzan la meiosis II no adquieren necesariamente competencia de desarrollo, lo que requiere la maduración sincrónica del núcleo y del citoplasma. En consecuencia, aunque se fecundan con frecuencia, los ovocitos inmaduros dan lugar a embriones que suelen desarrollarse mal y muestran escaso potencial de implantación^{434,435}. La maduración nuclear conlleva la rotura de la vesícula germinal, normalmente inducida por el pico de LH, seguido por la reanudación de la meiosis y, finalmente, la expulsión del primer corpúsculo polar. La maduración citoplásmica es más difícil de definir, pero en ella intervienen diversos factores que preparan el citoplasma para la fecundación y el posterior desarrollo embrionario⁴³⁶. Tanto en la maduración nuclear como en la citoplásmica intervienen procesos epigenéticos, que influyen en el desarrollo tras la fecundación^{437,438}.

Técnicamente, el término maduración *in vitro* (MIV) describe la maduración de ovocitos inmaduros en cultivo tras su recuperación a partir de folículos no expuestos a LH ni GCh exógenas *in vivo*. En un esfuerzo por mejorar la relativamente escasa eficiencia de la MIV clásica, se han desarrollado nuevos métodos en los que interviene la «sensibilización folicular» preliminar⁴³⁹⁻⁴⁴¹. Uno de los métodos consiste en el tratamiento con FSH durante 3-6 días, seguido por la recuperación en los días 9-10 del ciclo. En otro, se administra una sola inyección de GCh (10 000 UI) cuando el mayor folículo alcanza un tamaño de 10 mm a 12 mm y 36 h antes de la recuperación. En un tercer método, se combinan ambas técnicas, con tratamiento secuencial con FSH y GCh antes de la recuperación de ovocitos.

En numerosos estudios se han explorado métodos para MIV usando ovocitos obtenidos de mujeres sanas⁴⁴²⁻⁴⁴⁷ y de mujeres con poliquistosis ovárica^{442,443,448-454}. En los estudios que observaron los efectos de la sensibilización folicular *in vivo*, se han detectado resultados desiguales, aunque los embriones derivados de ovocitos con sensibilización suelen contar con mayores índices de implantación y embarazo que los derivados de ovocitos obtenidos de folículos antrales no estimulados^{450,452,454}. En un gran estudio clínico que observó la eficacia de la MIV en mujeres con ovarios normales, se distribuyeron aleatoriamente 400 mujeres para recibir estimulación o no con GCh, FSH, o FSH y GCh⁴⁵⁵. El índice de maduración global y el número total de ovocitos disponibles en metafase II fueron significativamente mayores en los grupos que recibieron GCh que en los que no la recibieron. El índice de gestación clínica global por transferencia fue de 18,3 % y el índice de implantación fue del 10,6 %. Entre los grupos, el índice de embarazo clínico fue mayor en el grupo que recibió FSH y GCh (30 %) que en los otros⁴⁵⁵.

No se ha establecido el mejor momento y método para la recuperación eficaz de ovocitos inmaduros a partir de folículos pequeños (< 10 mm de diámetro)^{447,452,456}. La aspiración de folículos de más de 13 mm generalmente ha dado lugar a menos ovocitos, posiblemente porque estos folículos ya son atrésicos⁴⁵⁷. Se han descrito diversas presiones de aspiración con vacío (80-300 mm Hg) y agujas (16-20 G)^{447,458}. Aunque no hay datos suficientes que justifiquen la recomendación de un método, las presiones de vacío extremadamente elevadas parecen afectar de forma adversa al desarrollo *in vitro* de los ovocitos⁴⁵⁹. La composición de los medios de cultivo que mejor apoya la MIV y el mejor método de fecundación de los ovocitos sometidos a MIV siguen por establecerse; la ICSI ha logrado mayores índices de fecundación, pero los embriones derivados de los ovocitos fecundados por métodos convencionales han mostrado mayores índices de implantación y han proporcionado mayores índices de gestación clínica⁴⁴³, lo que sugiere que no es necesaria la ICSI.

Aunque los índices de gestación clínica alcanzados en estudios de MIV han sido razonablemente buenos, no se acercan a los de la FIV habitual y se han logrado por transferencia de un mayor número de embriones. Los índices de implantación de embriones derivados de ovocitos de MIV (5-22 %) también son menores que los previstos en mujeres similares (edad < 35 años) tratadas con FIV convencional (34 %)³. Aunque el número de precedentes de ovocitos sometidos a MIV sigue siendo bastante pequeño, lo que impide llegar a conclusiones fiables, la incidencia de malformaciones y anomalías del desarrollo no es, hasta la fecha, diferente de la de los niños nacidos a partir de FIV tradicional o ICSI.

En resumen, los resultados logrados hasta la fecha con MIV tras estimulación folicular in vivo sugieren que los métodos son realmente prometedores clínicamente. Sin embargo, hay que responder a muchas preguntas antes de poder recomendar la MIV para una aplicación clínica más extendida⁴⁶⁰. Las mujeres con poliquistosis ovárica y gran cantidad de folículos antrales y mayor riesgo de síndrome de hiperestimulación ovárica representan una población que podría beneficiarse de la MIV, porque la recuperación de ovocitos inmaduros necesitaría menos días de estimulación con gonadotropinas. Las mujeres con cáncer representan otro grupo, porque muchas pueden necesitar tratamiento inmediato que les proporciona tiempo para buscar métodos establecidos de conservación de la fecundidad, lo que requiere estimulación ovárica, recuperación de ovocitos o crioconservación de embriones.

Fecundación

La fecundación puede conseguirse mediante microinseminación convencional o mediante ICSI cuando existe un factor masculino confirmado o presunto y cuando existe preocupación por una fecundación deficiente o fracasada. De hecho, un factor de esterilidad masculino es actualmente el diagnóstico aislado más frecuente en las parejas que se someten a FIV. En el registro nacional de Estados Unidos de las tasas de éxito de las TRA en 2007, el 18 % de todos los ciclos se realizaron por indicaciones de factor masculino y en otro 18 % de los ciclos un factor masculino era uno de los múltiples factores de esterilidad³.

Debe obtenerse una muestra de semen por masturbación justo antes o justo después de la recuperación. Los dos métodos más utilizados para la preparación de los espermatozoides antes de la fecundación, la técnica de la suspensión o flotación (*swim-up*) y la centrifugación por gradiente de densidad, se describen de forma detallada en el capítulo 30. Mientras que ambos métodos pueden aislar con éxito una población de espermatozoides de gran movilidad para la inseminación, la centrifugación por gradiente de densidad también parece seleccionar los espermatozoides con una morfología normal, y se considera de forma general la mejor opción cuando los parámetros del semen son anómalos⁴⁶¹⁻⁴⁶⁴. A continuación se incuban los espermatozoides aislados en medios enriquecidos con una concentración alta de proteínas durante 0,5-4 h para conseguir la capacitación.

En general, cada ovocito se incuba con 50 000-100 000 espermatozoides móviles durante un período de 12-18 h a 37 °C en dióxido de carbono al 5 % en aire con una humedad relativa del 98 %. La reacción acrosómica, esencial para permitir a los espermatozoides penetrar la zona pelúcida, se inicia por el contacto entre los espermatozoides y la zona. A su vez, la penetración del espermatozoide desencadena la reacción cortical con exocitosis de los gránulos corticales del ovoplasma y deja la zona pelúcida relativamente resistente a la penetración por más de un espermatozoide (polispermia). La FIV convencional suele conseguir tasas de fecundación de entre el 50 % y el 70 %.

La penetración del espermatozoide también activa el ovocito y estimula la segunda división meiótica, provocando la separación de las cromátides entre el ovocito y el segundo corpúsculo polar. Se evalúan los ovocitos en busca de signos de fecundación aproximadamente 18 h después de la inseminación. Un ovocito fecundado normalmente muestra dos pronúcleos diferentes, uno derivado del ovocito y el otro derivado del espermatozoide, así como dos corpúsculos polares en el espacio perivitelino. Deben examinarse meticulosamente los cigotos en busca de la presencia de pronúcleos adicionales, ya que los embriones poliploides pueden escindirse normalmente y no ser identificados hasta fases más avanzadas del desarrollo. La poliploidía puede observarse hasta en un 5-10 % de todos los embriones, pero tiene mucha mayor prevalencia en los ovocitos inmaduros (hasta un 30 %) que en los ovocitos maduros (1-2 %)^{465,466}. Además de la polispermia, la poliploidía puede deberse a diginia (fecundación de un ovocito diploide), por errores en el huso meiótico o al fallo en la extrusión de un corpúsculo polar, acontecimientos que suelen asociarse más a ovocitos inmaduros, envejecidos o posmaduros^{467,468}. El proceso de fecundación requiere unas 24 h y finaliza con la primera división mitótica (escisión).

El fracaso anterior en la fecundación o una esterilidad por factor masculino importante necesita ICSI, que proporciona índices de embarazo en parejas con esterilidad por factor masculino favorablemente comparables a las de las parejas sin factor masculino⁴⁶⁹. Si no existe un factor de esterilidad masculino, la ICSI no ofrece ventaja clínica alguna sobre la FIV convencional^{470,471}; de hecho, los datos señalan que la FIV convencional proporciona mayores índices de implantación y embarazo clínico^{3,470}.

Cuando no existe semen (aspermia) o cuando existen pocos espermatozoides (azoospermia) en el semen, pueden utilizarse diversos métodos para recuperar éstos para la fecundación. Pueden utilizarse espermatozoides de donante de forma planificada o si no se consigue recuperar espermatozoides el día de la recuperación de los ovocitos. Los hombres con fracaso eyaculador no eyaculan o tienen una eyaculación retrógrada. El fracaso eyaculador puede deberse a disfunción neurológica o a lesión de los tractos simpáticos que controlan la emisión y la eyaculación (lesión medular, diabetes mellitus, esclerosis múltiple, cirugía retroperitoneal) o puede tener un origen psicógeno. La azoospermia puede deberse a obstrucción ductal (azoospermia obstructiva) o a un síndrome de «sólo células de Sertoli», detención de la maduración o hipoespermatogénesis (azoospermia no obstructiva). La evaluación diagnóstica de los hombres aspérmicos y azospérmicos se describe de forma detallada en el capítulo 30.

Técnicas de recuperación de espermatozoides

Antiguamente, los hombres con azoospermia no obstructiva se consideraban estériles y no tratables por ningún medio distinto de los espermatozoides de donante. Sin embargo, las muestras de biopsia del testículo en estos hombres a menudo demuestran la presencia de espermatozoides⁴⁷². Esto indica un nivel bajo de producción de espermatozoides que no sobreviven al tránsito epididimario para llegar al semen⁴⁷³. ***Aunque la creencia habitual era que los espermatozoides deben atravesar el aparato reproductor masculino para adquirir la capacidad de fecundar un ovocito, el éxito de la ICSI con espermatozoides epididimarios o testiculares ha***

demostrado posteriormente lo contrario. Incluso se han utilizado espermatozoides claramente inmaduros (inyección nuclear de espermátides redondas [ROSNI]) para conseguir la fecundación, aunque con éxito limitado⁴⁷⁴.

Es importante resaltar de nuevo que la evaluación y el asesoramiento genéticos están indicados en los hombres que padecen anomalías importantes del semen antes de utilizar sus espermatozoides para ICSI. Los hombres con ausencia bilateral congénita del conducto deferente o formas menos graves de aplasia del conducto, así como sus parejas femeninas, deben ser objeto de un estudio de mutaciones del gen de la fibrosis quística antes de realizar intentos de embarazo mediante TRA a fin de determinar el riesgo de transmisión de fibrosis quística o ausencia bilateral congénita de conductos deferentes a los hijos⁴⁷⁵⁻⁴⁷⁷. Debe ofrecerse a los hombres con azoospermia no obstructiva u oligospermia intensa (menos de 5 millones/ml) la posibilidad de realizar un cariotipo y un estudio de microdeleciones del cromosoma Y⁴⁷⁷.

Recuperación de espermatozoides en hombres con eyaculación retrógrada

Los hombres con eyaculación retrógrada pueden ser tratados con simpaticomiméticos con la finalidad de controlar el esfínter interno (imipramina 25 mg dos veces al día o 50 mg al acostarse, pseudoefedrina 60 mg, efedrina 25-50 mg cuatro veces al día, fenilpropanolamina 50-75 mg dos veces al día). Cuando este tratamiento fracasa, los espermatozoides pueden recuperarse directamente de la vejiga tras la masturbación; los mejores resultados se obtienen cuando el pH y la osmolalidad de la orina (300-380 mOsm/l) se controlan meticulosamente alcalinizando la orina (bicarbonato sódico 650 mg cuatro veces al día, comenzando 1-2 días antes de la recogida) y controlando la ingestión de líquidos^{478,479}. Otra opción es llenar la vejiga con medio tamponado justo antes de la eyaculación.

Estimulación vibratoria y electroeyaculación

En los hombres con fracaso eyaculador psicógeno o lesiones medulares por debajo de T6, la estimulación vibratoria a menudo tiene éxito. Se recomienda la estimulación eléctrica con una sonda rectal (electroeyaculación) para los hombres en los que fracasa la estimulación vibratoria y en los que se han sometido previamente a cirugía retroperitoneal^{480,481}. Las eyaculaciones inducidas pueden ser retrógradas y requerir los procedimientos anteriormente descritos. Como el semen obtenido por electroeyaculación a menudo presenta astenospermia y teratospermia, con frecuencia también es necesaria la ICSI.

Aspiración epididimaria de espermatozoides

Los espermatozoides pueden obtenerse por aspiración epididimaria microquirúrgica de espermatozoides (MESA) en el momento de la vasoepididimostomía o como procedimiento aislado en varones con ausencia bilateral congénita de conductos deferentes u obstrucciones no corregibles. La técnica requiere la incisión de un túbulo dilatado aislado, avanzando en sentido proximal de forma progresiva en caso necesario hasta la obtención de los espermatozoides^{482,483}. Los espermatozoides se recogen en una micropipeta por capilaridad con una suave compresión del testículo y el epidídimo, y se transfieren a un recipiente con un pequeño volumen de medio de cultivo para FIV. Cuando sea factible desde el punto de vista logístico, pueden utilizarse inmediatamente los espermatozoides recuperados para la ICSI. También pueden criopreservarse los espermatozoides en múltiples partes alícuotas para un uso posterior⁴⁸⁴.

La aspiración epididimaria percutánea de espermatozoides con una aguja fina también se ha utilizado con éxito para obtener espermatozoides y conseguir embarazos^{485,486}, pero la técnica es menos fiable, las pequeñas cantidades de espermatozoides obtenidas en ocasiones son insuficientes para la criopreservación y las tasas de embarazo obtenidas generalmente han sido menores que con la técnica abierta.

Extracción y aspiración testicular de espermatozoides

En los hombres con azoospermia no obstructiva y en aquellos en los que fracasan o no son aplicables las técnicas de aspiración epididimaria de espermatozoides, los espermatozoides pueden recuperarse por cualquiera de otras tres técnicas. Una extracción testicular microquirúrgica abierta de espermatozoides (TESE) genera el mayor número de espermatozoides con posibilidad de criopreservación. También se han descrito la biopsia percutánea con aguja gruesa y la aspiración del testículo, pero son más aplicables en hombres con espermatogénesis normal y azoospermia obstructiva^{487,488}.

Utilizando la técnica microquirúrgica abierta de elección pueden recuperarse espermatozoides en la mayoría de los hombres, incluso en aquellos que padecen azoospermia no obstructiva. La utilización de aumento reduce al mínimo el riesgo de lesión de los vasos testiculares, aumenta la probabilidad de recuperar una muestra de biopsia sin sangre y permite la identificación de túbulos de mayor calibre que tienen mayor probabilidad de proporcionar espermatozoides^{489,490}. Se han conseguido embarazos normales con espermatozoides testiculares recuperados de hombres con fracaso testicular congénito o adquirido⁴⁹¹, azoospermia posquimioterapia⁴⁹² y síndrome de Klinefelter⁴⁹³.

En hombres con azoospermia no obstructiva, la TESE generalmente se realiza mejor el día de la recuperación de los ovocitos o el día anterior, y no antes de unos 6 meses después de cualquier biopsia o procedimiento de TESE previos, por varios motivos. En primer lugar, hasta una tercera parte de los hombres con azoospermia no obstructiva evidente tienen espermatozoides en el semen el día previsto para la recuperación y no requerirán TESE⁴⁹⁴. En segundo lugar, los espermatozoides recuperados de hombres con azoospermia no obstructiva pueden no ser móviles o incluso viables después de la criopreservación y descongelación, y la ICSI con espermatozoides inmóviles tiene peores resultados que cuando se realiza con espermatozoides móviles⁴⁹⁵. Por último, la probabilidad de éxito de la recuperación de espermatozoides viables para ICSI disminuye significativamente cuando se realiza la TESE poco después de una biopsia testicular o una TESE previa⁴⁹⁵. Debido a que la TESE proporciona espermatozoides viables sólo en la mitad de los hombres con azoospermia no obstructiva, debe disponerse de espermatozoides de donante compatibles en caso de que sean necesarios^{489,496,497}. Cuando la realización de la TESE cerca del momento de recuperación de los ovocitos resulta difícil, puede realizarse una TESE programada y criopreservarse los espermatozoides recuperados; el riesgo de que no haya espermatozoides viables después de la descongelación es real pero relativamente bajo, y en caso necesario pueden utilizarse espermatozoides de donante⁴⁹⁸⁻⁵⁰⁰.

Inyección intracitoplásmica de espermatozoides

Se desarrollaron técnicas de fecundación asistida para evitar la necesidad de que los espermatozoides penetren en la zona pelúcida. Se han descrito diversos métodos, pero el éxito de la inyección intracitoplásmica de espermatozoides (ICSI) ha hecho que los demás queden obsoletos^{501,502}. Los métodos anteriores, como la «perforación» de la zona pelúcida (utilizando una micropipeta y solución de Tyrode acidificada o láser)^{503,504}, la disección parcial de la zona pelúcida (apertura de la zona con una microaguja)⁵⁰⁵ y la inseminación o inserción subzonal (inyección de los espermatozoides debajo de la zona en el espacio perivitelino)⁵⁰⁶, seguían precisando que los espermatozoides interaccionaran con el ovolema, y además no evitaban la fecundación polispérmica, pero la ICSI resolvió estos problemas⁵⁰⁷.

En el procedimiento de ICSI, primero se inmoviliza un único espermatozoide seleccionado comprimiendo la cola con una pipeta de inyección (diámetro interno 5-7 μm), y posteriormente se recoge en la pipeta. Se sujeta el ovocito, generalmente con el corpúsculo polar en la posición de las 6 o las 12, y se penetra en la posición de las 3. La pipeta perfora la zona pelúcida y el ovolema, y se inyecta el espermatozoide directamente en el ovoplasma. La ICSI no requiere que el espermatozoide experimente la reacción acrosómica ni que se fusione con la membrana del ovocito como sucede en la fecundación natural. En cambio, la rotura mecánica del ovoplasma y de las membranas del espermatozoide, facilitada por la inmovilización del espermatozoide y la aspiración suave y la reinyección del citoplasma del ovocito, induce la activación del ovocito⁵⁰⁸⁻⁵¹². ***En la mayoría de los casos, la ICSI consigue tasas de fecundación similares a las observadas con la FIV convencional en ausencia de factores masculinos (50-70 %).***

La ICSI puede dañar el huso meiótico aunque se evite el área adyacente al primer corpúsculo polar, porque el segundo huso meiótico varía de posición y no siempre se localiza inmediatamente por debajo del primer corpúsculo polar^{513,514}. Un sistema óptico polarizante que visualice el huso meiótico podría ayudar a reducir el riesgo de lesión del huso⁵¹⁵.

La indicación principal para la ICSI es la esterilidad por factor masculino. Los parámetros umbral del semen varían entre los centros, pero suelen incluir oligospermia intensa (< 5 millones de espermatozoides/ml), astenospermia (< 5 % de movilidad progresiva) o teratospermia (< 4 % de formas normales según criterios estrictos). La ICSI también está indicada cuando se utilizan espermatozoides recuperados mediante cirugía (debido a que el número de espermatozoides maduros es relativamente limitado) o cuando el plan de tratamiento incluye el diagnóstico genético preimplantacional (debido a que la inseminación convencional puede causar la fijación de espermatozoides adicionales a la zona pelúcida, lo cual puede contaminar la muestra para el diagnóstico por la reacción en cadena de la polimerasa), así como para las parejas en las que la fecundación ha fracasado o ha tenido poca eficacia con la FIV convencional. Otras circunstancias en las que existe un motivo para prever poca eficiencia de fecundación o el fracaso de la fecundación también pueden considerarse indicaciones para ICSI. Como protección frente a las posibles consecuencias de una anomalía funcional no identificada de los espermatozoides, algunos centros realizan la ICSI en al menos una parte de los ovocitos recuperados de mujeres con esterilidad idiopática^{107,516,517}. La ICSI también puede producir tasas de fecundación más altas para los ovocitos madurados *in vitro*⁵¹⁸⁻⁵²⁰ y para los ovocitos criopreservados^{521,522} que a menudo muestran una zona pelúcida endurecida (resistencia a la digestión por proteasas)⁵²³⁻⁵²⁶.

Volver al principio

Cultivo de embriones

Aunque se ha prestado gran atención a las formulaciones de los medios de cultivo, otros componentes del sistema de cultivo son igualmente importantes, como la concentración de dióxido de carbono (4-7 %), el volumen de incubación (10-50 μ l), el tamaño del grupo de embriones (1-4) y el tipo de complemento proteínico (seroalbúmina humana, albúmina recombinante, sustituto sérico sintético)⁵²⁷⁻⁵²⁹.

Aunque el primer parto humano con FIV derivó de la transferencia de un blastocisto², desde entonces la mayoría de las transferencias han correspondido a embriones más jóvenes en fase de división (días 2 o 3 después de la fecundación), principalmente por la ausencia de medios de cultivo que puedan sostener de forma fiable el embrión durante las fases de compactación (mórula) y blastocisto del desarrollo. Sin embargo, en los últimos años la identificación de factores reguladores esenciales y un mayor conocimiento de los requisitos fisiológicos cambiantes de los embriones en crecimiento han impulsado el desarrollo de lo que actualmente se conoce como medios «secuenciales», cuya composición varía con la fase del desarrollo embrionario⁵³⁰. ***Mientras que los embriones antes de la compactación prefieren el piruvato como nutriente y aminoácidos no esenciales (presentes en concentraciones más altas en la trompa de Falopio), los embriones después de la compactación prefieren la glucosa y los aminoácidos esenciales (presentes en concentraciones más altas en el útero)***^{531,532}. Los medios comercializados proporcionan la oportunidad a cualquier programa de incorporar el cultivo prolongado en su práctica.

El cultivo prolongado y la transferencia de blastocistos proporcionan varias posibles ventajas sobre la transferencia de embriones en etapa de escisión:

- Permite una mejor evaluación de la viabilidad real después de la activación del genoma embrionario.
- Proporciona mejor sincronización entre la fase de desarrollo embrionario y el entorno endometrial.
- Proporciona la oportunidad para el diagnóstico genético preimplantacional cuando está indicado.
- Da lugar a tasas de implantación más altas, permitiendo la transferencia de menos embriones.

El cultivo prolongado es una prueba más fiable de la viabilidad y el potencial de desarrollo porque se transcriben pocos genes embrionarios antes de la fase de 8 células y porque las primeras medidas de la calidad están relacionadas casi exclusivamente con la calidad del ovocito⁵³³⁻⁵³⁶. Los embriones posteriores a la compactación también tienen un epitelio de transporte y, por tanto, pueden regular mejor su fisiología intracelular y adaptarse al entorno⁵³⁷⁻⁵³⁹. Aunque los embriones en estadio de pronúcleos y en fase de división pueden adaptarse a ambientes relativamente hostiles, sobrevivir e implantarse con éxito, las demandas generan tensiones que pueden poner en peligro la viabilidad^{532,540}. El cultivo prolongado también puede ayudar a reducir al mínimo los efectos adversos de un medio hormonal anómalo sobre la receptividad y la contractilidad uterinas, tras la estimulación ovárica⁵⁴¹⁻⁵⁴⁴.

El argumento más sólido a favor del cultivo ampliado es que el índice de implantación de los blastocistos (30-60 %) es significativamente superior al de embriones en estado de división (12-20 %)⁵⁴⁵⁻⁵⁴⁹. Casi con certeza, el mayor índice de implantación de blastocitos simplemente refleja una mejor selección de los embriones más viables, ya que no hay signos de que el cultivo ampliado mejore la calidad intrínseca de los embriones. En consecuencia, poco sentido tiene el cultivo ampliado en ciclos que proporcionan escasos embriones o de mala calidad^{550,551}. De hecho, índices de implantación ya bajos de embriones de menor calidad que muestran un desarrollo lento o fragmentación importante pueden reducirse más si se prolonga el tiempo de cultivo, y muchos pueden no sobrevivir a ello⁵⁵².

No todos han seguido la tendencia al cultivo prolongado, que también tiene al menos dos posibles inconvenientes:

- Los embriones de baja calidad que pueden implantarse si se transfieren el día 3 pueden no llegar a la fase de blastocisto *in vitro*, por lo que el cultivo prolongado aumenta el riesgo de que no haya embriones para transferir.
- Aunque las tasas de implantación de blastocistos más altas permiten la transferencia de menos embriones, las tasas de embarazo múltiple después de la transferencia de dos blastocistos son iguales o incluso mayores que las observadas después de la transferencia de mayor cantidad de embriones en fase de escisión.

Los resultados de recientes revisiones sistemáticas ilustran tanto la principal ventaja e inconveniente del cultivo ampliado. En una revisión sistemática de 2007 de estudios aleatorizados que compararon la transferencia de blastocistos y embriones en estado de escisión, se observó un mayor índice de nacidos vivos por pareja tras la transferencia de blastocistos (36 % frente al 29,4 %; OR = 1,35; IC = 1,05-1,74) que fue más evidente para «pacientes de buen pronóstico» aleatorizadas el día 3 del cultivo y que recibieron un mismo número de embriones⁵⁵³. El índice de criopreservación de embriones fue menor para los blastocistos (OR = 2,85; IC = 1,97-4,11), pero no en los pacientes con buen pronóstico⁵⁵³. En un metaanálisis de 2008, se observó que el índice de nacidos vivos por transferencia de blastocistos

era mayor que en la transferencia en estado de escisión sólo cuando los pacientes se distribuían aleatoriamente el día 2 o 3 del cultivo (en contraposición a más temprano) o cuando se transferían un mismo número de embriones (en contraposición a la transferencia de un número mayor de embriones en fase de escisión que de blastocistos)⁵⁵⁴. En 9 de 18 estudios incluidos en el análisis se compararon los resultados en una población de buen pronóstico (definida por la edad, el número de ciclos anteriores fracasados, la respuesta a la estimulación ovárica y la calidad de los embriones). Entre ellos, los índices de embarazo clínico alcanzados con la transferencia de embriones en fase de escisión o blastocistos no fueron diferentes (1 315 pacientes, OR = 1,21; IC = 0,96-1,51), pero los índices de nacidos vivos fueron significativamente superiores con la transferencia de blastocistos⁵⁵⁴.

En poblaciones no seleccionadas⁵⁵⁵⁻⁵⁶⁴, y entre parejas con uno o más ciclos anteriores fallidos⁵⁶⁵, los índices de nacidos vivos tras la transferencia de blastocistos y embriones en fase de escisión son similares. En un estudio con 54 pacientes con tres o más ciclos previos fallidos (tras la transferencia de embriones en fase de escisión) que se distribuyeron aleatoriamente para recibir transferencia de blastocisto o embrión en fase de escisión, el índice de implantación (21 % frente al 6 %) y el de embarazo clínico (22 % frente al 13 %) fueron mayores con la transferencia de blastocisto, pero los índices de nacidos vivos no diferían (10 % en fase de escisión frente al 13 % de blastocistos) porque algunas de las distribuidas al azar para recibir transferencia de blastocisto carecían de embrión para transferir⁵⁶⁵. ***En conjunto, estas observaciones señalan que la transferencia de blastocistos proporciona un mayor índice de nacidos vivos en las pacientes de buen pronóstico, particularmente cuando la decisión de cultivo ampliado se produce el día 3, pero no mejora los índices de nacidos vivos en las pacientes con pronóstico desfavorable.***

El principal inconveniente del cultivo ampliado y la transferencia de blastocistos es el mayor riesgo de cancelación de la transferencia. Aunque las nuevas tecnologías «ómicas» (genómica, transcriptómica, proteómica o perfil metabolómico) son prometedoras como ayuda para identificar embriones competentes para el desarrollo, ninguna ha demostrado estar preparada para la aplicación en la práctica clínica^{566,567}. Los datos señalan que las medidas clínicas (edad, paridad, recuento de folículos antrales^{568,569}) y los parámetros analíticos (método de fecundación, número de blastómeros y grado de fragmentación observado el día 3)^{549,551,570,571} pueden predecir la posibilidad de la formación blástica, pero la capacidad para generar blastocistos *in vitro* varía ampliamente entre las mujeres⁵⁷² y los modelos de predicción todavía no se han comprobado en análisis multicéntricos. ***El riesgo de transferencias canceladas asociado al cultivo ampliado es bastante real en poblaciones no seleccionadas (OR = 2,85; IC = 0,79-2,84), pero no diferente de la transferencia de embriones en fase de escisión en pacientes de pronóstico favorable (OR = 1,50; IC = 0,79-2,84)***⁵⁵⁴.

En algunos estudios que examinan los resultados del cultivo ampliado y la transferencia de blastocistos, se han observado índices de gemelos dicigóticos de hasta el 50 % tras la transferencia de dos blastocistos. ***En pacientes de buen pronóstico, la transferencia programada de un solo blastocisto reduce significativamente la incidencia de gemelos sin reducir el índice global de gestación***^{573,574}. Un estudio en receptoras de ovocitos donados detectó que la transferencia de un solo blastocisto proporciona un índice de gestación global algo menor, en comparación con la transferencia de dos blastocistos, pero reduce espectacularmente el índice de gemelos⁵⁷⁴. Es decepcionante que la transferencia de blastocistos no haya logrado reducir la incidencia de gestación múltiple, principalmente porque pocos han querido transferir sólo un blastocisto⁵⁷⁵⁻⁵⁷⁷.

La mayoría^{578,579} de los estudios, aunque no todos⁵⁸⁰, han observado un aumento de dos a cinco veces en la incidencia de gemelos monocigóticos tras la transferencia de blastocistos. Se desconoce la causa, pero se ha aludido a los cambios inducidos en el cultivo en la zona pelúcida o la eclosión del embrión⁵⁸¹⁻⁵⁸³. En la mayoría, aunque no en todos⁵⁸⁴, también se ha observado que la transferencia de blastocistos desplaza la proporción entre sexos, favoreciendo al masculino, en comparación con lo observado en los niños concebidos de forma natural⁵⁸⁵, o tras la transferencia de embriones en fase de escisión^{547,579,586-588}. El fenómeno puede reflejar el desarrollo más rápido de los embriones masculinos (al menos, en los animales)⁵⁸⁹, y la tendencia a seleccionar los embriones más avanzados para la transferencia.

Previsiblemente, las pacientes que reciben transferencia de blastocistos tienen menos embriones disponibles para la criopreservación que las que reciben transferencia de embriones en fase de escisión (OR = 0,28; IC = 0,14-0,55)⁵⁹⁰. Dado que el índice acumulado de nacidos vivos (entre ellos los logrados tras la transferencia de embriones frescos o congelados) es la medida más adecuada para la comparación entre la transferencia de blastocistos y la de embriones en fase de escisión, contar con menos embriones criopreservados podría impedir algunos de los beneficios del cultivo ampliado.

Algunos artículos han manifestado preocupación porque la mayor duración del cultivo de embriones pueda predisponer a un mayor riesgo de mutaciones epigenéticas (impronta)⁵⁹¹⁻⁵⁹⁵, aunque estudios posteriores sobre el tema han sido tranquilizadores^{596,597}. Se desconoce el mecanismo, pero se ha implicado al componente metionina del medio de cultivo. Los datos de estudios en animales de que la programación del desarrollo durante el intervalo anterior a la implantación puede influirse mediante manipulaciones *in vitro*^{599,600}

sugieren que están justificados los esfuerzos por definir y estandarizar las condiciones de los cultivos, y que deben realizarse estudios a largo plazo de los niños nacidos a partir de transferencias de blastocistos.

Pruebas genéticas previas a la implantación

Las pruebas genéticas previas a la implantación son procedimientos que consisten en la extracción de uno o más núcleos de corpúsculos polares (ovocitos) o células (blastómeros, trofoectodermo) de embriones para buscar mutaciones o evaluar su complemento cromosómico¹¹⁸. El *diagnóstico* genético preimplantacional (DGP) describe las pruebas para una anomalía genética conocida portada por uno o ambos progenitores para determinar si ha sido transmitida al ovocito o el embrión. El *cribado* genético preimplantacional describe las pruebas para la aneuploidía de ovocitos o embriones cuando se sabe o se sospecha que los progenitores son normales¹¹⁸.

Diagnóstico genético preimplantación

El DGP está indicado para parejas con riesgo de transmitir una anomalía genética específica a la descendencia. El riesgo de transmisión es del 50 % en portadores de trastornos autosómicos dominantes (p. ej., síndrome de Marfan), del 25 % para portadores de trastornos autosómicos recesivos (p. ej., fibrosis quística) y del 25 % (la mitad de los embriones masculinos) para portadoras de trastornos ligados al cromosoma X (p. ej., hemofilia A). El DGP también puede usarse para detectar mutaciones genéticas que predisponen a una enfermedad (enfermedad de Alzheimer de inicio precoz⁶⁰¹, poliposis colónica adenomatosa familiar⁶⁰², mutaciones del antioncogén p53⁶⁰³), para detectar una translocación cromosómica desequilibrada en los embriones de una pareja que alberga una translocación equilibrada y para comparar antígenos leucocíticos humanos (HLA) de embriones con un niño ya nacido de los mismos progenitores (trasplante de médula ósea)⁶⁰⁴.

El DGP puede realizarse en los corpúsculos polares extraídos de ovocitos antes de la fecundación (diagnóstico preconcepcional)⁶⁰⁵ o en blastómeros o trofoectodermo extraídos de embriones antes de la transferencia. El material y las técnicas necesarias para el DGP son los mismos que para la ICSI y procedimientos relacionados (eclosión asistida). Tras crear una abertura en la zona pelúcida usando láser o una solución de Tyrode ácida, se extrae el corpúsculo polar o el blastómero para realizar el análisis genético.

El diagnóstico preconcepcional es complicado y suele requerir la extracción secuencial del primer y el segundo corpúsculos polares para evitar diagnósticos erróneos⁶⁰⁶. Aunque la mayoría de las aneuploidías se deben a errores en la meiosis I, los acontecimientos de recombinación no permiten inferir de forma fiable la composición del ovocito a partir de la composición del primer corpúsculo polar. También pueden producirse anomalías de la meiosis II que requieren el examen del segundo corpúsculo polar. Incluso entonces no pueden detectarse los errores mitóticos subsiguientes ni los derivados de la herencia paterna. Cuando el análisis de los corpúsculos polares no es concluyente, debe realizarse una biopsia del embrión. La agresión acumulada puede ser superior a la resultante de una sola biopsia en la fase de división embrionaria.

Para detectar anomalías en los embriones, se extraen una o dos células nucleadas, típicamente en el tercer día siguiente a la fecundación (fase de 6-8 células) antes de que los embriones comiencen a compactarse y de que los blastómeros sean muy adherentes^{607,608}. Tras la biopsia, el embrión puede colocarse en cultivo ampliado para su desarrollo a la fase de blastocisto, o criopreservarse hasta que se completen los resultados del análisis genético. La biopsia embrionaria también puede realizarse más tarde, en la fase de blastocisto. Los blastocistos tienen más células para el análisis genético y menor probabilidad de dañarse en la biopsia^{609,610}, pero las biopsias posteriores dejan poco tiempo para el análisis antes de que deba transferirse el embrión. Aunque los embriones biopsiados son más sensibles a los rigores de la congelación y descongelación, las modificaciones técnicas de las técnicas de criopreservación han resuelto en gran medida esta limitación^{611,612}.

Para la detección de mutaciones génicas específicas, se colocan las células individuales en pequeños tubos de ensayo para análisis de ADN usando cebadores específicos de las mutaciones y la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para ampliar el segmento de ADN que contiene el gen de interés. Para los trastornos que afectan a varios sitios de mutación, puede utilizarse la PCR múltiple o la amplificación del genoma completo para permitir el análisis simultáneo de los diferentes locus⁶¹³⁻⁶¹⁵. Después de la amplificación del ADN con PCR, pueden utilizarse diversas técnicas para detectar la mutación de interés. La mayoría requiere la separación de los productos de amplificación mediante electroforesis para comparación directa con el ADN normal de referencia. El análisis de enzimas de restricción puede aplicarse cuando la secuencia alterada da lugar a una pérdida o ganancia de un sitio de restricción (drepanocitosis). Para la detección de mutaciones que no afectan a un sitio de restricción, pueden utilizarse cebadores especialmente diseñados para amplificar selectivamente la secuencia anómala o normal y determinar la presencia o ausencia de la mutación. La PCR fluorescente es una modificación útil para detectar deleciones (la mutación habitual AF508 de la fibrosis quística), inserciones (la mutación 1278ins4 de la enfermedad de Tay-Sachs) y mutaciones de locus múltiples. La PCR en tiempo real es un método que permite la medición continua de la acumulación de un producto de amplificación específico y elimina la necesidad de electroforesis⁶¹⁶. Puede utilizarse la cromatografía de

líquidos para secuenciar directamente el producto de PCR.

Para la detección de anomalías cromosómicas numéricas y estructurales, suele realizarse el DGP mediante hibridación *in situ* con fluorescencia (FISH), que utiliza sondas marcadas con fluorocromos coloreados que se unen a secuencias específicas del ADN características de cada cromosoma. La FISH puede detectar un fragmento perdido o en exceso de material cromosómico en los ovocitos (cuando la mujer es la portadora) o en los embriones (cuando el portador es uno u otro progenitor)⁶¹⁷. Tras la extracción, las células se fijan en un porta, se dispersa el citoplasma y se aplican sondas fluorescentes permitiendo su hibridación con secuencias de ADN complementarias sobre los cromosomas objetivo. Pueden observarse las diferentes señales fluorescentes coloreadas con microscopía usando filtros de la adecuada longitud de onda. El número de copias de cada segmento cromosómico de interés se define por el número de señales fluorescentes detectadas. En las parejas que albergan una translocación cromosómica equilibrada, el DGP disminuye el riesgo de aborto (si se logra el embarazo)^{618,619}. Aunque la mayoría de las parejas con translocaciones equilibradas logrará finalmente un embarazo sin FIV ni DGP, el momento puede prolongarse y la mayoría de ellas sufrirá otros abortos mientras tanto⁶²⁰⁻⁶²².

El procedimiento de DGP tiene varios problemas técnicos, relacionados principalmente con el breve tiempo y la cantidad limitada de material genético disponible para el análisis. La biopsia del corpúsculo polar o el embrión es un procedimiento delicado que necesita una destreza extraordinaria para reducir al mínimo el traumatismo sobre el ovocito o el embrión. Cuando se usan métodos basados en la PCR, pueden producirse errores diagnósticos por células anucleadas, amplificación parcial o fallida⁶²³⁻⁶²⁵, o contaminación externa. El riesgo calculado de errores diagnósticos es de, aproximadamente, el 2 % en los trastornos recesivos y del 11 % en los trastornos dominantes⁶²⁶, pero el riesgo real se desconoce. Cuando se usa la FISH, aproximadamente el 10 % de las células no da resultado alguno, o da resultados que no se confirman cuando se analiza el resto de las células del embrión. El riesgo de que los resultados sean imprecisos o no concluyentes se relaciona con el número de células y cromosomas incluidos en el análisis. Si no se produce la hibridación de la sonda, no se dispone de resultados para el cromosoma correspondiente; las sondas comercializadas tienen una eficiencia de más del 95 %, pero esto deja margen todavía para el error. Los cromosomas superpuestos pueden proporcionar señales fusionadas o escindidas que pueden interpretarse de forma equivocada.

El DGP ofrece a las parejas portadoras de trastornos genéticos graves la oportunidad de tener un hijo sano sin los problemas prácticos y éticos asociados a la finalización de un embarazo afectado tras el diagnóstico prenatal tradicional (muestras de vellosidades coriónicas, amniocentesis). Sin embargo, se necesita un asesoramiento detallado, que debe incluir:

- La posibilidad de un error diagnóstico o resultados no concluyentes.
- La posibilidad de que se produzcan anomalías por el procedimiento de biopsia.
- La posibilidad de que pueda reducirse la oportunidad de éxito, en comparación con la esperada cuando no se realiza DGP, debido al traumatismo sobre el embrión y al menor número de embriones disponibles tras haber descartado los embriones anómalos.
- La necesidad de un diagnóstico prenatal convencional para confirmar la precisión del DGP.

Cribado genético preimplantación

La aneuploidía es algo habitual en los embriones humanos, principalmente por errores meióticos en el ovocito, lo que aumenta la prevalencia al aumentar la edad. Aunque la aneuploidía es más frecuente en embriones morfológicamente anómalos, incluso los embriones con morfología normal y progreso del desarrollo pueden ser aneuploides^{627,628}. Lógicamente, cabría esperar que la biopsia embrionaria, el cribado de la aneuploidía y la transferencia de embriones euploides confirmados mejorara la eficacia de la implantación y redujera la incidencia de aborto en gestaciones producto de FIV. Ya que la mayoría de la aneuploidía deriva del ovocito, incluso el cribado del corpúsculo polar debe dar información^{629,630}. Las mujeres de más edad son las posibles candidatas más evidentes para el cribado genético preimplantación (CGP). También lo son las mujeres con antecedentes de aborto recurrente, fallos repetidos de FIV a pesar de la transferencia de embriones morfológicamente normales y parejas con esterilidad por factor masculino importante.

El cribado de la aneuploidía suele realizarse con FISH para identificar el número de copias de los cromosomas seleccionados, pero el número de pares de cromosomas de cada núcleo que puede evaluarse es limitado. Con dos análisis de FISH secuenciales en una sola célula, pueden examinarse hasta 9 cromosomas, entre ellos los afectados con mayor frecuencia por aneuploidía (X, Y, 13-16, 18, 21, 22)⁶³¹⁻⁶³⁴. Por otro lado, los 23 pares de cromosomas pueden ampliarse usando cebadores al azar para el análisis mediante hibridación genómica comparativa (HGC)⁶³⁵. La técnica consiste en la amplificación simultánea de muestras de prueba y de referencia usando fluorocromos rojo (muestra de prueba) y verde (muestra de referencia), que les permite hibridar con una extensión de un cromosoma masculino normal en metafase. Se usa un programa informático para procesar imágenes que analizará las cantidades relativas de señales roja y verde para determinar el número de cromosomas.

El CGP tiene varias limitaciones inherentes. En primer lugar, menos de la mitad de los pares de cromosomas pueden evaluarse mediante FISH, y los estudios que comparan los resultados obtenidos con FISH y HGC han demostrado que hasta el 25 % de los embriones aneuploides escapa a la detección mediante FISH porque el par anómalo no estaba entre los analizados⁶¹¹. Lamentablemente, la HGC convencional no puede completarse en el breve tiempo disponible entre la biopsia del día 3 y la transferencia del día 5 o 6 después de la fecundación, lo que requiere la crioconservación de los embriones biopsiados para ser transferidos en un ciclo posterior una vez conocidos los resultados. Se están desarrollando métodos más rápidos que la HGC, aunque no pueden evitar errores diagnósticos relacionados con el mosaicismo embrionario inicial, que es frecuente y cuya prevalencia aumenta con la edad de la madre⁶³⁶⁻⁶⁴⁰. De hecho, el análisis de los 24 cromosomas (22 autosomas, X e Y) podría aumentar el número de diagnósticos falsos positivos y el de embriones normales posiblemente descartados. Sólo puede identificarse un embrión con mosaico si se extraen y analizan dos o más células, y no puede descartarse salvo que se analicen todas las células, lo que destruye el embrión. En un estudio de embriones que proporcionaban resultados discordantes tras el análisis de dos células, se observó que la mitad eran euploides cuando se analizaron todas las células⁶⁴¹. La observación sugiere que, en algunos casos, la biopsia puede extirpar una célula anómala y «corregir» una anomalía. Sin embargo, los embriones con mosaico deben considerarse anómalos porque se desconoce la proporción de células euploides necesaria para el desarrollo normal. Los resultados de otros estudios sugieren que hasta la mitad de todos los embriones anómalos en fase de escisión que sobreviven para llegar a blastocistos «sobreviven»^{639,642,643}. Por otro lado, la línea celular anómala podría no llegar a propagarse, o el diagnóstico original puede haber sido incorrecto.

Desgraciadamente, el CGP no ha proporcionado los resultados prometidos. En cuatro estudios aleatorizados, se ha examinado el efecto del CGP con FISH sobre los resultados en mujeres de edad materna avanzada; ninguno pudo demostrar beneficio alguno, y en dos se observaron signos de que el CGP disminuía el índice de nacidos vivos⁶⁴⁴⁻⁶⁴⁷. Ningún estudio aleatorizado ha evaluado la utilidad clínica del CGP en mujeres con aborto recurrente, fallo repetido de la FIV o con esterilidad por factor masculino importante. En un estudio que comparó los resultados de un grupo de mujeres con aborto recurrente con los de un grupo con CGP para patología ligada al cromosoma X (controles), no se observaron diferencias en los índices de gestación en curso entre los grupos⁶⁴⁸. En otro que comparaba los resultados tras el CGP en mujeres más jóvenes (< 37 años) y de más edad (> 37 años) con antecedente de aborto recurrente, los índices de embarazo no fueron diferentes de los obtenidos en la población general con FIV⁶⁴⁹. En un estudio de CGP que comparó los resultados en un grupo de pacientes con un promedio de 4,2 ciclos fallidos previos con los de un grupo en el que se había realizado CGP para patología ligada al cromosoma X (controles), no se observaron diferencias en los índices de embarazo entre los grupos⁶⁵⁰. Otro no observó diferencias en los índices de embarazo en mujeres con tres o más ciclos de FIV fallidos previos que eligieron CGP o eclosión asistida el día 3 antes de la transferencia el día 5⁶³². Finalmente, en dos estudios aleatorizados que evaluaron el CGP para la selección de embriones en pacientes con buen pronóstico, no consiguió demostrarse beneficio alguno^{651,652}. No hay estudios que hayan evaluado la utilidad clínica del CGP en parejas con esterilidad por factor masculino.

En vista de los descorazonadores resultados del CGP usando la FISH, los de un pequeño estudio de observación usando HGC para el CGP son intrigantes. El estudio reclutó 45 voluntarias estériles cuyos embriones se cultivaron hasta la fase de blastocisto antes de realizar la biopsia del trofoectodermo para el CGP usando HGC, crioconservando todos los blastocitos para una transferencia posterior si eran euploides⁵⁶⁷. En general, el 51 % de los blastocistos fueron anómalos en el cribado, el 100 % de los blastocistos euploides para transferencia sobrevivieron, y el 69 % de los blastocistos euploides congelados dieron lugar a un embarazo progresivo o nacimiento vivo. Estas observaciones prometedoras están a la espera de confirmación en estudios clínicos aleatorizados de mayor tamaño, pero sugieren que el CGP puede tener posibilidad de mejorar los resultados en la FIV.

Eclosión asistida

La «eclosión» del blastocisto de la zona pelúcida es un proceso natural en el que el embrión se expande y emerge antes de la implantación. En condiciones de cultivo, el embrión hace erupción, dejando atrás una zona vacía, pero *in vivo*, la zona normalmente se disuelve en los mamíferos. Los datos indican que la aclosión *in vivo* se debe a interacciones entre el embrión y el útero, en las que el embrión secreta un activador de lisinas de la zona en el líquido uterino⁶⁵³. El grosor de la zona y la resistencia relativa a la digestión enzimática se relacionan con la calidad del embrión y el potencial de implantación⁶⁵⁴⁻⁶⁵⁷.

La «eclosión asistida» describe diversas técnicas para el adelgazamiento y la abertura artificiales de la zona. El procedimiento pretende fundamentalmente mejorar la posibilidad de implantación. También ofrece la oportunidad de extraer fragmentos citoplásmicos del espacio perivitelino⁶⁵⁸, pero los datos señalan que la extracción⁶⁵⁸ de fragmentos carece de efecto sobre la implantación, los índices de embarazo clínico o los índices de natalidad⁶⁵⁹. Para la eclosión asistida se han utilizado diversos métodos, entre ellos la perforación de la zona con solución ácida de Tyrode⁶⁶⁰⁻⁶⁶³, la disección parcial de la zona con una microaguja de cristal^{664,665}, la fotoablación con láser⁶⁶⁶⁻⁶⁶⁸, el adelgazamiento enzimático^{669,670} y el uso de un manipulador piezoeléctrico⁶⁷¹.

La idea de que la eclosión asistida podría mejorar la implantación y los índices de gestación surgió de observaciones de que los embriones sometidos a perforación de la zona durante el inicio de la experiencia con fecundación asistida mostraban un aumento de la eficacia de la implantación⁶⁷². Los resultados de estudios clínicos posteriores variaban considerablemente, sugiriendo algunos que la eclosión asistida mejoraba los resultados en determinadas pacientes con un pronóstico relativamente desfavorable (edad materna avanzada, ciclo previo fallido de FIV, morfología embrionaria desfavorable, zona engrosada)^{660,663,665-668,671} y no observando otro beneficio alguno, particularmente cuando la eclosión se aplicaba más ampliamente^{661,662,664,673}. En el año 2009, en una revisión sistemática y un metaanálisis de datos combinados de 28 estudios aleatorizados que incluyeron 3 646 mujeres, se observó que la eclosión asistida aumentaba los índices de embarazo clínico (OR = 1,29; IC del 95 % = 1,12-1,49) y los índices de gestación múltiple (12 estudios, OR = 1,67; IC = 1,24-2,263), pero carecía de efecto sobre los índices de aborto (14 estudios, OR = 1,13; IC = 0,74-1,73) o los índices de nacidos vivos (7 estudios, OR = 1,13; IC = 0,83-1,55), y llegaron a la conclusión de que los datos no eran suficientes para determinar el impacto de la eclosión asistida sobre los resultados⁶⁷⁴.

Los diferentes resultados de los estudios clínicos que emplearon técnicas diferentes no permiten llegar a conclusiones fiables en cuanto al valor de la eclosión asistida. ***Sopesando, el peso de los datos disponibles sugiere que la eclosión asistida puede tener beneficios en determinadas pacientes. Sin embargo, no está justificado su uso sistemático o universal, fundamentalmente porque es un procedimiento con posibles riesgos. La eclosión puede dañar los embriones y puede aumentar el riesgo de embarazo múltiple y gemelos monocigóticos***⁶⁷⁵⁻⁶⁷⁸.

Volver al principio

Transferencia de embriones

Aunque se han transferido embriones con éxito en cualquier fase del desarrollo inicial, desde el cigoto al blastocisto, la transferencia suele realizarse 3 días después de la recuperación y la fecundación de los ovocitos. Las ventajas e inconvenientes relativos del cultivo prolongado hasta la fase de blastocisto se han comentado anteriormente.

Los sistemas para clasificar la calidad de los embriones varían entre los distintos programas, pero las características morfológicas en las que se basa la clasificación son similares, e incluyen el número de células, la simetría y la forma de los blastómeros, el grado de fragmentación citoplásmica en el espacio perivitelino y la velocidad de división. En la situación ideal, el embrión en la fase de división del día 3 tiene 6-8 blastómeros de igual tamaño sin fragmentación citoplásmica. Los embriones de menor calidad pueden mostrar menos células, blastómeros de tamaños diferentes o diversos grados de fragmentación.

Las características esenciales de la transferencia de embriones no han variado significativamente desde que se describiera el procedimiento por primera vez en 1984⁶⁷⁹. Aunque es difícil estudiar la influencia de la técnica de transferencia sobre los resultados, la mayoría de los médicos consideran que puede ser casi tan importante como la calidad del embrión⁶⁸⁰. La mayoría de los estudios⁶⁸¹⁻⁶⁸⁷ pero no todos^{688,689}, han observado tasas de embarazo más altas después de transferencias «fáciles» que después de transferencias «difíciles». Esta medición es subjetiva y difícil de cuantificar, pero no necesariamente no válida.

La transferencia de embriones tiene diversas dificultades potenciales. El moco que se encuentra en el conducto cervical puede taponar la punta del catéter y provocar la retención de los embriones o una colocación inapropiada^{683,690,691}. El moco cervical también puede ser una fuente de contaminación bacteriana de la cavidad endometrial, afectando negativamente a los resultados^{692,693}. Aunque es preferible eliminar el moco cervical visible o en exceso antes de la transferencia, no existen pruebas de que un lavado cervical enérgico sea útil⁶⁸⁶. La presencia de sangre en la punta del catéter después de la transferencia indica un traumatismo focal de la mucosa endocervical o del endometrio, y se ha asociado a una reducción de los índices de embarazo⁶⁹⁰. En ocasiones, los embriones quedan adheridos a la parte externa del catéter tras la transferencia y pueden colocarse de nuevo o retirarse inadvertidamente al extraer el catéter^{686,694}. El examen microscópico del catéter justo después de su extracción ayuda a identificar los embriones retenidos que pueden requerir un segundo procedimiento de transferencia; no está claro si el segundo procedimiento de transferencia disminuye los índices de éxito^{683,689,690}.

El diseño de los catéteres para transferencia varía ampliamente. Pueden ser relativamente rígidos o bastante «blandos» y abiertos por la punta o en un lateral; muchos tienen también una funda externa maleable. Los catéteres rígidos y los que tienen una funda externa rígida son más fáciles de insertar, pero más traumáticos que los catéteres blandos, que pueden seguir mejor los contornos del endocérvix y el endometrio⁶⁹⁵. Aunque los resultados obtenidos con los catéteres blandos son mejores que los proporcionados por los catéteres rígidos⁶⁹⁶⁻⁶⁹⁸, ningún tipo ha demostrado ser mejor que el otro^{682,699-701}. El diseño y las características de las jeringas que pueden

usarse con un catéter de transferencia también varían. Algunas necesitan una inyección controlada para evitar una expulsión repentina, y otras que tienen un émbolo con un extremo compresible pueden causar una nueva aspiración inadvertida de embriones tras liberar la presión. Reinyectar de nuevo tras retirar el catéter aproximadamente 1 cm puede ayudar a evitar el flujo retrógrado del medio de transferencia debido a la acción capilar⁷⁰².

Es preferible evitar, en la medida de la posible, las contracciones uterinas en el momento de la transferencia de los embriones. Un análisis meticuloso de ecografías en tiempo real ha revelado que los índices de implantación y embarazo disminuyen a medida que aumenta la frecuencia de las contracciones del miometrio⁵⁴³. Las manipulaciones asociadas a transferencias técnicamente difíciles o el uso de un tenáculo cervical estimulan contracciones uterinas que pueden impulsar a los embriones en sentido ascendente por las trompas de Falopio o en sentido descendente hasta el cuello del útero^{703,704}.

Los volúmenes grandes de medio de transferencia (superiores a 20-50 μ l) o la presencia de aire encima de la columna del medio pueden aumentar el riesgo de expulsión de los embriones del útero o su impulsión hacia las trompas de Falopio^{694,705}. La concentración de proteínas y la viscosidad del medio de transferencia no parecen influir en los resultados^{706,707}. Algunos datos indican que los mejores resultados se obtienen cuando la punta del catéter no toca el fondo del útero y la transferencia tiene lugar a un nivel aproximadamente de 0,5 cm a 1,0 cm inferior^{708,709}. Las transferencias en puntos más altos del fondo del útero pueden aumentar el riesgo de embarazo ectópico^{709,710}, y las transferencias bajas pueden causar implantaciones cervicales⁷¹¹.

Una prueba de transferencia antes de que comience el ciclo ayuda a identificar a las mujeres con estenosis cervical o con una unión cervicouterina en ángulo agudo en las que la transferencia puede resultar técnicamente difícil⁶⁸¹. Varios estudios han señalado que la dilatación cervical, cuando es necesaria, debe realizarse antes de que comience el ciclo^{683,712-714}; intervalos más cortos entre la dilatación y la transferencia pueden no ser suficientes para que el endometrio se recupere del traumatismo o de la contaminación bacteriana y se asocian a índices de embarazo significativamente menores. La dilatación con laminaria antes del ciclo de tratamiento también es eficaz⁷¹⁵. Cuando la transferencia resulta difícil a pesar de estas preparaciones, un fiador maleable puede ayudar a hacer avanzar la funda externa de un catéter blando más allá del orificio cervical interno; después, se retira el fiador y se sustituye por el catéter interno blando que contiene los embriones. Aunque raras veces es necesaria, también puede realizarse la transferencia transmiometrial de embriones bajo guía ecográfica^{716,717}, pero parece producir tasas de embarazo significativamente menores⁷¹⁸, muy posiblemente en relación con contracciones uterinas⁷¹⁹.

La transferencia de embriones bajo guía ecográfica transabdominal ofrece varias posibles ventajas sobre una técnica a ciegas. ***La guía ecográfica ayuda a facilitar la inserción de catéteres blandos, confirmar la colocación correcta y evitar traumatismos accidentales al endometrio del fondo del útero***^{686,720}. La orina presente en la vejiga también puede ayudar a reforzar el plano de la unión cervicouterina^{721,722}. La posición y la orientación del útero a menudo cambian en el intervalo entre la prueba de transferencia y la transferencia real, muy probablemente por la influencia del aumento de tamaño de los ovarios⁷²³. En conjunto, estos factores podrían explicar por qué numerosos estudios clínicos comparativos indican que los índices de embarazo después de transferencias bajo guía ecográfica son mayores que después de transferencias a ciegas^{685,724-728}. En una revisión sistemática de 2007 que incluyó 20 estudios que comparaban los resultados de transferencias guiadas por ecografía o realizadas con la técnica de «toque clínico», se observó un índice de nacidos vivos significativamente superior tras las transferencias guiadas (OR = 1,78; IC = 1,19-2,67)⁷²⁹. En un estudio clínico aleatorizado de 2008 de un solo operador se llegó a la misma conclusión (41 % frente al 28 %, OR = 1,75; IC = 1,14-2,69)⁷³⁰.

Algunos estudios han intentado comparado los resultados de transferencias realizadas por diferentes médicos, tras controlar otras variables evidentes e importantes. Aunque algunos autores han concluido que el «factor del médico» influye en los resultados^{731,732}, otros no han observado dicha correlación al comparar los resultados entre médicos en una población «ideal» de pacientes⁷³³.

Aunque suele recomendarse que las pacientes permanezcan en reposo durante 30 min o más después de la transferencia de embriones, hay pocos datos que indiquen que esto sea importante⁷³⁴⁻⁷³⁷. Posteriormente, las pacientes pueden reanudar las actividades diarias normales; no hay datos demostrables de que la actividad física y la dieta influyan en los resultados. La dismenorrea y el meteorismo leves son síntomas normales, pero el dolor moderado o intenso necesita una evaluación para descartar la presencia de infección, torsión ovárica, síndrome de hiperestimulación ovárica y otras causas de dolor abdominal.

En resumen, el objetivo de la transferencia de embriones es introducir los embriones en el útero de forma precisa y atraumática. ***Siempre que sea posible, debe evitarse la presencia de moco, sangre y contracciones uterinas. Una prueba preliminar de transferencia ayuda a identificar a las mujeres que pueden beneficiarse de la dilatación cervical antes de comenzar el tratamiento, y las transferencias de volúmenes pequeños utilizando catéteres blandos bajo guía ecográfica parecen producir los***

Directrices para la transferencia de embriones

El objetivo de la FIV es optimizar las tasas de embarazo al mismo tiempo que se reducen al mínimo los embarazos múltiples, especialmente los embarazos múltiples de orden superior. La probabilidad de éxito aumenta con el número de embriones transferidos hasta un cierto punto, a partir del cual sólo aumenta el riesgo de embarazo *múltiple*⁷³⁸⁻⁷⁴⁰. Las regulaciones estrictas sobre el número de embriones transferidos, definidas por las leyes de algunos países, realmente reducen el número de embarazos múltiples y prácticamente eliminan las gestaciones múltiples de orden superior⁷³⁸, pero no permiten individualizar el tratamiento considerando las características y circunstancias de cada paciente (edad, número y calidad de los embriones, oportunidad de criopreservación, resultado de ciclos previos), ni realizar ajustes en función de datos clínicos nuevos. Los datos de registro de Estados Unidos indican claramente que las regulaciones que ignoran las características propias de cada mujer reducen inevitablemente las posibilidades de embarazo en muchas de ellas⁷³⁹.

Los datos generados por programas individuales son la mejor guía para determinar el número de embriones para transferir en mujeres de edad y características clínicas variables. Si no se cuenta con esos datos, la Society for Assisted Reproductive Technology (SART) y la American Society for Reproductive Medicine (ASRM) han formulado directrices. Publicadas por primera vez en 1998⁷⁴¹, las directrices han sido revisadas varias veces, según los nuevos datos clínicos que reflejaban los continuos avances en las TRA que indicaban que podrían transferirse menos embriones sin que ello afectara negativamente a la probabilidad de éxito^{742,743}. En la tabla siguiente se resumen las directrices publicadas en 2009.

Edad

Pronóstico < 35 años 35-37 años 38-40 años 41-42 años

Embriones en estado de escisión

Favorable*	1-2	2	3	5
Resto	2	3	4	5

Blastocistos

Favorable*	1	2	2	3
Resto	2	2	3	3

*** Características del pronóstico favorable:**

- Primer ciclo de FIV.
- Buena calidad de los embriones.
- Exceso de embriones disponibles para la criopreservación.
- Ciclo previo de FIV con éxito.

La edad materna y la calidad de los embriones son los factores más importantes que influyen en la probabilidad de

implantación de cada embrión⁷⁴⁵. Cuando se dispone de embriones sobrantes de gran calidad para criopreservación, lo que permite una selección más discriminativa, pueden transferirse menos embriones porque puede preverse una mayor eficiencia de la implantación^{739,746}. Por el mismo motivo, pueden transferirse menos blastocistos que embriones en la fase de división precoz⁵⁴⁵⁻⁵⁴⁹. Las mujeres con las características de mejor pronóstico (menor de 35 años, primer ciclo de FIV o ciclos previos de FIV con éxito, embriones sobrantes de gran calidad) tienen un mayor riesgo de embarazo múltiple y son candidatas apropiadas para la transferencia de un solo embrión⁷⁴⁷⁻⁷⁴⁹. **En conjunto, los datos disponibles indican que puede conseguirse un equilibrio óptimo entre los índices de embarazo y el riesgo de embarazo múltiple con una política flexible de transferencia de embriones basada en la edad de la madre, la calidad de los embriones y la disponibilidad de embriones sobrantes de gran calidad.**

Volver al principio

Apoyo de la fase lútea

La hiperestimulación ovárica controlada con gonadotropinas exógenas generalmente produce múltiples cuerpos lúteos que cabría suponer que mantengan concentraciones séricas suprafisiológicas de estradiol y progesterona durante la fase lútea de los ciclos de FIV. El tratamiento concomitante con análogos de la GnRH para la prevención de los picos prematuros de LH y la luteinización suprime de manera eficaz la secreción endógena de LH, tal como se preveía. Lamentablemente, aunque el tratamiento con agonistas y antagonistas termine bruscamente el día de la administración de GCh, no sucede así con la supresión residual de la LH endógena. **Las concentraciones anormalmente bajas de LH durante la fase lútea pueden ser insuficientes para estimular y mantener el nivel de la función lútea necesario para inducir la maduración oportuna del endometrio en preparación para la implantación, o para apoyar el comienzo del embarazo una vez establecido.** La secreción endógena de LH puede mantenerse inhibida hasta durante 10 días después de la finalización del tratamiento con un agonista de la GnRH, y la función lútea a menudo es insuficiente en cantidad o duración⁷⁵⁰. Aunque los antagonistas tienen una acción mucho más corta, a menudo tienen la misma consecuencia. Las concentraciones integradas del estradiol y la progesterona son anormalmente bajas y la duración de la fase lútea es muy corta en los ciclos de tratamiento con un antagonista de la GnRH, especialmente cuando se utiliza un agonista de la GnRH en lugar de GCh para estimular las fases finales de la maduración de los ovocitos⁷⁵¹. Como no existe forma alguna de predecir quién puede requerir o no apoyo luteínico en un ciclo determinado, debe proporcionarse alguna forma de tratamiento a todas las mujeres.

La complementación con progesterona suele iniciarse el día de la recuperación de ovocitos o en el momento de la transferencia de embriones⁷⁵²⁻⁷⁵⁴. Numerosos estudios clínicos han comparado las tasas de embarazo clínico, en curso o con parto y los índices de abortos espontáneos entre grupos tratados con diferentes regímenes de apoyo luteínico y han obtenido resultados variables. Se ha administrado progesterona por vía oral (300-800 mg diarios), por vía vaginal en gel al 8 % (90 mg diarios), en crema o comprimidos (100-600 mg diarios), y en inyección intramuscular (25-50 mg diarios; 17 α -hidroxiprogesterona, 341 mg cada 3 días); generalmente, se han administrado dosis complementarias de GCh cada 3 días (1 500-2 500 UI). No hay datos que señalen que alguna de las pautas sea superior⁷⁵³⁻⁷⁵⁵, aunque los resultados logrados con la progesterona oral no han sido uniformes. La duración óptima de la complementación tampoco se ha determinado. Las pautas terapéuticas varían ampliamente, desde la interrupción de la complementación en el momento de la prueba de embarazo (positiva o negativa), a la continuación a lo largo del primer trimestre⁷⁵⁶. Los complementos de progesterona natural no se asocian a mayores riesgos ni defectos congénitos⁷⁵². Aunque también suele administrarse estradiol complementario, no hay datos de que mejore los resultados, en comparación con los logrados con complementos de progesterona en solitario^{757,758}.

Volver al principio

Criopreservación de embriones

El primer embarazo derivado de la transferencia de un embrión humano criopreservado se comunicó en 1983⁷⁵⁹. En los años siguientes, los avances en la criobiología han hecho de la criopreservación de embriones una parte integral de las TRA modernas. El éxito con los ciclos de transferencia de embriones congelados aumenta significativamente el índice global acumulado de embarazos por recuperación. La criopreservación de todos los embriones también es una estrategia de tratamiento eficaz para las mujeres que tienen un riesgo alto de síndrome de hiperestimulación ovárica^{760,761}.

El proceso de criopreservación tiene dos fases diferentes, congelación y descongelación. El objetivo de la congelación es evitar la cristalización del agua intracelular, que puede causar lesión celular. Los protocolos de congelación varían según la fase del desarrollo embrionario, lo que afecta a la permeabilidad celular. Hay dos métodos básicos para la criopreservación de embriones, la técnica de

«congelación lenta» y la «vitrificación». En ambos, el agua celular es sustituida gradualmente por crioprotectores (dimetilsulfóxido, propandiol glicerol) por ósmosis, pasando los embriones a través de concentraciones crecientes del crioconservante. En el método de congelación lenta, los embriones se mantienen sellados en ampollas o viales, se enfrían a temperaturas de entre -30 °C y -110 °C en un proceso programado con dos etapas y después se almacenan en nitrógeno líquido. La primera fase del proceso de congelación es rápida para evitar la formación de cristales (es más probable que se formen con un enfriamiento gradual), mientras que la segunda fase es más gradual. En el método de vitrificación, los embriones se congelan rápidamente por inmersión en nitrógeno líquido, creando un estado sólido similar al vidrio^{762,763}. Después de la descongelación, el proceso se invierte, pasando gradualmente el embrión por concentraciones decrecientes del crioprotector, seguido de un período de cultivo antes de la transferencia.

Los embriones pueden congelarse en cualquier fase, desde el cigoto hasta el blastocisto, y siguen siendo viables durante al menos varios años, quizás indefinidamente⁷⁶⁴. Los estudios han comparado los índices de supervivencia a la descongelación, implantación y embarazo de embriones congelados en distintas fases del desarrollo. En general, los índices de supervivencia después de la descongelación varían entre el 50 % y el 90 %, y son más altas para los cigotos que para los embriones en fase de escisión y para los blastocistos⁷⁶⁵⁻⁷⁷⁰. Los índices de implantación (5-15 %) y los índices de embarazo (10-30 %) después de la transferencia de cigotos, embriones en fase de división y blastocistos congelados-descongelados han variado en los distintos estudios, pero no de forma drástica. Las primeras experiencias con la vitrificación sugieren que el método se asocia a índices de supervivencia uniformemente elevados (90-100 %), y puede proporcionar mayores índices de implantación y embarazo^{762,763}.

En general, los índices de éxito para los ciclos de transferencia de embriones congelados son aproximadamente entre la mitad y dos terceras partes de las observadas en ciclos de transferencia de embriones frescos en la mayoría de los centros, al menos en parte debido a que generalmente se seleccionan los embriones de mayor calidad para la transferencia en fresco. Los resultados conseguidos con embriones derivados de la FIV convencional y la ICSI son comparables. Los embriones que reanudan la división y sobreviven más tiempo en cultivo tienen mayor probabilidad de embarazo, y los embriones hermanos crioconservados derivados de ciclos con éxito proporcionan índices de éxito más elevados que los derivados de ciclos que han fracasado, lo cual probablemente refleje una calidad global mejor de los embriones.

Los embriones congelados-descongelados pueden transferirse en un ciclo natural controlado en mujeres con una función ovulatoria normal⁷⁷¹⁻⁷⁷³. Por otro lado, la transferencia puede realizarse en un ciclo artificial en el que el desarrollo del endometrio está meticulosamente controlado por un tratamiento con estrógenos exógenos (estradiol micronizado oral 4-6 mg diarios o estradiol transdérmico 0,2-0,4 mg) y progesterona (50-100 mg diarios i.m., gel vaginal al 8 %, administrado dos veces al día) comenzando poco después de la aparición de la menstruación⁷⁷⁴⁻⁷⁷⁶. También puede utilizarse la regulación por disminución preliminar con un agonista de la GnRH, típico en las receptoras de ovocitos de donante^{260,773,774,777}. En una revisión sistemática de 2010 que incluyó 22 estudios clínicos aleatorizados que compararon diferentes pautas de preparación endometrial, no se observaron signos de que alguno de los métodos de preparación endometrial fuera superior a los otros⁷⁵⁴. Tanto en los ciclos naturales (días después de la ovulación) como en los ciclos artificiales (días de tratamiento con progesterona), el tiempo de transferencia se sincroniza con la fase de desarrollo embrionario, tal como se hace en las receptoras de ovocitos de donante (comentado más adelante).

Volver al principio

Resultados de la FIV

Los resultados de la FIV han mejorado continuamente a lo largo de los años desde su introducción en la práctica clínica. Inicialmente, la FIV ofrecía sólo una pequeña probabilidad de éxito, y se reservaba para las parejas que no tenían ninguna otra opción o en las que habían fracasado otras formas de tratamiento. A medida que mejoraron la tecnología y los resultados, la FIV se convirtió en una opción realista e interesante para un número cada vez mayor de parejas. La incorporación de la ICSI revolucionó el tratamiento de la esterilidad grave por factor masculino y contribuyó enormemente al crecimiento de las TRA. Actualmente, las TRA constituyen a menudo la primera y mejor opción para una proporción grande de parejas estériles.

Los índices de éxito de la FIV pueden expresarse de varias formas utilizando diferentes numeradores y denominadores. Los dos numeradores más frecuentes son los embarazos y los partos con hijo vivo; la mayoría de los autores consideran más importante este último. ***Aproximadamente el 18 % de los embarazos tiene los siguientes desenlaces: aborto espontáneo (15,8 %), aborto inducido (1 %), mortinato (0,6%) o embarazo ectópico (0,7%).*** Los índices de embarazos o de partos con hijo vivo pueden calcularse como porcentaje de los comienzos de ciclos, recuperaciones o transferencias. En general, aproximadamente el 11 % de los ciclos se cancela antes de la recuperación, debido a una respuesta inadecuada (80,6 %) o excesiva (5,4 %) a la estimulación, a una afección médica coincidente (1 %) o a motivos personales de la paciente (13 %)³.

Para el año 2007, el registro estadounidense contabilizó un total de 142530 ciclos de TRA en todo el país. De ellos, 101 897 (71,5 %) fueron ciclos de FIV con ovocitos frescos no de donante (64,3 % con ICSI), con un 35,4 % que dieron lugar a embarazo. El índice de nacidos vivos fue de 29 % por ciclo, 32,7 % por recuperación y 35,9 % por transferencia. Los índices de nacidos vivos por recuperación en ciclos de FIV (33,3 %) y en ciclos de ICSI (32,5 %) fueron similares. Otros 23 133 (16,2 %) fueron ciclos de transferencia de embriones congelados, proporcionando un índice de nacidos vivos del 29,9 % por transferencia. En todos los grupos de edad, los índices de éxito fueron superiores en las mujeres con un hijo vivo anterior y en aquellas en su primer ciclo de TRA que en las mujeres nulíparas y en las que ya contaban con un ciclo fallido previo de TRA³.

Embarazo múltiple

El riesgo de embarazo múltiple aumenta considerablemente en los ciclos de TRA. En 2007, el 31,2 % de todos los nacimientos en Estados Unidos por TRA fueron múltiples, una tasa 10 veces mayor que la correspondiente a la población general (3 %); el 29,4 % de los partos con hijo vivo fueron gemelos y el 1,8 % fueron trillizos o partos múltiples de un orden mayor³. En el capítulo 31, se comentan detalladamente los mayores riesgos maternos y neonatales de los embarazos múltiples, sus mayores costes económicos y sociales, y los numerosos factores que contribuyen a la elevada incidencia de partos múltiples. Por consiguiente, en este capítulo, la exposición se limita a los aspectos específicamente relacionados con los embarazos múltiples por TRA.

Los índices de éxito aumentan con el número de embriones transferidos hasta un cierto punto, por encima del cual sólo aumenta la tasa de embarazos múltiples^{738,739}. El número de embriones correspondiente a ese umbral generalmente define el número máximo de embriones que deben transferirse. Como se refleja en las directrices revisadas de 2009 de la SART/ASRM para la transferencia de embriones, anteriormente comentadas, el número aumenta de forma paralela a la edad. Según los datos del registro nacional de 2007 de los resultados de las TRA³, cuando se transfiere un embrión, el 97,5 % de los nacimientos resultantes son únicos. Cuando se transfieren 2, el 65,9 % son únicos, el 33,3 % son gemelos y el 0,7 % son partos múltiples de orden superior (trillizos o más). Cuando se transfieren tres o más embriones, el 66,7 % son nacimientos simples, el 29,4 % son gemelos, y el 4 % son trillizos o partos múltiples de orden superior; la distribución no varía más cuando se transfieren cuatro o más embriones.

La edad y el número de embriones generados y disponibles para transferencia son casi tan importantes como el número de embriones transferidos para predecir el éxito^{738,739,778}. Las mujeres jóvenes tienden a mostrar índices de éxito y de partos múltiples más elevados. Los datos del registro nacional estadounidense de 2007 de los resultados de las TRA ayudan a ilustrar esta idea.

Embriones transferidos Hijos vivos por transferencia (%) Únicos (%) Gemelos (%) Trillizos u orden superior (%)

1	50,2	97,6	2,3	0,1
2	55,9	59,2	40,0	0,8
3	50,1	55,5	37,2	7,3
4	41,6	51,8	42,0	6,3
5 +	35,2	47,4	47,4	5,3

Algunos autores han argumentado que el cultivo prolongado hasta la fase de blastocisto facilita la selección de los embriones de mayor calidad que tienen la mayor probabilidad de implantación y desarrollo y, por tanto, reduce tanto el número de embriones necesarios para optimizar las tasas de éxito, como el riesgo de parto múltiple. En 2007, el 33,1 % de todas las transferencias se realizaron el día 5 o 6 después de la fecundación (blastocisto). Para todos los grupos de edad, la tasa de partos con hijo vivo por transferencia para los blastocistos fue mayor que para los embriones en fase de escisión; las diferencias variaban entre el 4 % y el 10,8 %, y eran mayores para las mujeres menores de 35 años (53 % frente al 42,2 %) y menores para las de más de 44 años (6,8 % frente al 2,8 %)³. En general, el 35,7 % de los nacidos vivos producto de transferencias el día 5 eran múltiples (33,9 % gemelos, 1,8 % trillizos y de orden superior), en comparación con el 28,5 % de las transferencias del día 3 (26,6 % gemelos, 1,9 % trillizos y de orden superior). Cuando se

transfieren dos blastocistos, la incidencia de embarazo múltiple de orden superior disminuye notablemente, pero no se elimina del todo, ya que la incidencia de gemelaridad monocigota puede aumentar después de la transferencia de blastocistos⁷⁷⁹, y la incidencia de gemelos no es inferior a la asociada a la transferencia de cifras mayores de embriones en fase de escisión^{575,577}.

Como se comentó anteriormente, las directrices de la SART/ASRM sobre el número de embriones transferidos se han revisado varias veces desde su publicación por primera vez en 1998, con objeto de reducir la incidencia de embarazos múltiples, en concreto los embarazos múltiples de orden superior. El número promedio de embriones transferidos en Estados Unidos comenzó a disminuir en 1997, observándose el descenso más pronunciado entre 1998 y 1999. Mientras que el número de embarazos y partos con hijo vivo aumentó continuamente, el porcentaje de embarazos múltiples de orden superior disminuyó cada año, observándose el descenso más pronunciado (20,8 %) también entre 1998 y 1999⁷⁸⁰. Lamentablemente, el porcentaje de embarazos gemelares se ha mantenido en el mismo nivel relativamente alto. Las directrices de 2009, que recomiendan no transferir más de dos embriones en fase de división a mujeres de menos de 35 años, y sólo uno (fase de división o blastocisto) a las que presentan los mejores datos para el pronóstico, deben ayudar a disminuir el porcentaje de embarazos gemelares.

Hijos concebidos por FIV

Los estudios de los hijos concebidos por FIV han planteado ciertas preocupaciones por el hecho de que los niños puedan tener un riesgo mayor de defectos congénitos, prematuridad, bajo peso al nacer, retraso del desarrollo neurológico, anomalías genéticas y epigenéticas, y cáncer.

Parto pretérmino y bajo peso al nacer

Los embarazos simples producto de FIV, con o sin ICSI, tienen un mayor riesgo de parto pretérmino y bajo peso al nacer (BPN < 2 500 g), en comparación con los concebidos de forma natural⁷⁸¹⁻⁷⁹⁰. En el año 2007, el 12,5 % de los embarazos simples por ciclos de TRA fueron partos pretérmino, al igual que lo fueron el 19,9 % de los nacimientos únicos de gestaciones múltiples, el 61,7 % de gemelos, y el 96,1 % de trillizos o de orden superior³. Los porcentajes correspondientes de lactantes de BPN a partir de ciclos de TRA fueron de 8,4 %, 16,5 %, 56,2 % y 91,5 %, respectivamente. En un estudio demográfico que comparó más de 42 000 recién nacidos concebidos mediante TRA desde 1996-1997 con más de 3 millones de nacimientos en la población general, se observó una mayor prevalencia de BPN (6,5 % frente al 2,5 %, RR = 2,6; IC = 2,4-2,7) y BPN pretérmino (6,6 % frente al 4,7 %, RR = 1,4; IC = 1,3-1,5) entre los recién nacidos únicos, no entre gemelos, concebidos con TRA que persistió hasta el ajuste por la edad materna y paridad, edad gestacional en el momento del parto, procedimientos de reproducción multifetal y causa de la esterilidad⁷⁸¹. La ausencia de una asociación entre la FIV y el parto pretérmino en gemelos probablemente refleje principalmente el intenso efecto global de la gemelaridad sobre el resultado de la gestación, ocultando cualquier efecto relacionado con la FIV.

Un metaanálisis de 2004 de 15 estudios que incluyeron 12 283 FIV y 1,9 millones de nacidos únicos concebidos de forma natural detectó que las gestaciones por FIV se asociaban a probabilidades significativamente mayores de mortalidad perinatal (OR = 2,2; IC = 1,6-3), parto pretérmino (OR = 2; IC = 1,7-2,2), BPN (OR = 1,8; IC = 1,4-2,2), muy BPN (OR = 2,7; IC = 2,3-3,1) y nacidos pequeños para la edad gestacional (OR = 1,6; IC = 1,3-2)⁷⁸⁴.

Estos datos sugieren que la TRA se asocia a un riesgo aproximadamente doble de parto pretérmino y BPN en embarazos simples, lo que puede estar relacionado con la FIV (fármacos, manipulación de gametos o cultivo) o la esterilidad, independientemente del tratamiento. En general, la incidencia de evoluciones adversas de la gestación es mayor entre las mujeres estériles que conciben que entre la población general⁷⁹¹⁻⁷⁹⁴. Los resultados de un estudio de cohortes demográfico que comparó la evolución de una gestación concebida con TRA con la evolución de un embarazo anterior o posterior en la misma mujer, y con las evoluciones en la población general, fueron reveladores; los niños concebidos de forma natural y con TRA tenían la misma edad gestacional y peso al nacer, pero nacieron antes y tenían menos peso al nacer que los niños de la población general⁷⁹⁵.

Anomalías congénitas

Aunque numerosos estudios no han observado aumentos en la incidencia de anomalías congénitas entre niños concebidos con TRA (con o sin ICSI), otros han sugerido un mayor riesgo de anomalías específicas, entre ellas hipospadias (y otros defectos genitourinarios), defectos del tubo neural, labio leporino y fisura palatina, malformaciones gastrointestinales, defectos musculoesqueléticos y cromosómicos. En un metaanálisis de 2005 de datos de cuatro estudios de cohortes prospectivos con 5 395 niños concebidos con ICSI, no se observó un aumento global del riesgo de defectos congénitos importantes, ni de defectos específicos, en comparación con el de los niños concebidos con FIV estándar, pero no se comparó con los niños concebidos de forma natural⁷⁹⁶.

En un estudio que comparó la prevalencia de defectos congénitos en 301 lactantes concebidos con ICSI y 837 concebidos con FIV con

la prevalencia de defectos en 4 000 lactantes concebidos de forma natural, según una evaluación a los 12 meses de edad usando un sistema de clasificación normalizado, se observó una prevalencia aproximadamente doble de defectos únicos entre los niños concebidos de forma natural (4,2 %); la prevalencia de múltiples anomalías en niños producto de ICSI (2 %) y FIV (1,6 %) también fue mayor que en los niños concebidos de forma natural (0,5 %) ⁷⁹⁷. En un metaanálisis de 2005 de datos de 25 estudios, se observó un aumento menor, pero todavía importante, en la prevalencia de defectos congénitos entre los niños concebidos con TRA (OR = 1,4; IC = 1,28-1,53) ⁷⁹⁸.

Al igual que con la mayor incidencia observada de parto pretérmino y BPN entre los niños concebidos con TRA, es dudoso si el aparente exceso de riesgo de anomalías congénitas observado en niños producto de TRA se relaciona con el tratamiento, con la esterilidad que necesita ese tratamiento o con otros factores. En un estudio de cohortes de 2006 que comparó la prevalencia de defectos congénitos en niños de parejas estériles que concibieron, de forma natural o con tratamiento, con la prevalencia entre niños de parejas fecundas, se observó que los nacidos únicos de parejas estériles tenían una mayor prevalencia de malformaciones congénitas, independientemente de si fueron concebidos de forma natural (HR = 1,2; IC = 1,07-1,35) o tras tratamiento (HR = 1,39; IC = 1,23-1,57), y que la prevalencia global de defectos congénitos aumentó al aumentar el tiempo de embarazo ⁷⁹⁹. En un análisis limitado a nacidos únicos concebidos por parejas estériles, se observó que los concebidos tras tratamiento tenían una mayor prevalencia de malformaciones de los órganos genitales (HR = 2,32; IC = 1,24-4,35), en comparación con los niños concebidos de forma natural. Mientras que estos datos sugieren que el tratamiento hormonal para la esterilidad puede aumentar el riesgo de anomalías genitales, también sugieren que parte del exceso de riesgo de defectos congénitos observado entre los niños concebidos con TRA se relaciona con la esterilidad subyacente y sus causas.

Anomalías cromosómicas, genéticas y epigenéticas

Escasos datos sugieren que la prevalencia de anomalías cromosómicas en niños concebidos con TRA no es diferente de la de los niños concebidos de forma natural. No obstante, persiste la preocupación de que el uso de espermatozoides de hombres estériles, y la ICS en sí, pudiera aumentar el riesgo de concebir un niño con un defecto cromosómico o genético, porque los hombres estériles (y las mujeres) tienen más probabilidades que los hombres (y las mujeres) fecundos de tener una anomalía cromosómica que pueda contribuir a su esterilidad, y que sus hijos pueden heredar.

La impronta o sellado genómico describe el proceso que permite que sólo se exprese un alelo progenitor (paterno o materno). En un importante número de genes que intervienen en el crecimiento embrionario inicial y en el desarrollo placentario y neurológico, la transcripción suele limitarse a un alelo. Generalmente, el alelo materno es activo en los genes sellados que intervienen en el desarrollo fetal, y el alelo paterno es activo en genes que intervienen en el crecimiento placentario. Los trastornos por sellado genómico pueden surgir por varios mecanismos, entre ellos mutaciones en un gen sellado, disomía monoparental (ambas copias de un gen que proceden de un progenitor) y cambios en la metilación del ADN. Por esta razón, preocupa que elementos de la TRA puedan predisponer a este tipo de trastornos, porque los sellados se establecen durante la meiosis, y ambas divisiones meióticas en el ovocito (la primera en la ovulación y la segunda en la fecundación) están expuestas a tratamientos y manipulaciones durante la TRA.

Cualquier exceso de riesgo de trastornos e impronta que pudiera relacionarse con las TRA es difícil de detectar porque los trastornos son bastante inusuales (1 de cada 12 000 nacimientos). Sin embargo, se han vinculado a TRA 3 de 9 trastornos conocidos, entre ellos el síndrome de Beckwith-Wiedemann ^{592-594,800-802}, el síndrome de Angelman ^{591,803,804} y el síndrome de hipometilación materna ⁵⁹⁹. En cada uno de ellos, el defecto epigenético consiste en la hipometilación del alelo materno. Una vez más, se desconoce si el exceso de riesgo para estos trastornos observados entre niños concebidos con TRA se relaciona con el tratamiento, la esterilidad subyacente o factores predisponentes a la esterilidad.

Desarrollo

La evolución del desarrollo neurológico en los niños concebidos con TRA parece normal ⁸⁰⁵, pero los estudios tienen algunas limitaciones relacionadas con el tamaño, la duración del seguimiento, el posible sesgo de selección y la elección de los controles. Además, la TRA se asocia a un mayor riesgo de parto pretérmino y BPN, que son factores de riesgo importantes de problemas de desarrollo neurológico.

Aunque en un metaanálisis de datos de tres estudios que incluyeron más de 19 000 niños concebidos con FIV y de 430 000 niños concebidos de forma natural se observó una asociación entre la FIV y la parálisis cerebral (OR = 2,18; IC = 1,71-2,77), la mayoría del exceso de riesgo parece relacionarse con la prevalencia relativamente elevada de gestación múltiple, parto pretérmino y BPN en el grupo de FIV ⁸⁰⁶. En un estudio de casos y controles que comparó lactantes con hemorragia intraventricular (HIV) con controles equiparados por edad gestacional, peso al nacer y gestación múltiple, se observó un aumento significativo del riesgo de HIV de grado III/IV en los lactantes concebidos mediante FIV ⁸⁰⁷.

En estudios de niños concebidos con TRA hasta los 18 años de edad, el desarrollo emocional, la conducta, la autoestima, las relaciones familiares y el desarrollo cognitivo parecen similares a los de los niños concebidos de forma natural ⁸⁰⁸⁻⁸¹⁴. Igualmente, los estudios que

usan medidas de desarrollo motor y cognitivo no han detectado diferencias significativas entre los niños concebidos con TRA y los concebidos de forma natural⁸¹⁵⁻⁸¹⁸.

Cáncer

También preocupa que las TRA puedan aumentar el riesgo de algunas neoplasias malignas de la infancia, porque algunas tienen un presunto vínculo con el sellado genómico defectuoso, lo que, a su vez, se ha relacionado con la TRA. Sin embargo, diversos estudios no han podido encontrar datos significativos de un aumento del riesgo de cáncer entre los niños concebidos con TRA⁸¹⁹⁻⁸²². Aunque en uno se observó un mayor riesgo de retinoblastoma entre niños producto de FIV (RR = 2,54; IC = 1,02-5,23), el riesgo absoluto fue extremadamente bajo (7 casos entre todos los nacidos por FIV en Holanda desde 1995 a 2007)^{595,823}.

Los resultados de un análisis de resultados acumulados de cuatro estudios de cohortes que examinaron la incidencia de cáncer en niños nacidos mediante TRA no proporcionaron datos de un mayor riesgo; el cociente de incidencia normalizado (acontecimientos observados/acontecimientos previstos) fue de 1,03 (IC = 0,61-1,63)⁸²⁴. En un metaanálisis de 2005 de datos de 11 estudios de cohortes de riesgo de cáncer infantil entre niños concebidos con TRA, se llegó a la misma conclusión (cociente de incidencia normalizado de 1,33; IC = 0,62-2,85)⁸²⁵. No obstante, la duda persiste y espera los resultados de estudios de mayor tamaño y con seguimientos más prolongados.

RESUMEN

Es comprensible la preocupación por la salud y el bienestar de los niños nacidos tras TRA. Los datos disponibles indican que la TRA se asocia a un mayor riesgo de gestación múltiple, anomalías congénitas, parto pretérmino, bajo peso al nacer y a las complicaciones relacionadas con estas circunstancias. Las preocupaciones están justificadas, pero no son una causa para alarmar injustificadamente.

Volver al principio

Donación de ovocitos

Hasta hace aproximadamente 25 años, se consideraba, y era comprensible que fuera así, que las mujeres con fallo ovárico presentaban esterilidad irreversible, pero los progresos conseguidos en las TRA han cambiado este concepto para siempre. La donación de ovocitos ofrece actualmente a las mujeres con fallo ovárico prematuro, envejecimiento reproductor prematuro e incluso a las que han sobrepasado la edad reproductora normal, una posibilidad muy realista de quedarse embarazadas.

En 1983, se comunicó el primer embarazo con éxito en una mujer (la receptora) con ovocitos de otra (la donante). La técnica original consistió en inseminación artificial intracervical de una voluntaria sana con los espermatozoides de la pareja masculina de una mujer estéril, lavado uterino durante el período preimplantación y transferencia del embrión recuperado al útero de la pareja femenina estéril, quien recibió una pauta programada de restitución hormonal diseñada para sincronizar el desarrollo endometrial y embrionario⁸²⁶. Múltiples problemas éticos y técnicos impidieron que esta técnica se aplicara de forma generalizada. Ese mismo año, se publicó el primer informe de un embarazo establecido mediante donación de óvulos, FIV y transferencia a una receptora en ciclo⁸²⁷. Al cabo de un año, se comunicó el primer embarazo con éxito obtenido mediante donación de ovocitos y FIV en una mujer con fallo ovárico⁸²⁸. El registro nacional estadounidense de TRA contabilizó 17 405 ciclos con donación de ovocitos en el año 2007³.

La donación de ovocitos se logra actualmente de forma habitual mediante FIV utilizando ovocitos de donantes jóvenes y sanas después de una hiperestimulación ovárica controlada y espermatozoides de la pareja masculina de la receptora; a continuación, los embriones resultantes se transfieren al útero de la receptora⁸²⁹. También se ha tenido éxito con ovocitos de donante mediante técnicas de transferencia tubárica.

Aunque conceptualmente es sencilla, los requisitos para la FIV con donación de óvulos con éxito son numerosos y complicados. Las características exclusivas y cruciales del ciclo de FIV con ovocitos de donante guardan relación con la necesidad de una sincronización entre el endometrio y el embrión, y de un soporte hormonal exógeno de las primeras fases de la gestación hasta que tenga lugar el cambio de la fase luteínica a la fase placentaria. Otros aspectos importantes están relacionados con el reclutamiento de las donantes, su selección y cribado.

Indicaciones

Existen cinco indicaciones aceptadas para la FIV con óvulos de donante: fallo ovárico, enfermedad de transmisión genética, función

ovárica baja o ausente, edad reproductora avanzada y calidad persistentemente deficiente de los ovocitos en los ciclos de FIV. Son candidatas las mujeres con fallo ovárico por cualquier causa (anomalías del cromosoma X, disgenesia gonadal idiopática o agotamiento prematuro de ovocitos, cirugía previa, radioterapia o quimioterapia, enfermedad autoinmunitaria). También lo son las mujeres portadoras de trastornos hereditarios específicos que no pueden detectarse mediante diagnóstico genético preimplantacional o que rechazan esta técnica, así como las mujeres con una reserva ovárica baja debido a la edad o a otras causas que tienen un mal pronóstico para una FIV con éxito utilizando sus propios ovocitos. En raras ocasiones, se encuentran también casos de adherencias pélvicas importantes y ovarios inaccesibles.

Evaluación de las receptoras

Con pocas excepciones, la evaluación y el cribado previos al tratamiento de las parejas receptoras de ovocitos de donante es prácticamente idéntica a la recomendada antes de una FIV convencional. El asesoramiento psicológico es un elemento importante de dicha evaluación, y ayuda a identificar a las parejas con preocupaciones o temores no resueltos, y a garantizar que los dos miembros de la pareja tengan un compromiso pleno con el esfuerzo.

Las mujeres con síndrome de Turner pueden considerarse candidatas para la donación de óvulos y merecen una mención específica. **Los datos indican que el embarazo puede plantear riesgos graves y únicos a las mujeres con síndrome de Turner, que a menudo tienen malformaciones cardiovasculares de la raíz aórtica.** Al igual que las mujeres con síndrome de Marfan, las mujeres con síndrome de Turner tienen mayor riesgo de sufrir una disección aórtica durante el embarazo, presumiblemente debido a las mayores demandas cardiovasculares.

El riesgo materno de muerte por rotura o disección de la aorta en el embarazo puede ser igual o superior al 2 %⁸³⁰. Las mujeres con síndrome de Turner que estén interesadas en la donación de ovocitos deben someterse a una meticulosa evaluación que incluya la realización de una ecocardiografía o una resonancia magnética, y es preferible considerar cualquier anomalía significativa como una contraindicación para la donación de ovocitos. En general, se debe desaconsejar esta técnica incluso a las mujeres cuyas evaluaciones sean normales, ya que sigue existiendo riesgo de que sufran una disección aórtica. Las mujeres que decidan seguir adelante deben ser sometidas a una meticulosa observación y a evaluaciones de repetición durante el embarazo⁸³¹.

Desarrollo controlado del endometrio

En los ciclos espontáneos, la proliferación del endometrio y la maduración secretora están estrechamente coordinadas con el crecimiento folicular, la ovulación y la función lútea; el desarrollo del endometrio y del embrión presenta una sincronía natural. En los ciclos de donación de óvulos debe organizarse la misma cuidadosa sincronización. El «margen de receptividad endometrial», el intervalo durante el cual se produce normalmente la implantación, es relativamente estrecho y tiene una duración aproximada de 3 días, tal vez un máximo de 5 días^{832,833}. El comienzo y la duración del margen de implantación se controlan principalmente mediante la duración de la exposición a la progesterona. La duración de la fase proliferativa precedente es extremadamente flexible y puede variar ampliamente⁸³², como ocurre de forma natural en las mujeres con oligoovulación.

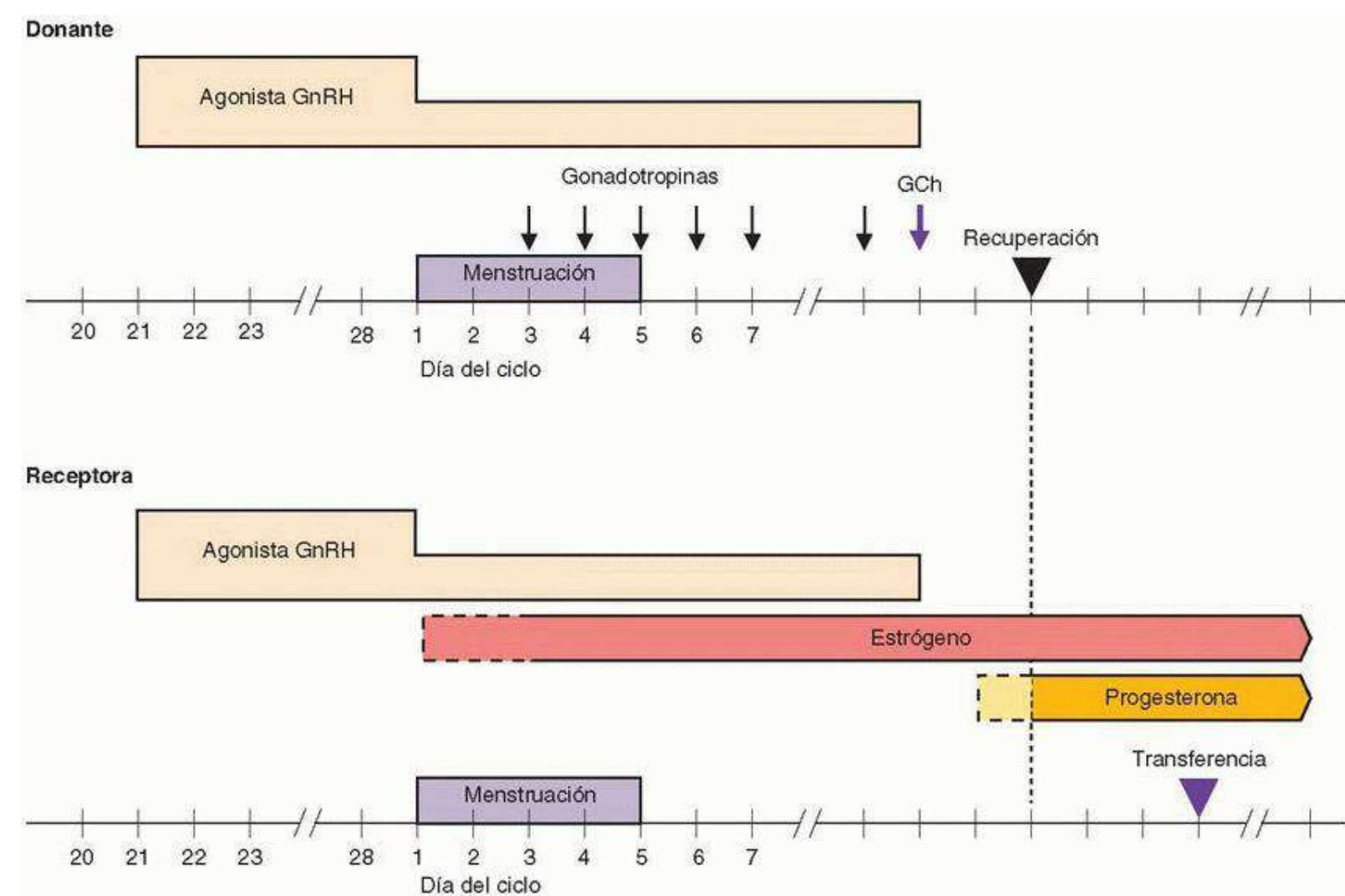
Para sincronizar el desarrollo endometrial con los embriones que se van a transferir, las receptoras con ovarios funcionantes se someten inicialmente a una regulación a la baja mediante un agonista de la GnRH de acción prolongada, tratamiento que por supuesto las mujeres con fallo ovárico no necesitan. En cualquier caso, se utiliza un régimen programado de sustitución secuencial con estrógenos y progesterona para estimular el ciclo natural y promover el desarrollo y la maduración normales del endometrio, del mismo modo que en los ciclos de transferencia de embriones congelados (ya comentado en un apartado anterior). Se ha usado con éxito una amplia variedad de regímenes terapéuticos para lograr el desarrollo y la maduración controlados del endometrio.

El tratamiento con estrógenos puede ser oral (estradiol micronizado, 4-6 mg/día) o transdérmico (estradiol, 0,2-0,4 mg/día). Ambas vías de administración son eficaces y ninguna ha demostrado ser superior, a pesar de la enorme variabilidad que puede obtenerse en las concentraciones séricas de estradiol^{109,834-837}. Las pautas terapéuticas orales y transdérmicas de estrógenos están diseñadas para lograr concentraciones séricas que se aproximan a las observadas en la fase folicular tardía de los ciclos naturales (200-400 pg/ml); dosis equivalentes de estrógenos vaginales logran concentraciones séricas y tisulares mucho más elevadas⁸³⁸. La duración del tratamiento con estrógenos es muy flexible, y puede variar de tan sólo 7 días hasta 3 semanas o más⁸³⁵. La progesterona puede administrarse por vía intramuscular, en dosis diseñadas para lograr concentraciones que se aproximen a los 20 ng/ml (50-100 mg/día)^{839,840} o por vía vaginal en forma de supositorios, comprimidos o gel (180-600 mg/día). La administración intramuscular obtiene concentraciones séricas sensiblemente más elevadas, pero los niveles en el tejido endometrial son más elevados tras el tratamiento vaginal^{834,836}.

Los métodos y el alcance del control varían ampliamente según los programas. Muchos utilizan determinaciones del grosor del endometrio mediante ecografía transvaginal con la finalidad de alcanzar un grosor mayor de 6 mm a 7 mm como mínimo^{303,841,842}. En

los casos poco frecuentes en los que la mujer no logra alcanzar el grosor del endometrio deseado en respuesta al régimen de sustitución habitual, la administración de estrógenos vaginales puede ayudar a inducir la proliferación adicional⁸⁴³.

Para aumentar al máximo la probabilidad de éxito de la implantación, la transferencia de embriones debe programarse cuidadosamente. Para lograr la misma coordinación del desarrollo del embrión y del endometrio que se produce de forma natural en los ciclos de concepción espontánea, el tratamiento con progesterona en la receptora suele comenzar el día en el que la donante se somete a la recuperación de óvulos⁷⁵⁴. Los embriones del día 2 (2 días después de la recuperación y fecundación) se transfieren en el tercer día del tratamiento con progesterona, los embriones del día 3 se transfieren en el cuarto día de tratamiento con progesterona, y los embriones del día 5 se transfieren en el sexto día¹⁰⁹. Aunque el «margen de transferencia» eficaz es más amplio que un solo día, la transferencia sincrónica proporciona un margen de seguridad que compensa cualquier variación leve en la velocidad de maduración del endometrio. La flexibilidad de la duración del tratamiento preliminar con estrógenos en la receptora facilita programar el proceso de forma conveniente. En general, el tratamiento con estrógenos comienza en el momento o cerca del momento en el que se inicia la estimulación en la donante, lo que da tiempo más que suficiente para alcanzar el grado deseado de proliferación endometrial antes de la recuperación de los ovocitos de la donante.



Herramientas de imágenes

Apoyo lúteo al principio del embarazo

En las primeras fases de un embarazo natural, las concentraciones rápidamente crecientes de GCh «rescatan» inicialmente, y posteriormente estimula, el cuerpo lúteo para que mantenga los niveles elevados de secreción de estrógenos y progesterona necesarios para garantizar la estabilidad del endometrio destinada a apoyar el crecimiento y el desarrollo del embrión, hasta que la placenta en formación pueda asumir esta responsabilidad. La receptora de ovocitos no tiene cuerpo lúteo. Por consiguiente, debe proporcionarse apoyo luteínico exógeno para el intervalo necesario. En condiciones normales, la transición del cuerpo lúteo a la placenta tiene lugar entre las semanas 7 y 9 de gestación (fechas menstruales), entre 5 y 7 semanas después de la transferencia de embriones⁸⁴⁴. **Por tanto, el tratamiento exógeno con estrógenos y progesterona debe continuar hasta aproximadamente la semana 10 de gestación, para**

mayor seguridad. Algunos profesionales prefieren controlar las concentraciones séricas de estradiol y progesterona durante las primeras semanas de gestación, reducir la dosis de tratamiento hormonal exógeno a la mitad tras observar una elevación brusca de las concentraciones e interrumpir el tratamiento después de una semana más si las concentraciones siguen elevándose con normalidad.

Donantes de ovocitos

La disponibilidad limitada de donantes de ovocitos adecuadas es el mayor obstáculo para mantener un programa activo de ovocitos de donante. Las donantes pueden ser una familiar o una conocida de la receptora⁸⁴⁵, pero en la mayoría de los casos son voluntarias anónimas, jóvenes y sanas, reclutadas de la población local. En la mayoría de las áreas metropolitanas de Estados Unidos, se compensa a las donantes por el tiempo, las molestias y la asunción de riesgo con remuneraciones que oscilan entre 2 500 y 8 000 dólares. Fuera de Estados Unidos, se desaconseja este tipo de pago y, en algunos países, incluso es ilegal.

La American Society for Reproductive Medicine ha proporcionado directrices detalladas para la evaluación selectiva adecuada de las candidatas a donantes de ovocitos⁸⁴⁶. En resumen, todas las donantes deben tener entre 21 y 34 años, deben someterse a la obtención de los antecedentes médicos y a una exploración física exhaustiva para excluir a las que presenten riesgo de infecciones de transmisión sexual o de enfermedades genéticas, y deben someterse a las pruebas previas a la concepción habituales. Las candidatas a donante también deben someterse a una evaluación selectiva meticulosa para descartar infecciones de transmisión sexual, entre ellas sífilis, hepatitis B (antígeno de superficie y anticuerpos centrales), hepatitis C (anticuerpos), y VIH-1 y VIH-2, con pruebas realizadas en un laboratorio autorizado por la Food and Drug Administration (FDA). El cribado también incluye pruebas para gonorrea y clamidias, y todas las pruebas deben realizarse en los 30 días inmediatamente anteriores a la recuperación de ovocitos. Los resultados falsos positivos descartan donantes y no se permite repetir las pruebas. También es necesaria la documentación por escrito de la elegibilidad de la donante. En donantes con riesgo de enfermedades genéticas, se realizan cribados genéticos específicos, según la raza y el grupo étnico. Se recomienda una evaluación psicológica a cargo de un profesional de la salud mental cualificado.

Los recientes avances en criobiología han mejorado considerablemente la eficacia de la crioconservación de los ovocitos, haciendo de la posibilidad de un banco de óvulos una realidad probablemente casi lograda. El banco de óvulos eficaz simplificaría espectacularmente la donación de ovocitos, eliminando la necesidad de sincronizar donantes y receptoras, y tendría la ventaja añadida de disminuir el número de embriones congelados no utilizados que surgen de los ciclos de donación convencionales de ovocitos. La posibilidad del banco de óvulos ya se ha demostrado en un artículo que describe una serie de 10 donantes, 20 receptoras y 15 embarazos⁸⁴⁷.

Resultados de la donación de ovocitos

La experiencia con la donación de óvulos ha proporcionado información importante sobre los mecanismos implicados en el declive de la fecundidad femenina relacionado con la edad. El modelo de donación de ovocitos disocia el ovocito y la edad uterina. Los índices de éxito con la FIV convencional decrecen ininterrumpidamente a medida que aumenta la edad, de forma más marcada después de los 35 años, y los embarazos viables son infrecuentes después de los 42 años. **Por el contrario, el índice de nacidos vivos en ciclos de donación de ovocitos presenta escasas variaciones, o ninguna, en todos los grupos de edad.** Estos datos demuestran que el factor limitante es la disminución del potencial de desarrollo de los ovocitos envejecidos.

Los datos del registro nacional de Estados Unidos de 2007 sobre TRA indican que entre 10 321 ciclos de ovocitos frescos de donante que terminan en la transferencia de embriones en todos los grupos de edad, el 55,1 % de las transferencias tuvo como resultado un parto con hijo vivo, con una transferencia media de 2,2 embriones. Entre las 5 633 transferencias de embriones congelados derivados de ovocitos de donante, el 31,9 % tuvo como resultado un parto con hijo vivo, con una transferencia media de 2,3 embriones³.

No existen problemas característicos asociados al embarazo tras la donación de ovocitos. Sin embargo, como la mayoría de las receptoras tiene más de 35 años, estos embarazos deben considerarse de alto riesgo. Los embarazos múltiples son frecuentes, y se asocian a riesgos conocidos y específicos. En el año 2007, el 42,6 % de los embarazos y el 40,3 % de los nacidos vivos producto de donación de ovocitos fueron múltiples³. La hipertensión gestacional es relativamente frecuente, especialmente en las mayores de 40 años⁸⁴⁸⁻⁸⁵³, y se asocia a restricción del crecimiento fetal intrauterino. En un estudio de evoluciones de 74 mujeres de edades comprendidas entre 45 y 56 años, la incidencia de complicaciones prenatales fue del 38 %, entre ellas parto pretérmino, hipertensión gestacional, diabetes gravídica, rotura prematura de membranas, placenta previa, placenta acreta, preeclampsia, síndrome HELLP y síndrome del túnel carpiano⁸⁵⁴.

Gestación subrogada

La gestación subrogada («madres de alquiler») ofrece a las mujeres que carecen de un útero funcional la oportunidad de tener descendencia genética. Las técnicas implicadas no son diferentes de las aplicadas en otras formas de TRA, pero las implicaciones éticas, legales y psicosociales son complejas.

La gestación subrogada implica la transferencia de embriones al útero de una mujer que esté dispuesta a llevar el embarazo para una pareja estéril. **La subrogación es una opción para las parejas en las que la mujer no tiene útero (de forma congénita o por histerectomía), su útero presenta daños irreparables (malformación congénita, adherencias intrauterinas graves) o sufre una enfermedad por la que un embarazo supone un riesgo que pone en peligro la vida.** La portadora puede ser una familiar, una amiga o una mujer sin ninguna vinculación con la pareja, a la que puede compensarse o no por el servicio prestado. Con independencia de las circunstancias, las candidatas a madre de alquiler deben haber dado a luz previamente y deben someterse a una exploración física exhaustiva. El estado legal de la gestación subrogada varía ampliamente en los diferentes estados de Estados Unidos, e incluso en los que está reconocida, es preciso realizar un contrato legal formal para formalizar los acuerdos entre la pareja estéril y la madre de alquiler.

Volver al principio

Transferencia de gametos y cigotos a las trompas de Falopio

La transferencia de gametos a la trompa de Falopio (GIFT) y la transferencia de cigotos a la trompa de Falopio (ZIFT) son alternativas a la FIV en las que se transfieren ovocitos y espermatozoides (GIFT) o cigotos (ZIFT) a las trompas de Falopio mediante laparoscopia en lugar de al útero. Anteriormente se realizaban con frecuencia, porque ofrecían tasas de éxito significativamente más elevadas que la FIV a las mujeres que tenían una estructura anatómica de las trompas normal, pero en la actualidad ambos procedimientos son relativamente raros.

Los datos combinados de Estados Unidos y Canadá indican que en fechas tan recientes como 1995, los índices de parto de la recuperación para los ciclos de GIFT (27 %) y ZIFT (27,9 %) seguían siendo más altas que para la FIV (22,5 %) ⁸⁵⁵. Durante los años siguientes, los índices de éxito de la FIV mejoraron sistemáticamente y sobrepasaron las alcanzadas con la GIFT y la ZIFT. Por este motivo, estos procedimientos tienen actualmente pocas indicaciones que justifiquen los mayores costes y riesgos asociados a las transferencias quirúrgicas. En el año 2007, los datos del registro nacional estadounidense de TRA indicaron que la ZIFT supuso un 0,1 % de todos los procedimientos de TRA, y la GIFT menos del 0,1 % ³.

En el procedimiento de GIFT, la estimulación y la recuperación de ovocitos se producen de la misma forma que en un ciclo de FIV convencional. Muy poco después, se realiza una laparoscopia y los ovocitos y los espermatozoides se extraen a un catéter especialmente diseñado (con separación mediante aire) y se depositan en las trompas de Falopio, a unos 4 cm de las franjas. Las técnicas implicadas en la ZIFT son las mismas que las de la GIFT, excepto por el hecho de que primero se realiza una FIV convencional en el laboratorio, y los cigotos se transfieren al día siguiente. Actualmente, la GIFT y la ZIFT se reservan principalmente para las mujeres en las que no es posible realizar una transferencia uterina por motivos técnicos. Se ha documentado la fecundación en la ZIFT, pero no en la GIFT. Con la GIFT, la fecundación se produce *in vivo* en lugar de *in vitro*. Por este motivo, la GIFT puede ser la única opción para las parejas que tienen objeciones personales, morales, éticas o religiosas para someterse a una FIV convencional. Como cabría esperar, el riesgo de embarazo ectópico es más elevado para la GIFT y la ZIFT que para la FIV convencional; el riesgo de embarazo múltiple es comparable.

Volver al principio

Criopreservación de tejido ovárico y ovocitos

Cada año, 100 de cada 100 000 mujeres de menos de 50 años sufre cáncer en Estados Unidos. La quimioterapia y la radioterapia para afecciones malignas y no malignas causan insuficiencia ovárica con mucha frecuencia. Las mujeres con cáncer y otras enfermedades graves que necesitan tratamientos que suponen una seria amenaza para la futura fecundidad cuentan con relativamente pocas opciones. En algunos casos, pueden apartarse los ovarios del campo de radiación. Se ha recomendado el tratamiento con agonistas de la GnRH para proteger las gónadas de la agresión de la quimioterapia, pero no se dispone de datos concluyentes sobre su eficacia. Aunque la conservación de embriones es eficaz, el tiempo necesario para la estimulación y recuperación impiden este procedimiento en la mayoría de los casos. Con los avances recientes en criobiología, la criopreservación de tejido ovárico y la de ovocitos son métodos prometedores para conservar las posibilidades reproductoras.

Criopreservación de ovocitos

Aunque la primera gestación producto de la criopreservación de ovocitos se documentó en 1986 ⁸⁵⁶, los índices de éxito logrados con esta tecnología han sido muy escasos, y sólo han mejorado recientemente. El principal obstáculo fue la escasa supervivencia de los ovocitos, que son frágiles por su tamaño, elevado contenido hídrico y disposición cromosómica; el huso meiótico se lesiona fácilmente por la formación intracelular de hielo durante la congelación y descongelación ^{857,858}. Los ovocitos en fase de vesícula germinal son más

duros⁸⁵⁹, pero el progreso de ovocitos inmaduros con maduración *in vitro* ha sido lento. Otro obstáculo era el endurecimiento de la zona pelúcida, que interfería con la fecundación normal.

La mejor supervivencia de los ovocitos criopreservados se relaciona hoy fundamentalmente con modificaciones en las concentraciones de sacarosa y sodio en protocolos de «congelación lenta»⁸⁶⁰⁻⁸⁶⁵, cambios en la temperatura inicial del crioprotector⁸⁶⁶ y temperatura de siembra⁸⁶⁷. Los índices de supervivencia han mejorado más con la vitrificación, una técnica que usa concentraciones elevadas de crioprotector y congelación por inmersión rápida en nitrógeno líquido, preservando los ovocitos en un estado sólido vitrificado sin formación de hielo^{868,869}. Con el uso de la inyección intracitoplásmica de espermatozoides (ICSI), la zona endurecida no es una barrera para la fecundación^{870,871}.

Los índices de supervivencia, fecundación y embarazo logrados con ovocitos criopreservados están mejorando rápidamente, acercándose a los conseguidos con ovocitos frescos^{111,115,847,872}. En una comparación aleatorizada de resultados alcanzados con congelación lenta y vitrificación, se observó que la vitrificación lograba una mayor supervivencia de los ovocitos (81 % frente al 67 %), fecundación (77 % frente al 67 %) e índices de embarazo clínico por ovocito descongelado (5,2 % frente al 1,7 %)⁸⁷³. En un estudio que examinó los resultados logrados con ovocitos donados vitrificados, se observó una supervivencia descongelada del 87 %, una fecundación del 87 % y una formación de blastocistos del 68 %, con 15/20 receptoras (75 %) que lograron la gestación tras la transferencia del embrión¹¹⁵. En otro que utilizó ovocitos vitrificados y con congelación lenta, se observó una supervivencia del 92 %, una fecundación del 79 %, una implantación del 42 % y un índice de gestación en curso del 57 %¹¹¹.

Aunque el número de gestaciones y partos producto de la criopreservación de ovocitos sigue siendo algo bajo, la cifra está aumentando rápidamente, y los primeros datos de resultados perinatales son tranquilizadores. La incidencia de anomalías cromosómicas en embriones humanos derivados de ovocitos criopreservados no difiere de la observada en embriones de control derivados de ovocitos frescos^{874,875}. En un estudio que comparó evoluciones de 200 recién nacidos producto de ovocitos vitrificados y de recién nacidos producto de FIV convencional, no se observaron diferencias en cuanto al peso al nacer ni en cuanto a la incidencia de defectos congénitos⁸⁷⁶. En una revisión de más de 900 nacidos vivos a partir de FIV o de ovocitos criopreservados, tampoco se observó aumento alguno en cuanto a la prevalencia de anomalías congénitas, en comparación con la población general⁸⁷⁷.

La criopreservación de ovocitos es una estrategia viable de conservación de la fecundidad en mujeres sin pareja que pretenden conservar su fecundidad. Lamentablemente, son pocas las pacientes con cáncer que cuentan con tiempo suficiente para una estimulación ovárica antes de que su tratamiento se inicie. La tecnología también se muestra muy prometedora como medio para simplificar la donación de ovocitos, mediante el banco de óvulos, y está surgiendo con rapidez como una estrategia de conservación programada de la fecundidad en aquellas mujeres que prevén un retraso de su época reproductora y que se muestran preocupadas por su futura fecundidad. Actualmente, la criopreservación programada de ovocitos para retrasar la edad reproductora es polémica, principalmente porque la gran mayoría de los datos proceden de la experiencia con ovocitos criopreservados obtenidos de donantes jóvenes y sanas, y no pueden extrapolarse a mujeres de más edad, que representan la mayoría de las que están interesadas en la criopreservación programada de ovocitos^{878,879}. Sin embargo, cuando pueda disponerse de datos de resultados estratificados por edad, que permita a las mujeres estar informadas con exactitud del pronóstico de éxito, la criopreservación programada de ovocitos podrá ofrecer de un modo realista a las mujeres el medio para establecer su «reloj biológico».

Criopreservación de tejido ovárico

Al menos en teoría, la criopreservación de tejido ovárico ofrece la posibilidad de congelar miles de folículos primordiales para una maduración posterior *in vitro* o para almacenar tejido para xenoinjertos en un hospedador animal o un autotrasplante posterior⁸⁸⁰. Actualmente, el trasplante autólogo de tejido ovárico parece el método más práctico y eficaz, porque la técnica ha restablecido eficazmente la fecundidad a mujeres con insuficiencia ovárica causada por quimioterapia antineoplásica⁸⁸¹⁻⁸⁸⁵.

El tejido ovárico se extirpa quirúrgicamente mediante laparoscopia o laparotomía, y se congela mediante una técnica de enfriamiento lento o de vitrificación, antes de que se produzca la agresión que se prevé causará la insuficiencia ovárica. Posteriormente, puede descongelarse y trasplantarse de nuevo a la paciente en su localización original o próxima a ella (trasplante ortotópico) o en otra localización, como el antebrazo o la pared abdominal (trasplante heterotópico). La ventaja del trasplante ortotópico es que el embarazo podría lograrse sin asistencia, mientras que en el heterotópico se necesita FIV⁸⁸⁰.

Se han logrado nacimientos vivos tras el trasplante de tejido ovárico congelado y descongelado en las ovejas⁸⁸⁶⁻⁸⁸⁸, y se ha documentado el primer nacimiento vivo en un primate tras un trasplante ovárico heterotópico fresco⁸⁸⁹. Se han obtenido ovocitos humanos de

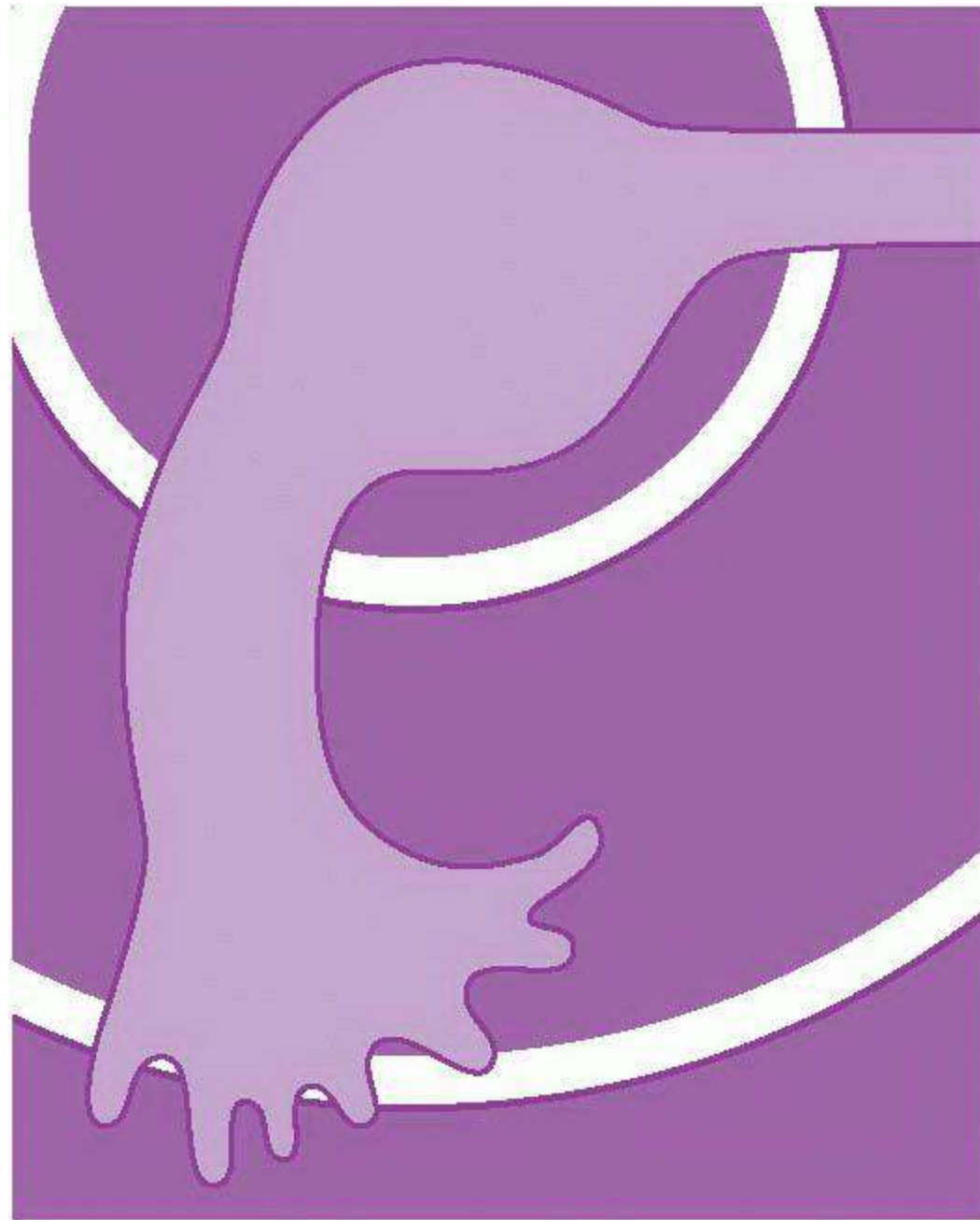
trasplantes heterotópicos y se han fecundado *in vitro*, para proporcionar embriones para transferir, dando lugar a un embarazo bioquímico⁸⁹⁰. La única gestación humana lograda tras un trasplante heterotópico se consiguió sin asistencia, lo que indica que el ovocito del que se originó procedía del ovario existente de la paciente en lugar del trasplante⁸⁹¹.

Se ha conseguido el trasplante ortotópico en los seres humanos. Se han comunicado diversos nacimientos vivos tras un trasplante ortotópico autólogo de tejido ovárico criopreservado. También se ha trasplantado con éxito tejido ovárico congelado entre hermanas gemelas monocigóticas después de que la gemela receptora sufriera una insuficiencia ovárica prematura⁸⁹². En una revisión sistemática de 2008 se identificaron 25 artículos que describían un total de 46 casos de trasplante de tejido ovárico para el tratamiento de la insuficiencia ovárica o esterilidad, aunque en la mayoría el trasplante fue de tejido ovárico fresco en lugar de congelado⁸⁹³. El tiempo medio de recuperación de la función ovárica fue de 120 días (intervalo de 60-244 días) y los datos no fueron suficientes para evaluar la función más allá del año. Los injertos frescos tenían más probabilidades de prender, y en 25 mujeres que perseguían la consecución de un embarazo, 8 concibieron 9 gestaciones.

Uno de los posibles riesgos de la criopreservación y el autotrasplante de tejido ovárico es la nueva siembra de células tumorales en mujeres con neoplasias malignas. No hay duda de que están justificadas las futuras investigaciones centradas en definir la idoneidad de las pacientes, los métodos para la obtención del tejido y los protocolos de crioconservación, pero hasta que puedan definirse técnicas eficaces y la posibilidad de éxito, la criopreservación de tejido ovárico seguirá siendo una técnica experimental, ya que no puede justificarse únicamente con el fin de un uso futuro en mujeres sanas.

Todas las referencias están disponibles en: <http://www.lwwes.com/fritzandsperoff>

Volver al principio



Herramientas de imágenes

El embarazo ectópico sigue siendo una causa importante de morbilidad materna. No obstante, debido a que los métodos diagnósticos modernos permiten ahora una identificación precoz de la mayoría de los embarazos ectópicos, los tratamientos contemporáneos son más conservadores que en el pasado. El centro de atención se ha desplazado de la cirugía urgente para controlar hemorragias potencialmente mortales a los tratamientos médicos dirigidos a evitar la cirugía y conservar la anatomía reproductora y la fecundidad. En este capítulo se repasa la historia, la epidemiología y la patogenia del embarazo ectópico y se comentan los métodos actuales de diagnóstico y tratamiento.

Historia del embarazo ectópico

El tratamiento moderno del embarazo ectópico constituye una de las historias con más éxito de la medicina. El embarazo ectópico se describió por primera vez en el siglo xi y, durante los siglos siguientes, representó a menudo una complicación mortal de la gestación. En la época medieval, la implantación ectópica se consideraba la consecuencia de una emoción intensa, habitualmente un sobresalto o una sorpresa, durante el coito en el ciclo de concepción¹. El primer embarazo ectópico sin rotura confirmado se describió en los resultados de una autopsia practicada a una convicta condenada a muerte y ejecutada en 1693. El embarazo ectópico y la esterilidad se relacionaron

por primera vez en 1752 al describir un embarazo extrauterino en una prostituta estéril. A mediados del siglo xix, las observaciones de autopsias habían planteado la sospecha de que el embarazo ectópico podía guardar relación con infecciones pélvicas, aunque aún no se contaba con tratamientos para ninguno.

Los primeros tratamientos se diseñaron para acabar con el producto de la concepción ectópica y comprendían ayuno, purgaciones, sangrías e incluso el tratamiento con estricnina. Los intentos de romper quirúrgicamente o transmitir una corriente eléctrica a un saco gestacional ectópico tenían como resultados frecuentes la sepsis y la muerte. A comienzos del siglo xvii aparecieron los primeros casos aislados de intervenciones quirúrgicas abdominales en mujeres con embarazos ectópicos, aunque no volvieron a describirse hasta más de 100 años después. La primera intervención quirúrgica conocida por una gestación ectópica en el siglo xviii se practicó en Francia, en 1714. En Estados Unidos, John Bard en Nueva York (1759) y William Baynham en Virginia (1791) fueron los primeros en realizar cirugía abdominal por un embarazo ectópico¹. Sin embargo, durante los primeros 80 años del siglo xviii, sólo sobrevivieron 5 de 30 mujeres que se sometieron a cirugía abdominal por un embarazo ectópico; las que no recibieron tratamiento tuvieron mayores posibilidades de supervivencia (¡1 de 3!).

En 1849, W.W. Harbert en Kentucky fue el primero en recomendar una intervención quirúrgica precoz para detener una hemorragia mortal². Lamentablemente, el diagnóstico de rotura de embarazo ectópico se efectuó demasiado tarde en la mayoría de los casos. En 1876, John Parry, en Filadelfia, describió de manera muy acertada el pronóstico de las mujeres con embarazo ectópico en su época³.

«(...) cuando se avisa al médico para atender un caso de esta naturaleza, su obligación consiste en considerar que la infeliz paciente está condenada inevitablemente a morir, a menos que alguna medida activa pueda arrancarla de la tumba que se abre a sus pies.»

Tras ser testigo de la muerte y la necropsia de varias mujeres con gestaciones ectópicas, Robert Lawson Tait en Londres descubrió el origen y el medio de controlar la hemorragia en las mujeres con embarazos ectópicos rotos, y practicó la primera laparotomía premeditada para ligar los vasos hemorrágicos en 1884⁴. En el plazo de poco más de un año, Tait acumuló una experiencia relativamente extensa y satisfactoria con la intervención.

Durante los años posteriores, la aparición de técnicas asépticas, la anestesia, los antibióticos y las transfusiones de sangre se combinaron para salvar las vidas de muchas mujeres, si bien el diagnóstico y la intervención tardíos seguían siendo frecuentes. Incluso durante la primera mitad del siglo xx, la mortalidad materna por embarazo ectópico en Estados Unidos osciló entre el 2 % y el 4 %. Aunque la salpingectomía inmediata y la transfusión de sangre mejoraron de manera llamativa los resultados en las mujeres con embarazo ectópico, la repercusión de los métodos modernos de diagnóstico y tratamiento desarrollados durante los últimos 25 años ha sido bastante mayor. Hace muy poco, en el decenio de 1970-1980, alrededor del 15 % de las mujeres con embarazos ectópicos debutaba con *shock* hipovolémico, si bien esta cifra era inferior al 5 % a comienzos de 1980-1990. Por consiguiente, la atención se desplazó de salvar vidas a conservar la fecundidad.

Volver al principio

Epidemiología del embarazo ectópico

El número de embarazos ectópicos es de aproximadamente el 1,5-2 % de todas las gestaciones. La incidencia aumentó llamativamente, multiplicándose por 6, entre 1970 y 1992. Al mismo tiempo, el riesgo de muerte relacionada con embarazos ectópicos disminuyó en torno a un 90 % (de 35,5 a 3,8 muertes/10 000 gestaciones ectópicas)⁵. En 1989, menos del 2 % de todos los embarazos fue ectópico, pero las complicaciones relacionadas supusieron el 4-10 % de todos los fallecimientos relacionados con el embarazo y fueron la causa principal de muerte materna durante el primer trimestre^{5,6}. En 1992, al reconocer la tendencia creciente al tratamiento quirúrgico y médico ambulatorio de la gestación ectópica⁷⁻⁹, los Centers for Disease Control combinaron los datos del National Hospital Discharge Survey y el National Hospital Ambulatory Medical Care Survey para calcular la incidencia de embarazos ectópicos en 19,7/1 000 gestaciones comunicadas⁶; ha sido la última vez que se documentaron los datos nacionales de Estados Unidos.

Los intentos por determinar con exactitud las tendencias más recientes en la incidencia de embarazos ectópicos se han mostrado difíciles, porque el número de embarazos ectópicos en el marco ambulatorio (no obtenido en revisiones de altas hospitalarias) y en múltiples consultas sanitarias (datos que se confunden con las revisiones de asistencia ambulatoria) ha aumentado considerablemente¹⁰. Además, la incidencia de gestación ectópica se expresa como el número de embarazos ectópicos por 1 000 embarazos, aunque no se cuentan los embarazos que no desembocan en parto u hospitalización, y la gran mayoría de gestaciones que no progresan se gestionan prácticamente todas en el marco ambulatorio. Sin embargo, los datos disponibles sugieren firmemente que la incidencia de embarazo ectópico es actualmente relativamente estable y ya no aumenta¹¹⁻¹³. Aunque el uso de fármacos que inducen la ovulación y técnicas de reproducción asistida (TRA) ha aumentado significativamente en los últimos años (ambos factores de riesgo de embarazo ectópico) y los

métodos contemporáneos permiten un diagnóstico más preciso y temprano que antes (con lo que menos embarazos ectópicos no son detectados), los avances en la detección y el tratamiento de infecciones de transmisión sexual han ayudado, al mismo tiempo, a evitar o limitar la afectación de las trompas de Falopio (un importante factor de riesgo de embarazo ectópico)^{12,14,15}.

Los índices de gestaciones ectópicas son mayores en la raza negra y otras minorías que en la raza blanca en todos los grupos de edad. En todas las razas, este índice aumenta progresivamente con la edad y es de tres a cuatro veces mayor en las mujeres de 35 a 44 años que en las de 15 a 24^{5,16,17}.

Factores de riesgo

Muchas mujeres con embarazos ectópicos presentan uno o más factores de riesgo reconocidos, pero la mitad de todas ellas no presenta ninguno^{18,19}. Un análisis exhaustivo de estudios de casos y controles y de cohortes, con mujeres con embarazos intrauterinos o no gestantes como controles, ha contribuido a definir su importancia relativa²⁰⁻²².

El riesgo de embarazo ectópico aumenta hasta 10 veces en las mujeres con un embarazo ectópico previo, en comparación con la población general. El riesgo global de recidiva es de aproximadamente un 15 %, lo que refleja tanto la patología tubárica subyacente que da lugar al primer embarazo ectópico, como la lesión o traumatismo producido por este tratamiento. Los datos de varios estudios indican que el riesgo global de recidiva es de, aproximadamente, el 10 % en las mujeres con un embarazo ectópico previo y de al menos el 25 % en las que han presentado dos o más^{12,23-27}. En un estudio que comparó los riesgos de recidiva asociados al tratamiento médico y quirúrgico por embarazo ectópico previo, el riesgo de recidiva fue de aproximadamente un 8 % tras el tratamiento médico con metotrexato (pauta de dosis única), un 10 % tras una salpingectomía y un 15 % tras una salpingectomía lineal²⁸. Aproximadamente el 60 % de las mujeres con una gestación ectópica logrará posteriormente un embarazo uterino con buena evolución^{27,29,30}.

El riesgo de embarazo ectópico se triplica como mínimo en las mujeres con enfermedad tubárica confirmada^{20,21,36}. En la mayoría de los casos, la lesión tubárica es consecuencia de infecciones de transmisión sexual, de las que la gonococia y las clamidias son las más frecuentes. La salpingitis lesiona la mucosa de la endosalpinx, lo que provoca aglutinación de los pliegues mucosos y adherencias intraluminales que pueden atrapar un embrión en migración, con la consiguiente implantación ectópica. El riesgo de embarazo ectópico se duplica en las mujeres con anticuerpos anticlamidia circulantes, y la mayoría de las mujeres con gestaciones ectópicas tienen concentraciones elevadas³¹⁻⁴⁰. En un estudio de cohortes retrospectivo de mujeres con infección por clamidias previa documentada, el riesgo de hospitalización por embarazo ectópico aumentó más de dos veces en las mujeres con dos infecciones anteriores, y más de cuatro veces en las que presentaban tres o más⁴¹. En general, las mujeres con salpingitis confirmada quirúrgicamente presentan un riesgo cuatro veces mayor; tras un episodio de infección pélvica, el riesgo de embarazo ectópico es de alrededor del 10 % y aumenta de forma progresiva con cada infección posterior⁴².

El riesgo de embarazo ectópico se duplica aproximadamente en las mujeres con exposición intrauterina a dietilestilbestrol (DES)^{20,43,44}. Se han observado numerosas anomalías de la anatomía tubárica en las mujeres expuestas a DES, entre ellas acortamiento y circunvolución de las trompas, constricción de las franjas y quistes paratubáricos^{45,46}, pero se desconoce si tales anomalías guardan una relación directa con el mayor riesgo de embarazo ectópico. Aunque el uso futuro de DES se prohibió en 1971 tras reconocer su relación con el adenocarcinoma vaginal de células claras⁴⁷, las mujeres más jóvenes expuestas a DES aún se encuentran en los años reproductores y se identifican en algunas ocasiones.

La incidencia y el riesgo absoluto de embarazo ectópico disminuye con todos los métodos de anticoncepción⁴⁸⁻⁵⁰. ***Para cualquiera de ellos, el índice de embarazo ectópico (índice de embarazo multiplicado por la proporción de embarazos con implantación ectópica) es menor que en las mujeres que no usan anticoncepción (2,6 embarazos ectópicos/1000 mujeres-año).*** Entre los métodos más habituales de anticoncepción, los anticonceptivos mixtos y la vasectomía se asocian a la menor incidencia absoluta de embarazo ectópico (0,005 embarazos ectópicos/1 000 mujeres-año). Los índices siguen siendo muy bajos, pero unas 60 veces mayores para la esterilización tubárica (0,32/1 000 mujeres-año) y 200 veces mayor para el dispositivo intrauterino (DIU; 1,02/1 000 mujeres-año)⁴⁹⁻⁵¹. El riesgo de embarazo ectópico en las mujeres que conciben mientras usan métodos de barrera o anticonceptivos orales no es diferente al de los controles gestantes⁵⁰.

La mayoría de los datos disponibles sobre el riesgo de embarazo ectópico asociado al DIU deriva de estudios anteriores realizados con DIU que ya no se usan^{21,52}. Tan sólo se comercializan actualmente dos DIU en Estados Unidos, uno de cobre y el sistema intrauterino con levonorgestrel (LNG-IUS). Ambos son muy eficaces para evitar la gestación ectópica, con índices acumulados de embarazo a los 5 años que se comparan favorablemente con los observados en las mujeres tras la esterilización tubárica (0,5-1 %) ⁵³⁻⁵⁸. ***Sin embargo, si***

se produce embarazo con un DIU in situ, el riesgo de embarazo ectópico es elevado^{59,60}. Lógicamente, hay que esperar que el DIU proteja contra la implantación intrauterina y extrauterina. En consecuencia, una mayor proporción de los embarazos que se producen serán ectópicos. En un estudio de resultados en 64 embarazos documentados en mujeres con un LNG-IUS, la mitad fueron ectópicos⁵⁹.

La Collaborative Review of Sterilization estadounidense, que englobó más de 10 000 mujeres con esterilización tubárica, detectó que la probabilidad acumulada de gestación a los 10 años después de la esterilización fue de 18,5/1 000 procedimientos⁶¹. **Los datos de la misma cohorte y otras indican que aproximadamente un tercio de todos los embarazos producto de un fallo en la esterilización son ectópicos**⁶²⁻⁶⁴. El riesgo global acumulado a los 10 años de embarazo ectópico tras la esterilización tubárica es de aproximadamente 7,3/1 000 procedimientos, aunque el riesgo varía con el método quirúrgico. La coagulación bipolar se asocia al mayor riesgo (17,1/1 000 procedimientos) y la salpingectomía parcial posparto con el menor (1,5/1 000 procedimientos). En todos los métodos aparte de la salpingectomía parcial posparto, la probabilidad de embarazo ectópico es mayor en las mujeres esterilizadas de menos de 30 años que en las mujeres de más edad. La probabilidad acumulada a los 10 años de embarazo ectópico en las mujeres esterilizadas con coagulación bipolar antes de los 30 años (31,9/1 000 procedimientos) es más de 25 veces el índice de salpingectomía parcial posparto a cualquier edad, lo que podría atribuirse a una mayor incidencia de fistulas tuboperitoneales en el extremo distal del segmento tubárico proximal. En todos los métodos combinados, sólo alrededor del 20 % de los embarazos logrados en los 3 años siguientes a la esterilización tubárica eran ectópicos, pero más del 60 % de los que se produjeron a partir de los 4 años fueron embarazos ectópicos⁶²⁻⁶⁵.

Se han documentado embarazos ectópicos tras anticoncepción oral de urgencia. Los mejores datos disponibles indican que la anticoncepción de urgencia actúa principalmentey impidiendo o retrasando la ovulación, o evitando la fecundación, en lugar de inhibiendo la implantación. En teoría, los progestágenos pueden inhibir la movilidad tubárica y predisponer a la implantación ectópica, pero ninguna de las pautas de anticonceptivos orales de urgencia en uso parece aumentar el riesgo⁶⁶⁻⁶⁹.

El riesgo de embarazo ectópico se duplica aproximadamente en las mujeres estériles^{20,70-74}. La asociación entre esterilidad e infección pélvica y enfermedad tubárica previa ofrece una explicación evidente. Los fármacos inductores de la ovulación también comportan un mayor riesgo, aunque se desconoce si la responsabilidad depende de factores tubáricos coexistentes no identificados o de la alteración de la función tubárica en ciclos estimulados^{36,71,75}.

El riesgo de embarazo ectópico puede llegar a duplicarse en las mujeres que conciben mediante TRA^{76,77}. De hecho, resulta interesante recordar que el primer embarazo logrado con fecundación *in vitro* (FIV) y transferencia de embriones fue ectópico⁷⁸. Aunque no se han definido los mecanismos responsables, la migración natural a la trompa y la transferencia tubárica directa involuntaria de los embriones son las explicaciones lógicas. Las mujeres con esterilidad por factores tubáricos o antecedentes de un embarazo ectópico previo son las que presentan el máximo riesgo, posiblemente porque los embriones que migran o se transfieren a la trompa de Falopio tienen menos probabilidades de regresar al útero antes de la implantación. Sin embargo, el riesgo aumenta incluso entre mujeres sin lesión tubárica¹². También es posible un efecto adverso de las concentraciones hormonales elevadas en los ciclos de FIV sobre la función de transporte tubárico^{75,79}. Los mayores volúmenes de medios de transferencia o la colocación profunda del catéter pueden predisponer a una transferencia tubárica accidental^{76-80,81}. Las transferencias difíciles desde el punto de vista técnico se han identificado como otro factor de riesgo independiente⁸². Los embarazos heterotópicos, en los que uno o más embriones se implantan en el útero y la trompa de Falopio, son extremadamente raros en gestaciones espontáneas (alrededor de 1 de cada 4 000-10 000), pero son bastante más frecuentes en las mujeres estériles que conciben tras una inducción de la ovulación o FIV^{77,83-85}. Los datos más recientes del registro estadounidense de TRA sugieren que el riesgo de embarazo ectópico asociado a TRA ha disminuido en los últimos años, y actualmente no es mayor que en los embarazos concebidos de forma natural; en el año 2007, sólo el 0,7 % de los embarazos producto de TRA usando embriones u ovocitos frescos no donados fueron embarazos ectópicos⁸⁶.

En general, el riesgo de embarazo ectópico se duplica como mínimo en las mujeres fumadoras. En comparación con las que nunca han fumado, el riesgo aumenta alrededor de un 50 % en las exfumadoras y las que fuman poco (1-9 cigarrillos al día), y se eleva de forma progresiva con un consumo diario más intenso^{21,87}. Los estudios en animales indican que en el mecanismo responsable podría intervenir una menor eficiencia en la captura del complejo ovocito-cúmulo o una disminución de la frecuencia de batido ciliar tubárico inducido por componentes químicos del humo del tabaco^{88,89}. No existen pruebas que indiquen una relación entre la exposición a otros agentes químicos o físicos y el embarazo ectópico⁹⁰.

La edad precoz en el momento del primer coito y el número de parejas sexuales durante toda la vida se asocian a un riesgo ligeramente mayor de embarazo ectópico, debido presumiblemente a la mayor probabilidad de exposición a infecciones de transmisión sexual^{20,21,91}. Numerosos estudios han revelado una asociación entre la ducha vaginal y el embarazo ectópico⁹²⁻⁹⁷. Resulta comprensible que la mayoría de autores hayan atribuido la observación a un mayor riesgo de infección ascendente, si bien otros

han indicado que sencillamente es más probable que las mujeres con síntomas de infección genital realicen este tipo de práctica⁹⁸; no se ha confirmado una relación causal entre la ducha vaginal y la gestación ectópica.

Volver al principio

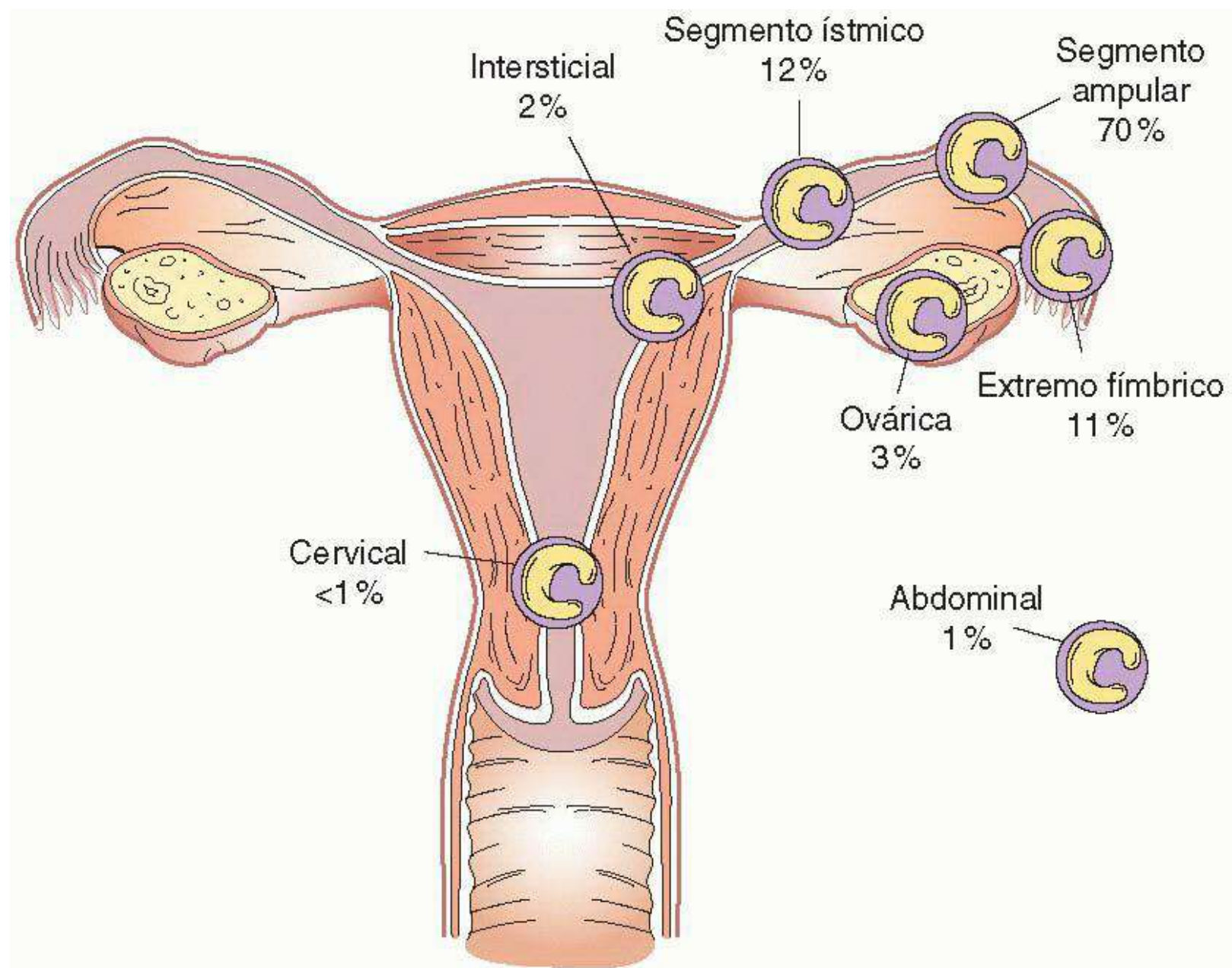
Patogenia de la implantación ectópica

La trompa de Falopio es con diferencia la localización más frecuente de la implantación ectópica, de modo que representa más del 98 % de todos los embarazos ectópicos. ***En general, el 70% de las gestaciones ectópicas se localiza en la ampolla tubárica, el 12 % en el istmo, el 11 % en las fimbrias y el 2 % en el segmento intersticial (cuerno)***^{99,100}. ***Los embarazos ectópicos en otros lugares son relativamente infrecuentes, y se dividen entre ováricos, cervicales y localizaciones abdominales***^{99,100}.

Todo lo que interfiere en los mecanismos de transporte tubárico normal puede predisponer al embarazo ectópico. Es posible, aunque no se ha probado, que factores endocrinos que predisponen a la implantación prematura también puedan contribuir a la patogenia del embarazo ectópico¹⁰¹. En los estudios histopatológicos se han observado cambios postinflamatorios (salpingitis crónica, salpingitis ístmica nudosa) hasta en el 90 % de las trompas de Falopio extirpadas por un embarazo ectópico¹⁰²⁻¹⁰⁴. Otras anomalías han consistido en divertículos y focos de transformación decidua persistente. Cualquiera de estas alteraciones tubáricas subyacentes se mantiene tras los tratamientos conservadores, ya sean médicos o quirúrgicos, y puede predisponer a la recidiva. La propia implantación ectópica puede lesionar aun más la trompa, en función del grado de invasión trofoblástica. En las mujeres con embarazos ectópicos, el endometrio suele mostrar cambios deciduales, pero también pueden tener características histológicas secretoras e incluso proliferativas¹⁰⁵.

La histopatología de las gestaciones ectópicas varía según el lugar de implantación. En alrededor de la mitad de los embarazos ectópicos ampulares, aparece proliferación trofoblástica en todo el interior de la luz tubárica y la muscular se mantiene intacta¹⁰⁶. En el resto, el trofoblasto penetra la pared tubárica y prolifera en el tejido conjuntivo laxo entre la muscular y la serosa¹⁰⁶⁻¹⁰⁸. En la mayoría de los casos, la dilatación segmentaria característica de la ampolla tubárica consta en su mayor parte de sangre coagulada en lugar de trofoblastos. En comparación, las implantaciones ectópicas en el istmo tubárico penetran habitualmente la pared tubárica de una forma relativamente precoz¹⁰⁶, debido probablemente a que el segmento más muscular es menos distensible. No todos los embarazos ectópicos están destinados a romperse. En realidad, muchos se resolverán sin intervención, es de suponer que por regresión espontánea *in situ* o aborto tubárico (expulsión a través de las franjas)¹⁰⁹.

Varios estudios han indicado que la prevalencia de anomalías cromosómicas es mayor en los embarazos ectópicos y que las anomalías genéticas intrínsecas podrían predisponer en cierta forma a la implantación extrauterina. Sin embargo, en estudios más detallados, no se ha logrado corroborar esta observación¹¹⁰. En realidad, la prevalencia de anomalías cromosómicas en las gestaciones ectópicas es prácticamente idéntica a la prevista (aproximadamente, el 5 %) cuando se tienen en cuenta la edad materna y gestacional¹¹⁰⁻¹¹².



Lugares de implantación ectópica¹⁰⁰
Herramientas de imágenes

[Volver al principio](#)

Diagnóstico del embarazo ectópico

El embarazo ectópico se asocia a una tríada clásica de síntomas (retraso de la menstruación, hemorragia vaginal irregular y dolor abdominal bajo) que se observa tanto en presencia como en ausencia de rotura del embarazo ectópico. En una serie de 147 pacientes con embarazo ectópico, el cuadro clínico incluyó dolor abdominal en el 99 %, amenorrea en el 74 % y sangrado vaginal en el 56 %¹¹³. Otros síntomas asociados a embarazo ectópico son el dolor en el hombro (por irritación del diafragma por la sangre de la cavidad peritoneal), mareo y *shock* (por hemorragia intraabdominal grave). Lamentablemente, no hay signos físicos característicos de embarazo ectópico; se observan síntomas similares en las mujeres con interrupción de un embarazo intrauterino^{114,115}. Afortunadamente, los síntomas que acompañan a un embarazo ectópico avanzado o roto apenas se observan hoy día, porque la mayoría de las mujeres acuden con dolor leve o manchado vaginal muchos días antes de la ruptura tubárica y ahora se identifican con rapidez, debido principalmente a que los instrumentos diagnósticos modernos son más sensibles y específicos que en el pasado.

La sospecha clínica, basada en un conocimiento de los factores de riesgo y síntomas iniciales de embarazo ectópico, es la clave para identificar a las mujeres que merecen una evaluación inmediata y detallada. *La fácil disponibilidad de análisis sumamente sensibles y específicos de la subunidad β de la gonadotropina coriónica humana (GCh) han reducido claramente el diagnóstico diferencial del embarazo ectópico, hasta llegar a incluir únicamente los problemas relacionados con la gestación, entre ellos amenaza de aborto y aborto retenido, completo e incompleto.* En la mayoría de las mujeres, la combinación de una o más determinaciones séricas

de β -GCh y ecografía transvaginal puede confirmar el diagnóstico de gestación ectópica en un intervalo de tiempo muy breve, si no de inmediato. Las determinaciones de progesterona sérica y el legrado uterino (cuando puede descartarse con certeza un embarazo intrauterino viable precoz) también pueden ser útiles. La laparoscopia sigue siendo una opción terapéutica legítima, aunque rara vez se requiere exclusivamente con fines diagnósticos.

Se han propuesto numerosos algoritmos diagnósticos para las mujeres en que se sospecha un embarazo ectópico, pero todos se basan en los mismos conceptos básicos. La evaluación ambulatoria se ha mostrado segura y eficaz para establecer el diagnóstico de embarazo intrauterino viable o no viable o embarazo ectópico. Es importante el diagnóstico exacto porque el tratamiento de las tres afecciones es claramente diferente.

Concentraciones séricas de β -GCh

La GCh es secretada por el sincitiotrofoblasto y se torna detectable en el suero materno ya a los 8-10 días tras la ovulación en ciclos de concepción normales. En o cerca del momento de la primera menstruación omitida, las concentraciones séricas entre 50 UI/l y 100 UI/l son habituales. Los análisis modernos de la subunidad β de la GCh son sumamente específicos y sensibles, con unos límites de detección inferiores a 5 UI/l. En consecuencia, prácticamente todas las mujeres con una presunta gestación ectópica que no están realmente embarazadas tendrán una prueba negativa (hormona no detectable). Las pruebas negativas falsas son bastante infrecuentes, aunque se han descrito en mujeres con embarazos ectópicos confirmados¹¹⁶⁻¹¹⁸. Las pruebas positivas falsas son igual de inusuales, y lo más habitual es que sean consecuencia de la presencia de anticuerpos heterófilos endógenos, que se unen a los anticuerpos animales (ratón, conejo, cabra) utilizados en los sistemas comercializados de análisis inmunométrico y remedan así la inmunorreactividad de la GCh¹¹⁹⁻¹²².

Aunque infrecuente, es importante conocer e identificar los anticuerpos heterófilos porque las pruebas positivas falsas persistentes pueden interpretarse de manera errónea como pruebas de un embarazo ectópico o enfermedad trofoblástica gestacional, y dar lugar a una evaluación y tratamientos inadecuados con posibles consecuencias graves¹¹⁹. Un resultado falso positivo suele mantenerse en el mismo nivel con el tiempo, sin aumentar ni disminuir. Cuando el cuadro clínico es dudoso o no es coherente con los resultados de la prueba, puede confirmarse una GCh positiva real por varios procedimientos: 1) obteniendo un resultado semejante con un método de análisis diferente; 2) demostrando la presencia de GCh en la orina, y 3) obteniendo resultados en paralelo con diluciones seriadas de la GCh habitual y el suero de la paciente.

Las concentraciones séricas de β -GCh se elevan de manera predecible y exponencial durante las primeras semanas de un embarazo intrauterino normal. En general, las concentraciones se duplican cada 1,4-2,1 días al principio del embarazo, y alcanzan un valor máximo entre 50 000 y 100 000 UI/l a las 8-10 semanas de gestación¹²³⁻¹²⁵. El ritmo de ascenso se ralentiza de manera gradual conforme aumentan la edad gestacional y las cifras de β -GCh¹²⁵, pero durante el breve intervalo en que es más importante el diagnóstico de embarazo ectópico (2 a 5 semanas después de la ovulación), el modelo es básicamente lineal. Los datos de estudios realizados antes de 1990 indicaban que los niveles de β -GCh deben aumentar al menos un 66 % cada 2 días a concentraciones inferiores a 10 000 UI/l en embarazos intrauterinos iniciales viables, que pocos embarazos normales (3-10 %) presentan en alguna ocasión un patrón anómalo y en la mayoría de ellos sólo de forma transitoria^{123,124,126,127}. Sin embargo, en una análisis más reciente y detallado de datos derivados de la evaluación de 287 mujeres con dolor y hemorragia y una ecografía no diagnóstica, y en las que finalmente se demostró que tenían embarazos intrauterinos viables, el aumento más lento o mínimo observado fue del 24 % al cabo de 1 día, y del 53 % al cabo de 2 días¹²⁸. La mediana de elevación de los niveles de β -GCh fue del 50 % al cabo de 1 día, de 124 % a los 2 días y de 400 % al cabo de 4 días. ***Estos datos indican que el aumento normal mínimo de las concentraciones de β -GCh en las mujeres con embarazo intrauterino viable (50 % durante 2 días) es «más lento» de lo documentado anteriormente, y que los criterios utilizados para diagnosticar y tratar embarazos anómalos debe ser, por tanto, más conservador de lo que se recomendaba anteriormente***¹²⁸.

En comparación con el patrón observado en embarazos intrauterinos viables, las concentraciones de β -GCh aumentan a un ritmo más lento en la mayoría, aunque no en todos, los embarazos intrauterinos no viables y ectópicos^{123,129}. En un análisis de datos procedentes de la evaluación de 200 mujeres que acudieron a un servicio de urgencias y en las que finalmente se demostró la presencia de embarazo ectópico, la mediana del aumento de los niveles de β -GCh fue del 25 % durante 2 días, con un 60 % de las pacientes que mostró un aumento de las concentraciones de β -GCh más allá de ese intervalo y un 40 % que mostró un descenso¹²⁹. Entre las que presentaron niveles crecientes, el aumento medio (75 % durante 2 días) fue menor que el promedio en las mujeres con embarazos intrauterinos viables, y entre aquellas con concentraciones decrecientes, la disminución (27 % durante 2 días) fue menor que el promedio para las mujeres con abortos espontáneos completos. Sin embargo, en el 21 % de las mujeres con embarazos ectópicos, el aumento de los niveles de β -GCh fue mayor o igual que el mínimo aumento definido para las mujeres con embarazos intrauterinos viables, y en el 8 % de las mujeres con niveles decrecientes, el descenso fue similar al de las mujeres con abortos espontáneos

completos¹²⁹. Cuando los niveles no aumentan normalmente, o descienden, el embarazo es casi sin dudar inviable, pero puede ser ectópico o intrauterino. Las concentraciones séricas de GCh suelen descender con mayor rapidez en los abortos espontáneos que en las gestaciones ectópicas, pero el ritmo de descenso varía según la concentración inicial de β -GCh, y es menor cuando los niveles son menores¹³⁰; en general, un descenso del 21 % a los dos días o del 60 % a los 7 días sugiere la retención de productos de la concepción o un embarazo ectópico. **Las concentraciones de β -GCh que aumentan normalmente (> 50 % durante 2 días) o que disminuyen con rapidez (> 20 % durante 2 días) suelen tranquilizar, aunque no descartan la posibilidad de un emba**^{129,131,132}
razo ectópico.

Cuando el riesgo de gestación múltiple es relativamente alto, como sucede en los embarazos logrados mediante estimulación ovárica o FIV, las determinaciones seriadas de β -GCh sérica son más difíciles de interpretar porque es posible que no puedan aplicarse los valores de referencia habituales definidos para los embarazos únicos espontáneos¹³³. En la mayoría de los embarazos múltiples, las concentraciones de β -GCh son superiores a las gestaciones únicas de la misma edad, lo que refleja las contribuciones combinadas de todas las gestaciones, aunque siguen elevándose a un ritmo normal¹³⁴. Sin embargo, las reducciones espontáneas del número de fetos son frecuentes en las gestaciones múltiples¹³⁵ y los embarazos heterotópicos no son del todo infrecuentes en las mujeres estimuladas^{77,84}. Una o más gestaciones intrauterinas que progresan con normalidad pueden producir unas concentraciones normales o aumentadas de GCh, pero es probable que no suceda así con una gestación intrauterina defectuosa o ectópica coexistente. El nivel de β -GCh en cualquier momento reflejará la suma de contribuciones de todas las gestaciones, normales y anómalas, intrauterinas y ectópicas. La producción normal de GCh de una gestación intrauterina viable puede ocultar con facilidad la contribución anormalmente pequeña de otra que no lo es. Por otro lado, es posible que el nivel descendente de producción de GCh a partir de una gestación intrauterina desafortunada o ectópica puede proporcionar un aumento más lento del esperado de las concentraciones séricas incluso aunque un embarazo intrauterino coexistente viable progrese con normalidad.

También es importante señalar que la variación entre análisis en cuanto a las determinaciones de β -GCh oscila entre el 10 % y el 15 % en la mayoría de los laboratorios. En consecuencia, para una interpretación más fiable, deben realizarse concentraciones seriadas en el mismo laboratorio siempre que sea posible. Atentos a todos los posibles escenarios, las concentraciones séricas de β -GCh deben interpretarse con gran precaución. **En resumen, las concentraciones séricas emparejadas de GCh aisladas no pueden distinguir de un modo fiable las gestaciones ectópicas de embarazos intrauterinos anómalos o incluso normales. Por ello, la evaluación diagnóstica de las mujeres con un presunto embarazo ectópico también debe incluir una ecografía transvaginal.**

Ecografía transvaginal

Numerosos estudios han contribuido a definir las características ecográficas del inicio de los embarazos normales y anómalos¹³⁶⁻¹⁴⁵. Un saco gestacional es la primera referencia ecográfica en caso de un embarazo intrauterino inicial. El saco consta de un centro ecolúcido con un anillo ecógeno grueso, formado por la reacción de transformación decidual circundante. Los transductores modernos de alta frecuencia (mayor de 5 MHz) pueden detectar un saco gestacional antes que las sondas de frecuencia inferior más antiguas^{146,147}. **Actualmente, en embarazos de 5,5 semanas o más, la ecografía transvaginal debe identificar un embarazo intrauterino viable casi con un 100% de seguridad¹⁴⁸⁻¹⁵⁰. La ausencia de un saco gestacional intrauterino 38 días o más después del inicio de la menstruación o 24 días después de la concepción es un presunto indicio sólido de un embarazo no viable (ectópico o intrauterino)¹⁵¹. Este criterio resulta útil cuando los antecedentes menstruales están bien documentados o la concepción sucede bajo una observación estrecha, pero tiene escaso valor práctico cuando se aplica en general, debido probablemente a que la hemorragia irregular confunde con bastante frecuencia los esfuerzos por definir la edad gestacional¹⁵².**

Cuando la ecografía no muestra un embarazo intrauterino evidente, una exploración concienzuda de las regiones anexiales y el fondo de saco puede aportar información adicional útil. **La observación de un saco gestacional con un saco vitelino, embrión o actividad cardíaca fuera del útero confirma el diagnóstico de embarazo ectópico y justifica el tratamiento inmediato.** Pueden identificarse signos de gestación extrauterina hasta en el 80-90 % de los embarazos ectópicos^{145,149,153-155}. Una masa anexial compleja (no un quiste simple) o la presencia de líquido en el fondo de saco aumenta la probabilidad de embarazo ectópico, pero no establece por sí misma el diagnóstico ni justifica el tratamiento inmediato^{156,157}. Cualquier otro resultado sencillamente no es concluyente. Algunos autores han señalado que las determinaciones del espesor endometrial tienen valor predictivo porque el endometrio es más delgado en las mujeres con gestación ectópica que en las que presentan embarazos intrauterinos viables o no viables¹⁵⁸. Sin embargo, otros han observado amplias variaciones del espesor endometrial entre las mujeres con sospecha de embarazo ectópico o diferencias demasiado pequeñas para tener utilidad clínica^{152,159}. En un estudio con 576 mujeres que acudieron a un servicio de urgencias con dolor, hemorragia o ambas cosas, el espesor endometrial medio fue de 9,56 mm \pm 4,87 mm en las mujeres con embarazo ectópico, 12,12 mm \pm 6 mm en las que presentaban gestaciones intrauterinas y 10,19 mm \pm 6,10 mm en las mujeres con abortos espontáneos¹⁶⁰. Aunque la magnitud de la superposición entre los grupos hace que el espesor endometrial no sea una buena prueba diagnóstica, un espesor de más de 21 mm sin

signos de un saco gestacional intrauterino descarta el embarazo ectópico con una especificidad del 96 %¹⁶⁰.

En muchos casos, la ecografía transvaginal aislada puede establecer el diagnóstico en mujeres con presunto embarazo ectópico al demostrar la presencia de un saco gestacional intrauterino o extrauterino. En el servicio de urgencias u otro entorno de afecciones agudas, la ecografía es diagnóstica en el 70-90 % de las mujeres con presunto embarazo ectópico^{15,143,144,148,150,161,162}. **Cuando no se observa saco gestacional intrauterino ni extrauterino, lo que define un «embarazo de localización desconocida», las posibilidades son una gestación intrauterina en la que el saco gestacional no se ha desarrollado todavía, está colapsado o completamente abortado, y un embarazo ectópico que es demasiado pequeño para detectarse o que ha sufrido aborto.** En algunos casos, las anomalías uterinas, los miomas o una hidrosalpinx pueden ocultar un embarazo intrauterino o extrauterino; la obesidad también puede impedir una interpretación fiable. **En general, al menos el 25 % de las mujeres con un embarazo ectópico acuden primero con un embarazo de localización desconocida^{15,144,162}, y en el 7-20 % de las mujeres con ese diagnóstico inicial, se demuestra finalmente que tienen un embarazo ectópico¹⁴⁴.**

Cuando es accesible, la ecografía con Doppler pulsado y en color puede mejorar la precisión diagnóstica. En ocasiones, un pequeño saco gestacional intrauterino resulta difícil de distinguir del «seudosaco» (sangre en la cavidad uterina) observado en alrededor del 10 % de las mujeres con embarazo ectópico¹⁶³. Los cambios vasculares locales que se asocian a un saco gestacional auténtico pueden ayudar a diferenciarlos^{164,165}. Los pulsos vasculares y la velocidad del flujo arterial aumentan en un embarazo intrauterino inicial. El grado de flujo arterial peritrofoblástico está relacionado con el tamaño del saco gestacional y las concentraciones séricas de β -GCh. El flujo sanguíneo en las arterias de la trompa de falopio que contiene un embarazo ectópico es un 20-40 % mayor que en la trompa contralateral^{165,166}. Igualmente, las masas anexiales pueden distinguirse por las características del flujo sanguíneo circundante. Por ejemplo, el índice resistivo de embarazos ectópicos también es mayor para los quistes del cuerpo lúteo¹⁶⁷. No obstante, este método presenta numerosos escollos diagnósticos y precisa una experiencia técnica considerable y el uso de ecografía transvaginal habitual, y las concentraciones séricas de β -GCh suelen ser suficientes¹⁶⁸.

Cuando la ecografía no es concluyente, las concentraciones séricas de β -GCh pueden actuar como marcador sustituto de la edad gestacional, y ayudar a determinar si un saco gestacional intrauterino debe o no estar presente. El concepto de «zona discriminatoria», la mínima concentración sérica de β -GCh por encima de la cual siempre debe detectarse un saco gestacional en un embarazo intrauterino viable, revolucionó el enfoque diagnóstico en las mujeres con un presunto embarazo ectópico. Cuando se introdujo por primera vez el concepto, en 1981, la ecografía transabdominal era el método de referencia y la zona discriminatoria era de 6 000-6 500 UI/l¹⁶⁹. **Con la aparición de los transductores endovaginales de mayor frecuencia, la zona discriminatoria disminuyó progresivamente, y actualmente oscila entre 1500 y 3 000 UI/l^{27,157,170-172}.** En un estudio, se obtuvieron imágenes de 185 de 188 embarazos intrauterinos (98 %) entre mujeres con una concentración de β -GCh mayor de 1 500 UI/l¹⁵. **En cualquier centro concreto la zona o valor discriminatorio dependerá de la experiencia del explorador y del tipo de equipo que se utilice^{157,170,171}. Usando un valor umbral superior, más conservador (p. ej., 2 000 UI/l o 2 500 UI/l) puede reducirse al mínimo el riesgo de error diagnóstico, pero también puede retrasar el diagnóstico de una gestación ectópica.** El valor umbral de 2 000 UI/l se sugiere en el algoritmo que aparece en este capítulo. La identificación de un saco gestacional intrauterino descarta el diagnóstico de embarazo ectópico, salvo en circunstancias en las que debe considerarse un embarazo heterotópico o una gestación en un cuerno uterino rudimentario.

Cuando la concentración de β -GCh es claramente superior al valor discriminador, debe centrarse la atención en establecer la localización de la gestación, considerada ahora no viable por no haberse observado un saco gestacional intrauterino^{27,143,173}. **La ausencia de un saco gestacional intrauterino es una prueba importante, aunque no concluyente, de un embarazo ectópico¹⁵.** Hay que considerar otras posibilidades antes de iniciar el tratamiento. En los abortos incompletos, un saco gestacional intrauterino puede estar ausente o ser difícil de reconocer. En los abortos completos muy recientes, es posible que las cifras séricas de β -GCh desciendan con rapidez, pero sin dejar de estar elevadas. Incluso no puede descartarse totalmente un embarazo intrauterino viable cuando existen buenos motivos para sospechar una gestación múltiple. **En consecuencia, incluso cuando la concentración de β -GCh está por encima del valor discriminador, una medición repetida de β -GCh en 1-2 días merece consideración en las mujeres con bajo riesgo de embarazo ectópico con alguno o ningún síntoma, para identificar las que podrían, de otro modo, recibir un tratamiento innecesario, o un tratamiento peor, nocivo.** Un nivel de β -GCh que desciende rápidamente indica un embarazo no viable en resolución, y puede seguirse hasta que sea indetectable. Una concentración de β -GCh normalmente creciente indica la necesidad de repetir la ecografía para descartar la posibilidad de un embarazo intrauterino viable no detectado anteriormente y que, de otro modo, podría exponerse al metotrexato, dando lugar a una finalización inadvertida o una embriopatía grave (restricción del crecimiento intrauterino, microcefalia, y anomalías faciales, craneales y esqueléticas)¹⁷⁴⁻¹⁷⁹.

En pacientes con valores iniciales de β -GCh por debajo de la zona discriminatoria, la ausencia de un saco gestacional intrauterino no es

concluyente; los signos clínicos (inestabilidad hemodinámica), los síntomas (dolor) y otros datos ecográficos (saco gestacional extrauterino, masa anexial compleja, líquido en el fondo de saco) deben guiar el tratamiento médico¹⁸⁰. En algunas mujeres, las circunstancias clínicas exigirán un diagnóstico quirúrgico inmediato y definitivo. Las mujeres con pocos o ningún síntoma necesita un control estrecho y evaluaciones seriadas hasta que pueda descartarse la posibilidad de una gestación ectópica^{148,157,181,182}. las mediciones repetidas de β -GCh sérica a intervalos de 2 días ayuda a distinguir embarazos no viables de gestaciones intrauterinas iniciales viables que no tienen el tamaño suficiente para detectarse.

En las mujeres con niveles de β -GCh normalmente crecientes por debajo del valor discriminador, debe realizarse una ecografía o repetirse cuando los niveles aumentan por encima del valor discriminador. Al cabo de 2-7 días, puede preverse que la ecografía demuestre la localización del embarazo en la gran mayoría de los casos¹⁴⁴. En ocasiones, una nueva anomalía anexial (masa compleja) o síntomas clínicos que aumentan pueden requerir un diagnóstico quirúrgico definitivo cuando no puede descartarse de un modo fiable un embarazo intrauterino viable^{157,181,182}. ***En las mujeres con concentraciones rápidamente decrecientes de β -GCh, sólo está justificada la observación continua, porque la probabilidad de embarazo ectópico es baja***¹⁸³. Sin embargo, deben obtenerse mediciones seriadas hasta que no puedan detectarse niveles, lo que puede llegar a suponer hasta 6 semanas¹². Las mujeres en las que no se ha documentado un embarazo intrauterino siguen teniendo riesgo de rotura de un embarazo ectópico hasta que ya no pueda detectarse β -GCh¹⁴⁸. ***Las cifras que disminuyen con lentitud o se elevan anormalmente indican un embarazo no viable que aún puede ser ectópico o intrauterino, aunque descartan prácticamente la posibilidad de un embarazo intrauterino viable. Esto también es válido cuando las cifras de β -GCh se elevan con normalidad hasta un valor claramente por encima del discriminatorio y la ecografía de nuevo no resulta concluyente (ausencia de saco gestacional intrauterino o extrauterino). En cualquier caso, podría ofrecerse un tratamiento médico con seguridad, aunque el supuesto diagnóstico de embarazo ectópico será impreciso y el tratamiento inadecuado hasta en el 40 % de las mujeres***¹⁸⁴. Por lo tanto, muchos prefieren realizar un legrado para distinguir las dos posibilidades restantes (comentadas posteriormente).

Un enfoque conservador de los embarazos de localización desconocida evita la intervención inadecuada en un embarazo intrauterino viable. Aunque tiene el riesgo de un ligero retraso en el diagnóstico del embarazo ectópico y una pequeña posibilidad de rotura, los datos de varios estudios indican que un método diagnóstico conservador casi nunca compromete la asistencia de las mujeres con embarazos de localización desconocida^{150,162,181,185-189}. En consecuencia, hay que hacer todos los esfuerzos razonables para establecer un diagnóstico definitivo.

Concentraciones séricas de progesterona

Las concentraciones séricas de progesterona generalmente son inferiores en las gestaciones ectópicas que en las intrauterinas viables¹⁹⁰⁻¹⁹³. La explicación más lógica es que los embarazos ectópicos casi siempre se acompañan de niveles anormalmente bajos de producción de GCh. La GCh secretada por las gestaciones ectópicas es química y biológicamente indistinguible de la que existe en los embarazos intrauterinos^{194,195}, pero las tasas de producción son inferiores, debido principalmente a que el trofoblasto ectópico prolifera con más lentitud y tiene menos actividad biológica^{196,197}. La producción de progesterona por el cuerpo lúteo al comienzo del embarazo se encuentra regulada principalmente por el ritmo de variación de las concentraciones de GCh¹⁹⁵. En circunstancias normales, el aumento exponencial de las cifras de GCh garantiza que los receptores de LH/GCh estén ocupados en el grado correspondiente a la estimulación máxima conforme madura el cuerpo lúteo y aumenta el número de receptores disponibles. Por el contrario, pocos embarazos ectópicos presentan unas tasas normales de producción de GCh durante mucho tiempo. En consecuencia, la secreción de progesterona puede aumentar con normalidad al principio, pero se ralentiza inevitablemente, lo que origina unas concentraciones séricas inferiores^{198,199}. No existen pruebas que respalden la hipótesis alternativa de que la función lútea escasa en el embarazo ectópico sea consecuencia de una producción reducida o ausente de otros factores fetoplacentarios tróficos distintos de la GCh¹⁹⁵.

Las cifras séricas de progesterona asociadas a embarazos intrauterinos normales y anómalos iniciales y a gestaciones ectópicas varían notablemente y se superponen en gran medida. En consecuencia, aunque una concentración notablemente baja de progesterona sérica no es probable que se asocie a una gestación intrauterina viable, no puede distinguir un embarazo ectópico de un fracaso de una gestación intrauterina^{9,14,200-204}. La probabilidad de un embarazo intrauterino viable aumenta con la concentración sérica de progesterona. Las cifras mayores de 20 ng/ml prácticamente siempre indican un embarazo intrauterino normal. Por otro lado, las inferiores a 5 ng/ml casi siempre indican una gestación no viable que puede ser ectópica o intrauterina^{9,14}. Lamentablemente, el 50 % de los embarazos ectópicos, en torno al 20 % de los abortos espontáneos y alrededor del 70 % de los embarazos intrauterinos viables se asocian a cifras séricas de progesterona de *entre* 5 ng/ml y 20 ng/ml^{205,206}. Además, dado que puede haber excepciones a la norma, y de hecho existen, ningún valor umbral es totalmente fiable en una mujer concreta. Únicamente el 0,3 % de las mujeres con embarazos intrauterinos viables presenta una concentración sérica de progesterona inferior a 5 ng/ml, en tanto que alrededor del 3 % con

gestaciones ectópicas tiene cifras por encima de 20 ng/ml^{201,206}. La utilidad de las determinaciones de progesterona sérica en la evaluación de mujeres con un presunto embarazo ectópico se encuentra más limitada cuando la concepción es el resultado de tratamientos con estimulación ovárica. Resulta lógico suponer la aparición de unas concentraciones de progesterona más altas de lo habitual porque el tratamiento produce a menudo más de un único cuerpo lúteo.²⁰⁷

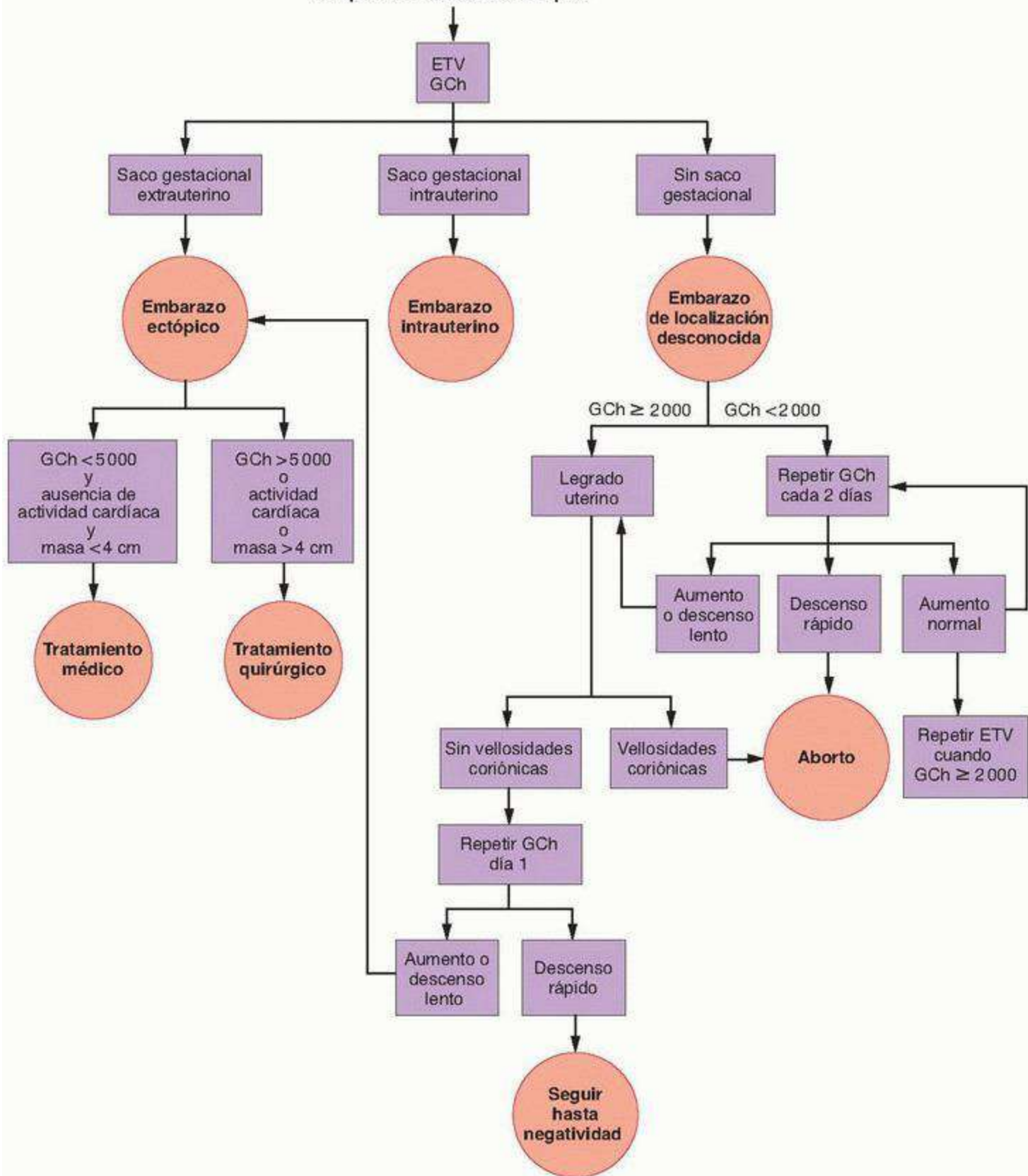
Algunos autores han señalado que las cifras de progesterona menores de 5 ng/ml identifican a las mujeres en las que puede practicarse un legrado uterino con seguridad en busca de vellosidades coriónicas, para distinguir con exactitud embarazos ectópicos de abortos espontáneos^{9,208}. Mediante este enfoque, la probabilidad de una intervención inadecuada en un embarazo intrauterino viable es en realidad muy baja, si bien incluso este pequeño riesgo puede ser inaceptablemente alto. **En resumen, las determinaciones de la progesterona sérica generalmente añade muy poco a la evaluación diagnóstica de las mujeres con un presunto embarazo ectópico.**

Legrado uterino

Cuando la ecografía no es concluyente y las cifras de β -GCh se encuentran por encima de la zona discriminadora, o por debajo del valor umbral y aumentan de un modo anómalo, se mantienen o disminuyen, la posibilidad de un embarazo intrauterino viable se descarta de manera eficaz; la única excepción es una gestación múltiple inicial o un error al realizar o interpretar la ecografía. **El legrado uterino puede ayudar a distinguir embarazos ectópicos de embarazos intrauterinos no viables, aunque sigue debiéndose aplicar de un modo selectivo.** El legrado es claramente inadecuado cuando existe alguna posibilidad de interrumpir una gestación intrauterina viable, y es innecesario en las mujeres en las que los niveles de β -GCh descienden rápidamente. **La recuperación de vellosidades coriónicas descarta un embarazo ectópico, pero no uno heterotópico.** La ausencia de vellosidades hace que el diagnóstico de gestación ectópica sea sumamente probable, aunque también es posible un aborto completo muy reciente o la incapacidad técnica para obtener o identificar vellosidades; las vellosidades coriónicas no se detectan mediante histopatología en el 20 % de las interrupciones programadas del embarazo²⁰⁹. **Cuando no se realiza el legrado y se supone que existe un embarazo ectópico, se establecerá un diagnóstico erróneo que conlleva un tratamiento inadecuado en prácticamente el 40 % de las mujeres¹⁸⁴. Por lo tanto, se recomienda el legrado uterino en las mujeres con embarazos no viables de localización desconocida, para distinguir una gestación ectópica, que requiere tratamiento, de una gestación intrauterina no viable, que no lo requiere.**

Cuando existe, la inspección macroscópica del material de legrado en solución salina mostrará vellosidades coriónicas evidentes en cerca de la mitad de las ocasiones. El examen de cortes congelados e histológicos pondrá de manifiesto vellosidades en el 80-90 % de las muestras obtenidas de mujeres con aborto espontáneo y, cuando está disponible, se recomienda para ayudar a evitar demoras en la realización de un diagnóstico definitivo. Por otro lado, puede obtenerse una determinación postoperatoria de β -GCh sérica. Una disminución del 20 % o más del nivel de β -GCh en 12-24 h sugiere firmemente que la paciente tiene una gestación intrauterina no viable que se eliminó^{209,210}. Por el contrario, un ritmo de descenso más lento, o un aumento, sugiere sólidamente una gestación ectópica¹². Las mujeres con niveles decrecientes pueden controlarse con concentraciones seriadas de β -GCh hasta que ya no se detecte o hasta que el informe anatomopatológico confirme la presencia de vellosidades coriónicas. En una serie de 111 mujeres con gestaciones no viables de localización desconocida a las que se practicó un legrado, se detectaron vellosidades coriónicas en el 37 % en general y en el 51 % de aquellas cuyo nivel inicial de β -GCh fue superior a 1 500 UI/l¹⁸⁴.

Sospecha de embarazo ectópico



Herramientas de imágenes

El legrado uterino es costoso, precisa un quirófano y anestesia en algunos centros y entraña un riesgo escaso de complicaciones. En comparación, la aspiración uterina con un catéter es sencilla de realizar en el contexto ambulatorio y mínimamente invasiva. En general, los resultados obtenidos con la aspiración con catéter y el legrado se relacionan extremadamente bien cuando se practican en caso de sospecha de enfermedad endometrial (hiperplasia o carcinoma).

Lamentablemente, la biopsia con catéter no constituye un sustituto eficaz del legrado en la evaluación de las mujeres con un presunto embarazo ectópico. La sensibilidad de la biopsia con dispositivos flexibles y desechables (sistema Pipelle) para

detectar vellosidades coriónicas es inaceptablemente baja, oscilando entre el 30 % y el 60 %^{211,212}. Cuando el tratamiento se basa en los resultados obtenidos con una biopsia con catéter, es posible que hasta una de cada tres mujeres con un aborto reciba un tratamiento médico o quirúrgico innecesario e inadecuado. En comparación, la mayor sensibilidad del legrado y la histología de cortes congelados (80-90 %) conlleva un diagnóstico erróneo de embarazo ectópico en no más de dos de cada diez mujeres con un aborto espontáneo²¹²⁻²¹⁴. Aunque infrecuente, resulta útil recordar que, en ocasiones, se encuentran vellosidades coriónicas en el material de legrado de mujeres con una gestación ectópica²¹⁵.

Hay quien aconseja el tratamiento médico empírico en todas las mujeres con embarazos no viables de localización desconocida, contemplando el tratamiento como más práctico y menos invasivo que el legrado^{187,216}. ***En un análisis de decisiones, se observó que ningún método era superior, pero también que el tratamiento empírico proporciona menos ahorro, no reduce las complicaciones y no deja claro el pronóstico para la fecundidad futura y el riesgo de repetición de embarazo ectópico***²¹⁷. Nos inclinamos por el legrado antes que por el tratamiento empírico, al preferir evitar el tratamiento innecesario y las dudas que surgen de un presunto diagnóstico de embarazo ectópico.

Volver al principio

Cribado del embarazo ectópico

La ecografía transvaginal y las determinaciones de β -GCh sérica han mostrado utilidad diagnóstica en la evaluación de mujeres sintomáticas con presunta gestación ectópica. No resulta sorprendente que algunos autores hayan aconsejado la aplicación de los mismos instrumentos diagnósticos como cribado de las mujeres asintomáticas con un riesgo elevado de embarazo ectópico. En la práctica, podría indicarse a las mujeres en riesgo que se pusieran en contacto con el médico nada más sospechar un embarazo y, en caso de confirmarse, que fueran objeto de una vigilancia cuidadosa con determinaciones seriadas de β -GCh y ecografía oportuna. La alternativa consiste en evaluar únicamente a aquellas en las que aparecen síntomas clínicos de dolor o hemorragia vaginal. La justificación del cribado de las mujeres en riesgo se basa en que el diagnóstico precoz del embarazo ectópico permite una intervención precoz y un tratamiento no invasor que puede ayudar a reducir al mínimo la lesión tubárica y disminuir los costes^{218,219}. Sin embargo, el cribado generalizado de mujeres sin síntomas resulta costoso y aumenta la probabilidad de diagnósticos falsos positivos de gestación ectópica que quizá conlleven un tratamiento médico o quirúrgico innecesario e inadecuado^{219,220}.

Desde una perspectiva tanto clínica como económica, la rentabilidad del cribado depende de la prevalencia o el riesgo de embarazo ectópico en la población seleccionada para el mismo. Cuando el riesgo es bajo, se prevendrán muy pocas roturas de embarazos ectópicos, y los costes del cribado superarán con diferencia los efectos beneficiosos y el ahorro derivados del diagnóstico precoz y del tratamiento médico en lugar de quirúrgico. Si se practica un legrado uterino en todos los embarazos no viables identificados mediante el cribado, los costes son aun mayores porque la inmensa mayoría serán abortos espontáneos que podrían tratarse, por lo demás, de manera expectante²²⁰⁻²²³. Cuando el riesgo es alto, los efectos beneficiosos y el ahorro obtenidos mediante la prevención de las roturas de embarazos ectópicos son proporcionalmente mayores y justifican mejor los costes que supone el cribado.

Los resultados de un análisis de decisión detallado indican que el cribado se encuentra justificado probablemente cuando el riesgo de gestación ectópica es de alrededor de un 8 % o superior. Con ese nivel de riesgo, cabría esperar que el cribado evitara 1-2 roturas de embarazos ectópicos y que proporcionara menos de un diagnóstico falso positivo por cada 100 mujeres sometidas a cribado²²⁰. ***Si se acepta una tasa de embarazos ectópicos de fondo del 2 % y se tiene en cuenta la mayor incidencia asociada a determinados factores de riesgo, el cribado parece justificado en las mujeres con cirugía tubárica previa o embarazo ectópico, y en aquellas con enfermedades tubáricas diagnosticadas o que conciben con un DIU in situ tras un procedimiento de esterilización.*** El cribado es más difícil de justificar en las mujeres cuyo único factor de riesgo consiste en antecedentes de esterilidad o infección pélvica.

Volver al principio

Tratamiento expectante del embarazo ectópico

Si no se trata, un embarazo ectópico puede desembocar en un aborto tubárico, una regresión espontánea o una rotura tubárica. Lamentablemente, la evolución no puede preverse de un modo fiable. Debido a que el riesgo de rotura tubárica y el índice de morbilidad potencial asociado son importantes, casi todas las mujeres con un diagnóstico de embarazo ectópico reciben tratamiento médico o quirúrgico. Sin embargo, en determinadas mujeres, el tratamiento expectante de un presunto embarazo ectópico es una opción con una probabilidad de éxito razonablemente elevada^{224,225}.

El tratamiento expectante no es equivalente a la simple observación aislada. En su lugar, comprende una vigilancia cuidadosa de los síntomas clínicos, las concentraciones séricas de β -GCh y la ecografía transvaginal. En esencia, el tratamiento expectante es idéntico al tratamiento recomendado para las mujeres con un presunto embarazo ectópico en quienes la ecografía no resulta concluyente y las cifras de β -GCh se encuentran por debajo de la zona discriminatoria.

Si no existen cambios significativos de la situación clínica, es posible observar a las mujeres con embarazos ectópicos diagnosticados o presuntos siempre que las concentraciones de β -GCh disminuyan a un ritmo constante. En general, alrededor del 25 % de los embarazos ectópicos se asocia a unas cifras de β -GCh en descenso, y prácticamente el 70 % de ellos (cerca del 18 % de todos los embarazos ectópicos) se resolverá de manera espontánea sin tratamiento médico ni quirúrgico^{189,225,226}. La probabilidad de éxito con el tratamiento expectante es elevada cuando no existe saco gestacional extrauterino demostrable y las concentraciones de β -GCh son relativamente bajas^{225,226}. Cuando la cifra basal de β -GCh es menor de 1 000 UI/l y está en descenso, alrededor del 90 % de las gestaciones ectópicas desaparecerá sin tratamiento²²⁷. El tratamiento expectante tiene éxito en el 60 % de las mujeres con valores decrecientes de β -GCh por debajo de 2 000 UI/l, pero fracasa en más del 90 % con unas cifras basales más altas²²⁶.

El único estudio clínico aleatorizado que incluye el tratamiento expectante de las mujeres con embarazo ectópico diagnosticado o presunto incorporó 60 mujeres que recibieron metotrexato por vía oral (2,5 mg al día durante 5 días) o placebo²²⁸. Las concentraciones medias de β -GCh en los 2 grupos no fueron diferentes; en el grupo tratado con placebo, la β -GCh media fue de 211 UI/l (intervalo de 30-1 343 UI/l). En ambos grupos, el 77 % de las pacientes se trató con éxito sin cirugía, durante un período de 4 semanas. Dada la ausencia de datos de que el tratamiento con metotrexato oral es eficaz, quizá no sorprenda que los resultados fueron similares en ambos grupos. Aunque estos datos demuestran que el tratamiento expectante a menudo puede ser eficaz, los índices de éxito logrados con el tratamiento médico y quirúrgico son mayores.

Teniendo en cuenta los riesgos potencialmente graves de rotura tubárica y hemorragia, y la seguridad y eficacia establecidas tanto del tratamiento médico como del quirúrgico del embarazo ectópico, parece prudente que deba reservarse el tratamiento expectante sólo para pacientes asintomáticas con niveles de β -GCh muy bajos y decrecientes. No se ha establecido el límite superior aceptable de β -GCh, aunque se ha sugerido un valor umbral de 200 UI/l¹⁹. Es importante recordar que la rotura tubárica se ha observado incluso en mujeres con concentraciones bajas y decrecientes de β -GCh²²⁹. Si se elige el tratamiento expectante, es esencial un seguimiento estrecho, y deben controlarse los niveles de β -GCh hasta que sean indetectables. Toda estabilización o aumento de la concentración de β -GCh debe conducir al tratamiento médico o quirúrgico.

Algunos datos indican que los resultados a largo plazo (embarazos intrauterinos y ectópicos posteriores) tras un tratamiento expectante satisfactorio son equiparables a los obtenidos con el tratamiento médico y quirúrgico²³⁰.

Volver al principio

Tratamiento médico del embarazo ectópico

El metotrexato, el cloruro potásico, la glucosa hiperosmolar, la actinomicina D y las prostaglandinas se han utilizado con éxito como tratamientos médicos del embarazo ectópico²³¹⁻²³⁶. Se han descrito inyecciones locales directas en el saco gestacional ectópico bajo control ecográfico o laparoscópico, pero actualmente se reservan en gran medida para el tratamiento de los embarazos ectópicos en localizaciones (abdominal, cervical, intersticial) o situaciones (embarazo heterotópico) inusuales, como se expone más adelante. El tratamiento sistémico con metotrexato es más sencillo y menos invasor. ***El metotrexato se ha estudiado extensamente, y actualmente está bien establecido como una alternativa terapéutica médica eficaz de primera línea al tratamiento quirúrgico del embarazo ectópico***^{7,12,237}. El tratamiento médico evita la morbilidad intrínseca de la anestesia y la cirugía y reduce los costes²³⁸. Las tasas de éxito y el rendimiento reproductor futuro son equiparables a los observados con el tratamiento quirúrgico^{9,238,239}.

El metotrexato es un antagonista del ácido fólico que inactiva la enzima dihidrofolato reductasa, por lo que agota los depósitos disponibles de tetrahidrofolato, un cofactor esencial en la síntesis de ADN y ARN durante la multiplicación celular. Los tejidos de proliferación rápida como los trofoblastos son especialmente vulnerables a sus acciones. Teniendo en cuenta que se ha empleado el metotrexato con éxito durante mucho tiempo en el tratamiento de la enfermedad trofoblástica gestacional, este fármaco fue una elección lógica para el tratamiento de la gestación ectópica. Incluso en las mujeres con embarazos intrauterinos precoces no deseados, el tratamiento con metotrexato disminuye el ritmo de elevación de las concentraciones séricas de β -GCh; como resultado directo, también descienden las de progesterona y 17-hidroxiprogesterona²⁴⁰. El metotrexato se elimina rápidamente, a través de los riñones; el 90 % de una dosis en bolo intravenoso se excreta sin alterarse en 24 h²⁴¹.

Indicadores pronósticos

En numerosos estudios se han intentado definir características ecográficas y bioquímicas que pudieran predecir de manera fiable el éxito o fracaso del tratamiento médico del embarazo ectópico²⁴²⁻²⁴⁷. El tamaño de todo saco gestacional extrauterino demostrable, la presencia o ausencia de actividad cardíaca embrionaria o líquido en el fondo de saco rectouterino, y las concentraciones séricas basales de β -GCh y progesterona se han analizado como posibles indicadores pronóstico.

Características ecográficas

Una masa gestacional ectópica mayor de 3 cm a 4 cm se considera de forma generalizada una contraindicación relativa del tratamiento médico con metotrexato^{19,248-251}. Existen pocos datos que justifiquen tal recomendación, debido principalmente a que en prácticamente todos los estudios se ha limitado el tratamiento a las mujeres con gestaciones ectópicas que miden menos de 3,5 cm a 4 cm. En un estudio de 44 mujeres tratadas con inyecciones intratubáricas de metotrexato, los embarazos ectópicos que medían 2 cm o menos desaparecieron más a menudo (76 %) que las masas de mayor tamaño (52 %)²⁵². Sin embargo, en estudios más extensos sobre el tratamiento sistémico con metotrexato no se ha observado relación entre el tamaño y el éxito del tratamiento^{155, 147, 153}, debido posiblemente a que el embarazo ectópico no siempre puede distinguirse del coágulo sanguíneo circundante o a que el tamaño no predice la viabilidad con exactitud. **En realidad, la diferenciación tiene una importancia limitada, ya que relativamente pocos embarazos ectópicos estudiados con ecografía tuvieron un tamaño superior a 4 cm**^{247,252,254}.

La presencia de actividad cardíaca embrionaria y líquido peritoneal libre se consideran contraindicaciones relativas del tratamiento médico^{19,243,249-252,254}. El tratamiento puede tener éxito, pero fracasa con una frecuencia significativamente mayor cuando existe actividad cardíaca (OR = 9,09; IC = 3,8-22)^{253,255}. El líquido peritoneal libre, supuestamente sangre, se ha considerado una prueba indicativa de rotura tubárica y hemorragia intraabdominal. En estudios anteriores, el 70-80 % de los embarazos ectópicos se asoció a una culdocentesis positiva (recuperación de sangre no coagulada), incluso aunque sólo se había roto el 40-50 %^{256,257}. La sangre peritoneal también puede deberse a aborto tubárico. **Otros estudios más contemporáneos con ecografía indican que puede observarse líquido peritoneal libre en alrededor del 40 % de las mujeres con gestaciones ectópicas sin rotura iniciales, y que la presencia o ausencia de líquido en el fondo de saco no predice con exactitud el éxito o el fracaso del tratamiento médico**²⁴⁷. Por tanto, el líquido en el fondo de saco rectouterino, por sí solo, tiene un valor pronóstico relativamente escaso.

Concentraciones séricas de β -GCh

En tanto que las observaciones ecográficas tienen un valor pronóstico limitado, la concentración sérica de β -GCh es bastante útil. **La probabilidad de fracaso del tratamiento médico se relaciona directamente con la cifra sérica inicial de β -GCh; conforme se eleva, disminuye la probabilidad de éxito**^{247,258}. Una revisión sistemática y el análisis de datos derivados de cinco estudios de observación que incluyeron 503 mujeres detectaron un aumento importante y significativo del índice de fracasos en pacientes con concentraciones iniciales de β -GCh mayores de 5 000 U/l, en comparación con las de mujeres con niveles de menos de esa cifra (OR = 5,45; IC = 3,04-9,78)²⁵⁸.

β -GCh sérica (U/l) Mujeres tratadas con éxito (%)²⁵⁸

< 1 000	98,5
1 000-1 999	94,4
2 000-4 999	96,2
5 000-9 999	85,7
10 000-150 000	81,2

La correlación entre las concentraciones séricas de β -GCh y el éxito del tratamiento es comprensible. Unas cifras elevadas indican un embarazo ectópico avanzado que sigue siendo viable y creciendo¹². Por otro lado, es más probable que unos valores bajos y una actividad cardíaca embrionaria ausente se asocien a un embarazo ectópico muy precoz o defectuoso con una mayor sensibilidad al tratamiento con metotrexato. No resulta sorprendente que la prevalencia de actividad cardíaca embrionaria aumente con la concentración de β -GCh. La actividad cardíaca sólo está presente en el 5 % de las gestaciones ectópicas asociadas a una cifra de β -GCh inferior a 5 000 UI/l, mientras que se observa en el 27 % con concentraciones entre 5 000 UI/l y 10 000 UI/l, en el 41 % con cifras entre 10 000 UI/l y 15 000 UI/l, y en el 50 % con valores superiores a 15 000 UI/l²⁴⁷. La relación entre las concentraciones de β -GCh y la actividad cardíaca embrionaria explica por qué fracasa el tratamiento médico más a menudo cuando se observa actividad cardíaca.

En general, como cabría esperar de forma lógica, las concentraciones séricas de progesterona se relacionan estrechamente con la cifra de β -GCh. Por consiguiente, el valor sérico de progesterona carece de un valor predictivo añadido importante.

Indicaciones y contraindicaciones

Lógicamente, las mejores candidatas para el tratamiento médico de la gestación ectópica son aquellas en las que es más probable que el tratamiento tenga éxito, aunque existen otras consideraciones prácticas importantes. La candidata ideal es la que presenta las siguientes características.

Necesidades absolutas

- Estabilidad hemodinámica.
- Ausencia de signos de hemorragia intrabdominal.
- Compromiso fiable para cumplir con el seguimiento necesario.
- Ausencia de contraindicaciones para el tratamiento con metotrexato (v. a continuación).

Características preferidas

- Síntomas ausentes o leves (dolor).
- Concentración sérica de β -GCh inferior a 5 000 UI/l.
- Ausencia de actividad cardíaca embrionaria.
- Masa ectópica que mide menos de 4 cm de diámetro.

Los cuatro primeros criterios son los más importantes, por razones evidentes. Entre los cuatro segundos criterios, el primero es una consideración práctica; es difícil de justificar el tratamiento médico en mujeres con dolor grave, que puede ser signo de rotura inminente o progresiva. Los dos siguientes preciden una gran probabilidad de éxito. ***El tratamiento médico no está contraindicado en los embarazos ectópicos asociados a concentraciones séricas de β -GCh mayores de 5 000 UI/l o actividad cardíaca embrionaria, pero la probabilidad de fallo y el riesgo de rotura tubárica están notablemente aumentados***^{237,242,247}. El último criterio se ajusta a la convención cuando no existen datos que indiquen la seguridad del tratamiento médico en mujeres con embarazos ectópicos de mayor tamaño.

Las mujeres que no cumplen los requisitos absolutos enumerados anteriormente y las que tienen una contraindicación específica para el metotrexato no son candidatas al tratamiento médico^{19,259}.

Contraindicaciones al tratamiento con metotrexato

- Lactancia materna.
- Estados de inmunodeficiencia.
- Alteraciones hematológicas (anemia, leucocitopenia, trombocitopenia graves).
- Sensibilidad conocida al metotrexato.
- Enfermedad pulmonar activa.

- Enfermedad ulcerosa péptica activa.
- Alcoholismo.
- Disfunción renal o hepática clínicamente importante.

Tratamiento sistémico con metotrexato

Los primeros estudios clínicos sobre el tratamiento con metotrexato del embarazo ectópico tomaron como modelo las pautas de uso generalizado para el tratamiento de la enfermedad trofoblástica gestacional. En consecuencia, el primer régimen terapéutico recomendado consistía en múltiples dosis diarias alternas de metotrexato y ácido fólico^{248,260}. Al aumentar la experiencia con el tratamiento médico, se introdujo una pauta de dosis únicas en un intento de simplificar el tratamiento, mejorar el cumplimiento, y reducir los efectos secundarios y los costes^{237,243,250}. También se ha descrito una pauta terapéutica de 2 dosis, destinada a aumentar al máximo los índices de éxito, al tiempo que se reduce al mínimo el número de inyecciones y de visitas necesarias²⁶¹.

Independientemente de la pauta terapéutica que se elija, en la evaluación previa al tratamiento debe incluirse:

- Hemograma completo.
- Grupo sanguíneo y Rh (D).
- Creatinina sérica.
- Pruebas de función hepática.
- Ecografía transvaginal.

Además, debe aconsejarse a las pacientes que interrumpan todos los complementos de ácido fólico que puedan estar tomando, así como la exposición al sol (para disminuir el riesgo de dermatitis causada por el metotrexato), el uso de antiinflamatorios no esteroideos (la interacción con el metotrexato puede causar depresión de la médula ósea o toxicidad gastrointestinal), y la actividad física intensa y el coito (para disminuir el riesgo de rotura tubárica).

Aunque se recomienda habitualmente el tratamiento con inmunoglobulina Rh(D) en todas las mujeres Rh negativo con embarazo ectópico o aborto espontáneo precoz^{262,263}, los datos que apoyan la recomendación no son muy sólidos.

En general, la probabilidad de sensibilización Rh tras un embarazo ectópico es extremadamente pequeña, debido a que pocas gestaciones ectópicas están lo suficientemente avanzadas como para tener un volumen de sangre suficiente como para plantear un riesgo importante.

Es totalmente posible que pueda necesitarse tratamiento sólo en embarazos ectópicos que alcancen al menos 8 semanas de gestación²⁶⁴. No obstante, las recomendaciones actuales aconsejan administrar al menos 50 µg de inmunoglobulina Rh a todas las mujeres Rh negativas no sensibilizadas con un embarazo ectópico o un aborto espontáneo precoz (protección frente a una hemorragia fetomaternal de hasta 2,5 ml)²⁶². Dado que los efectos secundarios y las complicaciones del tratamiento son poco frecuentes, el balance global entre riesgos y beneficios se inclina a favor del tratamiento.

Es importante señalar que las pautas terapéuticas de dosis única, de 2 dosis y de dosis múltiples se denominan por el número de dosis que *se pretende* administrar, en lugar de por el número administrado realmente. Además, el primer día de tratamiento no se ha definido uniformemente, designándose en unos estudios como día 0, y en otros como día 1. Si no hay datos importantes, y para mayor claridad, en las diferentes pautas terapéuticas que se describen aquí, se empieza en el día 1.

En la pauta terapéutica de «dosis única», el metotrexato se administra como una sola dosis (50 mg/m², el día 1) sólo si la β-GCh sérica disminuye un 15 % o más entre los días 4 y 7. Cuando esto sucede, el tratamiento se considera eficaz y las concentraciones de β-GCh se controlan semanalmente a partir de ahí hasta que son indetectables. En la mayoría de las mujeres (85 %), las concentraciones séricas de β-GCh aumentan algo entre los días 1 y 4.^{237,265} La observación es normal y no indica necesariamente un fallo del tratamiento. Sin embargo, cualquier aumento adicional posterior de los niveles de β-GCh, o una disminución de menos del 15 % entre los días 4 y 7, es una indicación para una segunda dosis (el día 7), usando los mismos criterios para juzgar la respuesta (el día 11). Si es necesario, puede administrarse una tercera dosis el día 11, y evaluarse la respuesta midiendo de nuevo la β-GCh el día 14. Aunque puede administrarse una cuarta dosis (el día 14), suele recomendarse el tratamiento quirúrgico tras 2 semanas de tratamiento médico ineficaz.

En la pauta terapéutica de 2 dosis, el metotrexato se administra los días 1 y 4 (50 mg/m²). Si la β -GCh sérica disminuye un 15 % o más entre los días 4 y 7, los niveles se controlan semanalmente hasta que llegan a ser indetectables. Si las concentraciones de β -GCh disminuyen menos del 15 % entre los días 4 y 7, se administra una tercera dosis de metotrexato (el día 7) y se aplican los mismos criterios para juzgar la respuesta al tratamiento el día 11²⁶¹. Si es necesario, se administra una cuarta dosis (el día 11) y se evalúa de nuevo la concentración de β -GCh el día 14.

En la pauta de múltiples dosis, se administra metotrexato (1 mg/kg i.m.) y ácido fólico (0,1 mg/kg i.m.) en días alternos, hasta un máximo de cuatro dosis, hasta que el nivel sérico de β -GCh disminuya un 15 % desde el valor previo. A partir de ahí, se controlan las concentraciones de β -GCh semanalmente hasta que los niveles llegan a ser indetectables.

<i>Día de tratamiento</i>	<i>Pauta de dosis única</i>	<i>Pauta de dos dosis</i>	<i>Pauta de dosis múltiple</i>
1	β -GCh MTX 50 mg/m ² i.m.	β -GCh MTX 50 mg/m ² i.m.	β -GCh MTX 1 mg/kg i.m.
2			Ácido fólico 0,1 mg/kg i.m.
3			β -GCh Si disminución > 15 % (día 1 a 3), repetir β -GCh semanalmente hasta que no se detecte Si disminución <15 %, MTX 1 mg/kg i.m.
4	β -GCh	β -GCh MTX 50 mg/m ² i.m.	Ácido fólico 0,1 mg/kg i.m. (si MTX el día 3)
5			β -GCh Si disminución > 15 % (día 1 a 3), repetir β -GCh semanalmente hasta que no se detecte Si disminución < 15 %, MTX 1 mg/kg i.m.
6			Ácido fólico 0,1 mg/kg i.m. (si MTX el día 5)

7	β -GCh	β -GCh	β -GCh
	Si disminución >15 % (día 4 a 7) repetir β -GCh semanalmente hasta que no se detecte	Si disminución >15 % (día 4 a 7) repetir β -GCh semanalmente hasta que no se detecte	Si disminución >15 % (día 5 a 7) repetir β -GCh semanalmente hasta que no se detecte
	Si disminución < 15 %, MTX 50 mg/m ² i.m.	Si disminución < 15 %, MTX 50 mg/m ² i.m.	Si disminución < 15 %, MTX 1 mg/kg i.m.
8			Ácido fólico 0,1 mg/kg i.m. (si MTX el día 7)
11	β -GCh	β -GCh	β -GCh
	Si disminución >15 %, repetir β -GCh semanalmente hasta que no se detecte	Si disminución >15 %, repetir β -GCh semanalmente hasta que no se detecte	Si disminución >15 %, repetir β -GCh semanalmente hasta que no se detecte
	Si disminución < 15 %, MTX 50 mg/m ² i.m.	Si disminución < 15 %, MTX 50 mg/m ² i.m.	Si disminución < 15 %, tratamiento quirúrgico
14	β -GCh	β -GCh	
	Si disminución >15 %, repetir β -GCh semanalmente hasta que no se detecte	Si disminución > 15 %, repetir β -GCh semanalmente hasta que no se detecte	
	Si disminución < 15 %, tratamiento quirúrgico	Si disminución < 15 %, tratamiento quirúrgico	

La ecografía seriada sistemática durante el tratamiento médico no es útil. Tras el tratamiento con metotrexato, la mitad o más de las masas ectópicas aumentan de tamaño, probablemente a causa de la formación de hematomas, pero estas observaciones no predicen el fallo del tratamiento y la mayoría de las mujeres permanecen asintomáticas^{155,266}. **En las mujeres con dolor abdominal cada vez más intenso, debe repetirse la ecografía para detectar un aumento evidente de líquido peritoneal que sugiera la rotura de una gestación tubárica.** El dolor moderado o intenso, el líquido por encima del fondo uterino o en torno al ovario, y una concentración de hemoglobina de menos de 10 g/dl sugiere un hemoperitoneo importante; en un estudio se observó que la probabilidad de un hemoperitoneo de 300 ml o más fue del 93 % cuando se cumplían dos o más de los criterios²⁶⁷.

Es importante señalar que los síntomas de dolor suelen aparecer o aumentar durante los días siguientes al tratamiento con metotrexato²³⁷. La causa es dudosa, pero lo más probable es que refleje un aborto tubárico (expulsión a través de las franjas) o tensión peritoneal por un hematoma^{210,268}. **Un dolor cada vez mayor debe llevar a una nueva evaluación para determinar si la observación y el tratamiento médico pueden continuar con seguridad, pero no es, por sí mismo, una indicación para una cirugía inmediata.** Aunque un «dolor de separación» puede ser la causa más probable, la rotura tubárica también es una posibilidad. La mayoría de las mujeres pueden ser tranquilizadas y continuar el tratamiento ambulatorio. Algunas pueden necesitar hospitalización para una observación más detallada. Incluso las que presentan un dolor intenso tras el tratamiento con metotrexato suelen poder tratarse con analgésicos y hematocritos seriados siempre que permanezcan hemodinámicamente estables²⁶⁸. En una revisión de 56 mujeres con dolor

abdominal lo suficientemente intenso para necesitar una nueva evaluación u hospitalización, sólo ocho necesitaron finalmente tratamiento quirúrgico²⁶⁸. Sin embargo, el cumplimiento del tratamiento médico puede ser difícil de justificar en las mujeres con dolor intenso. ***El tratamiento quirúrgico está indicado ante una rotura de embarazo ectópico presunta o diagnosticada, o cuando la paciente elige no seguir con el tratamiento médico.***

Resultados del tratamiento médico

En numerosas series de casos independientes, tanto las pautas terapéuticas de dosis única como de múltiples dosis con metotrexato han logrado excelentes índices de éxito (75-95 %)^{210,255}. En un metaanálisis que comparó los tratamientos con dosis únicas y múltiples, y se combinaron los datos de 26 estudios independientes con un total de 1 327 casos de embarazo ectópico tratados con metotrexato sistémico, se observó que tanto el tratamiento de dosis única (1 067 mujeres; éxito en 88 %) como la pauta de dosis múltiples (260 mujeres; éxito en el 93 %) fueron muy eficaces²⁵⁵. ***No obstante, al analizarlos desde la perspectiva opuesta, la tasa de fracaso del tratamiento con dosis únicas (127/1067; 12 %) fue significativamente mayor (OR = 1,7; IC = 1,04-2,82) que con dosis múltiples (19/260; 7%). Tras ajustar respecto a otros indicadores pronóstico conocidos (concentraciones séricas de β -GCh y actividad cardíaca embrionaria), el mayor riesgo de fracaso del tratamiento con dosis únicas fue aun más llamativo (OR = 4,8; IC = 1,8-12,6)***²⁵⁵. La diferencia bruta en las tasas de éxito entre los dos regímenes terapéuticos (alrededor del 5 %) es equiparable a la observada por otros investigadores^{253,269,270} e indica que, por cada 20 mujeres tratadas con dosis múltiples en lugar de con dosis únicas, podría evitarse al menos una intervención quirúrgica adicional. Los resultados de un pequeño estudio aleatorizado son compatibles con los del metaanálisis; el tratamiento fue eficaz en 48/54 mujeres (89 %) tratadas con dosis única, y en 50/54 de las tratadas con dosis múltiples (93 %)²⁷¹.

El metaanálisis observó que el tratamiento de dosis única suele consistir en más de una dosis de metotrexato (15 %) y el tratamiento de dosis múltiple necesita menos de cuatro dosis (50 %)²⁵⁵. Los índices de éxito también fueron mayores en las mujeres tratadas con una segunda «dosis única» (50 mg/m²), y menores en las que necesitaron más de 4 dosis durante el tratamiento con dosis múltiple (1 mg/kg). Estas observaciones sugerían que el tratamiento óptimo probablemente necesite al menos dos dosis de metotrexato.

La eficacia de una pauta planificada de 2 dosis se evaluó en un estudio que contaba con 104 mujeres con un diagnóstico de embarazo ectópico (imagen ecográfica de un saco gestacional extrauterino que contiene un saco vitelino o un polo fetal, sin observarse productos de la concepción en legrados congelados, o un aumento de β -GCh 12-24 h después del legrado)²⁶¹. Finalmente, estos pacientes fueron diagnosticados de fracaso de embarazo intrauterino tras identificarse productos de la concepción en el estudio anatomopatológico final de legrados uterinos. Entre las 101 mujeres restantes, 88 fueron tratadas con éxito (87 %); en tres se necesitó una sola dosis de metotrexato, 73 recibieron las dos dosis programadas de tratamiento, en 7 fue necesaria una tercera dosis y 5 necesitaron cuatro dosis. El tratamiento médico fracasó en 13/101 pacientes (13 %) y todas fueron tratadas quirúrgicamente; en 3, se diagnosticó rotura de embarazo ectópico, cuatro eligieron tratamiento quirúrgico tras iniciar el tratamiento médico, cuatro presentaron una estabilización de los niveles de β -GCh tras un descenso inicial y eligieron cirugía sobre el tratamiento médico adicional, y dos recibieron tratamiento quirúrgico por un aumento de la β -GCh o de los niveles de transaminasas²⁶¹. Aunque los resultados logrados con el tratamiento con dos dosis son comparables a los documentados con las pautas de dosis única y dosis múltiples, el índice de éxito puede ser un cálculo conservador, principalmente porque todas las pacientes cumplían criterios bastante estrictos de embarazo ectópico. ***En las pacientes incluidas en series y estudios previos no se solía realizar legrado, haciendo probable que muchas no tuvieran, de hecho, embarazo ectópico, dando lugar a cálculos falsamente abultados del éxito del tratamiento médico.***

Los índices de permeabilidad tubárica ipsolateral tras el tratamiento médico satisfactorio del embarazo ectópico son equiparables a los observadas después del tratamiento quirúrgico laparoscópico conservador (salpingostomía lineal) y oscilan entre el 60 % y el 85 %^{29,237,269,272-274}. En las mujeres que pretenden quedarse embarazadas de nuevo, también son semejantes el rendimiento reproductor posterior y los desenlaces de las gestaciones. ***En general, el 50-80 % de las mujeres tratadas con metotrexato más adelante logra un embarazo intrauterino y el 10-20 % presenta una gestación ectópica recidivante***^{28,29,275}. Las mujeres con gestaciones ectópicas asociadas a un DIU tienen habitualmente un mejor pronóstico, debido probablemente a que su embarazo ectópico tenía menos posibilidades de relacionarse con un proceso tubárico²⁷⁵. Como cabría esperar, las mujeres de mayor edad^{21,276-278}, las mujeres estériles con anterioridad²⁷⁹⁻²⁸¹ y las que tienen antecedentes de embarazo ectópico o lesión tubárica^{21,276,279} presentan un peor pronóstico. ***En lo esencial, la fecundidad tras un embarazo ectópico depende más de las características ya presentes de la paciente que del método de tratamiento***^{282,283}.

En ocasiones, la masa gestacional puede persistir durante semanas tras el éxito del tratamiento médico. Aunque parece prudente posponer nuevos intentos para concebir de nuevo hasta que la masa se resuelva por completo, no se sabe si es necesario el retraso o

puede reducir el riesgo de otro embarazo ectópico.

Los datos de los estudios de resultados de embarazos en mujeres tratadas con metotrexato por tumores de células germinativas ováricas²⁸⁴, enfermedad trofoblástica gestacional²⁸⁵ o embarazo ectópico^{286,287} no sugieren que el tratamiento tenga algún efecto adverso sobre los resultados de futuros embarazos ni sobre la reserva ovárica²⁸⁸.

Efectos secundarios y complicaciones

Aunque es posible que el tratamiento médico sea una opción viable en muchas mujeres con embarazos ectópicos sin rotura y, en promedio, cueste significativamente menos que el tratamiento quirúrgico²⁸⁹, no constituye necesariamente la mejor opción en todas las mujeres. El tratamiento médico evita la anestesia y la cirugía invasora, pero no está exento de inconvenientes. Si son asesoradas minuciosamente y se les da la oportunidad, algunas mujeres prefieren el tratamiento quirúrgico antes que el médico²⁹⁰.

Mientras que la cirugía suele ser definitiva y se sigue de una restauración inmediata de la función normal, el tratamiento médico puede resultar tedioso e incómodo. Los resultados del tratamiento médico y quirúrgico conservador deben controlarse mediante determinaciones seriadas de β -GCh sérica para garantizar que el tratamiento ha sido satisfactorio, aunque las concentraciones descienden habitualmente unas dos veces más rápido después de la cirugía²⁹¹. ***Cuando el tratamiento médico tiene éxito, el tiempo transcurrido hasta la resolución (β -GCh sérica indetectable) se relaciona generalmente con la cifra inicial de β -GCh sérica; el tiempo medio hasta la resolución es de alrededor de 5 semanas^{237,291}.*** Lamentablemente, algunas mujeres precisan una vigilancia semanal durante 3 meses o más antes de dejar de detectarse la β -GCh^{237,253}.

Los efectos secundarios del metotrexato son relativamente frecuentes, si bien también suelen ser de poca importancia y transitorios; su prevalencia es algo mayor con el uso de dosis múltiples que de dosis únicas²⁵⁵. La elevación de las transaminasas hepáticas constituye el efecto secundario más habitual. Pueden surgir náuseas, vómitos y diarrea como consecuencia de una gastritis o enteritis de origen farmacológico. La estomatitis, la alopecia reversible y la neumonitis son infrecuentes, pero también aparecen. Los efectos secundarios graves son raros y comprenden mielod depresión intensa y hepatotoxicidad. En caso necesario, el tratamiento con ácido fólico puede ayudar a reducir su intensidad y velocidad de resolución.

En comparación con las mujeres que reciben tratamiento quirúrgico, las tratadas médicamente manifiestan más a menudo una hemorragia vaginal prolongada y perciben más depresión y limitaciones en su actividad física y social^{273,292}. ***La rotura tubárica con necesidad de cirugía urgente durante el tratamiento médico puede suceder, y de hecho sucede, incluso cuando las cifras séricas de β -GCh disminuyen de manera adecuada; se ha llegado a observar una rotura tubárica a las 6 semanas después de iniciarse el tratamiento médico²¹⁰.*** Las pruebas obtenidas en estudios clínicos aleatorizados en los que se compararon directamente el metotrexato sistémico y el tratamiento quirúrgico conservador indican que alrededor del 15 % de las mujeres tratadas médicamente en primer lugar acabó precisando cirugía, en torno a la mitad por rotura tubárica^{272,273}. Los embarazos ectópicos tubáricos ístmicos presentan un mayor riesgo de rotura, aunque no pueden diferenciarse con exactitud de las implantaciones ampulares más frecuentes sin laparoscopia. ***Afortunadamente, la rotura tubárica no parece ejercer efectos adversos independientes sobre la fecundidad ni el desenlace de futuras gestaciones³⁶.***

Tratamiento médico local mediante inyección directa

El metotrexato también puede administrarse mediante inyección local directa (1 mg/kg) en un saco gestacional ectópico bajo control laparoscópico o ecográfico^{254,291,293}. Este método aplica una concentración elevada del fármaco en el lugar de implantación y obtiene concentraciones circulantes equiparables a las observadas con el tratamiento sistémico²⁹⁴. Se ha acumulado una notable experiencia con la inyección local directa de metotrexato, en su mayor parte en Europa. En conjunto, los resultados han sido algo incoherentes, aunque generalmente equiparables a los logrados con el tratamiento sistémico²⁹. La inyección local directa también es más invasiva, más costosa y requiere mayor habilidad técnica. Con estos inconvenientes y sin ventajas evidentes, el tratamiento sistémico con metotrexato representa la elección más lógica.

La experiencia con la inyección local directa de otros fármacos (cloruro potásico, glucosa hiperosmolar) es limitada, por lo que sus consecuencias a largo plazo sobre la fecundidad no se han definido bien. No obstante, la inyección intratubárica de cloruro potásico o glucosa hiperosmolar realmente tiene una posible aplicación importante y específica. En los embarazos heterotópicos, este método puede eliminar la implantación ectópica sin comprometer la gestación intrauterina coexistente, a la vez que también evita la cirugía y sus posibles complicaciones relacionadas²⁹⁵.

Volver al principio

Tratamiento quirúrgico del embarazo ectópico

El tratamiento contemporáneo del embarazo ectópico se ha alejado del tratamiento quirúrgico. Sin embargo, muchas mujeres siguen siendo tratadas quirúrgicamente, por elección o porque no son buenas candidatas al tratamiento médico. Tradicionalmente, los embarazos ectópicos se trataban quirúrgicamente y la salpingectomía constituía la operación practicada con más frecuencia. Conforme aparecieron métodos modernos de diagnóstico precoz de los embarazos ectópicos sin rotura y se generalizó su aplicación, el tratamiento quirúrgico se desplazó de manera gradual a intervenciones más conservadoras, tales como la salpingostomía lineal y la resección segmentaria. Al principio, la mayoría de las operaciones se seguía llevando a cabo a través de laparotomía, pero poco después la cirugía laparoscópica se convirtió en el tratamiento convencional de los embarazos ectópicos sin rotura. Con la instrumentación disponible hoy día, incluso la mayor parte de las gestaciones ectópicas sin rotura puede tratarse con éxito por vía laparoscópica.

Indicaciones

Las indicaciones generalmente aceptadas para elegir el tratamiento quirúrgico sobre el tratamiento médico son:

- Inestabilidad hemodinámica.
- Rotura de una masa ectópica.
- Embarazo intrauterino viable coexistente.
- Incapacidad para seguir el seguimiento necesario tras el tratamiento médico.
- Carencia de acceso fácil a un hospital para el tratamiento de rotura tubárica.
- Deseo de esterilización permanente.
- Contraindicaciones para el tratamiento médico.
- Fracaso de tratamiento médico.

El tratamiento quirúrgico también merece una seria consideración en mujeres con características clínicas que se sabe se asocian a un mayor riesgo de fracaso del tratamiento médico, como una concentración sérica de β -GCh por encima de 5 000 UI/l o actividad cardíaca embrionaria demostrable. En las mujeres estables hemodinámicamente, el tratamiento quirúrgico debe reservarse para aquellas con un saco gestacional extrauterino demostrable o una masa anexial compatible con el diagnóstico de embarazo ectópico. De otro modo, existe una gran probabilidad de no identificar con la cirugía un embarazo ectópico. Estas mujeres se tratan mejor de un modo expectante hasta que se establezca el diagnóstico más firmemente, mediante mediciones repetidas de β -GCh y ecografías oportunas, o realizando un legrado (cuando puede descartarse de un modo fiable una gestación intrauterina viable). Por otro lado, pueden tratarse empíricamente con tratamiento médico, considerando que muchas recibirán tratamiento innecesario con metotrexato y, a partir de ahí, existirá un diagnóstico de presunción que oscurece el pronóstico y las decisiones en cuanto al tratamiento futuro.

La cirugía tiene algunas ventajas sobre el tratamiento médico, entre ellas, fundamentalmente, un tiempo más breve para la resolución del embarazo ectópico, sin necesidad de prolongar la monitorización. La cirugía también permite una evaluación más exacta de la anatomía pélvica, lo que ayuda en el posterior asesoramiento y la planificación terapéutica.

Técnicas quirúrgicas

En el tratamiento del embarazo ectópico, la laparoscopia presenta algunas ventajas sobre la laparotomía (menos pérdida de sangre, menos adherencias, menos tiempo quirúrgico, estancia hospitalaria más breve [generalmente, menos de 24 h, necesidad de menos analgesia postoperatoria y una convelescencia más rápida), todo lo cual reduce los costes^{29,296-303}.

La intervención quirúrgica recomendada para un embarazo ectópico ampular sin rotura es la salpingostomía lineal. La técnica empleada es sencilla. Se practica una incisión longitudinal en la superficie antimesentérica de la trompa de Falopio directamente por encima de la masa protuberante mediante una aguja o tijeras electroquirúrgicas, o láser, y los productos de la concepción se extraen con cuidado con fórceps o irrigación. La inyección preliminar de una solución diluida de vasopresina acuosa (1 unidad/ml)³⁰⁴ u oxitocina (20 unidades)³⁰⁵ en la mesosalpinx subyacente puede ayudar a reducir al mínimo la cantidad de electrocauterio necesaria para lograr la hemostasia. La incisión puede cerrarse, aunque habitualmente se deja abierta para que cicatrice por sí misma; los resultados

reproductores a largo plazo son análogos con cualquiera de las técnicas³⁰⁶. Dado que la mayor parte de la masa ectópica suele encontrarse inmediatamente por debajo de la serosa, lo más frecuente es que la mucosa de la endosalpinx se quede relativamente como está. Los intentos de salpingostomía lineal tienen éxito en alrededor del 80 % de las mujeres; en el resto, una hemorragia persistente puede precisar una salpingectomía. Las intervenciones infructuosas de salpingostomía se asocian a concentraciones más altas de β -GCh sérica³⁰⁷, debido posiblemente a que están más avanzadas y cuentan con una neovascularización mucho más desarrollada.

La expresión por las franjas de una gestación ectópica puede entrañar el riesgo de provocar una mayor lesión de la trompa y lo mejor es reservarla para los que ya asoman por ellas³⁰⁸. La propagación subserosa característica de los embarazos ectópicos ampulares explica por qué no se recomienda «ordeñar» un ectópico más proximal. **Los embarazos ectópicos ístmicos se tratan mejor mediante escisión segmentaria, con la opción de una reanastomosis tubotubárica microquirúrgica más adelante.** La luz del segmento ístmico de la trompa de Falopio es mucho más estrecha que en la ampolla, presenta una mayor probabilidad de ser lesionada por la salpingostomía y tiene más predisposición a la obstrucción postoperatoria. Se practica una escisión simple del segmento afectado, con precaución de garantizar la hemostasia.

El tratamiento quirúrgico conservador no siempre representa la mejor opción o la más adecuada. En determinadas circunstancias, la elección más apropiada es una salpingectomía. Las indicaciones más claras para la salpingectomía son:

- Potencial reproductor finalizado.
- Embarazo ectópico recidivante en la misma trompa de Falopio.
- Hemorragia no controlada.
- Lesión tubárica extensa, con una trompa contralateral normal.

En todos los casos, hay que esforzarse por conservar el ovario adyacente. La única indicación para la salpingoovariectomía (que casi nunca aparece) es la hemorragia que no puede controlarse con medidas más conservadoras.

Resultados del tratamiento quirúrgico

Los estudios de observación indican que los índices acumulados de embarazos intrauterinos son significativamente mayores tras la salpingostomía que tras la salpingectomía (73 % frente al 57%), pero la incidencia de gestación ectópica recidivante también es mayor (15 % frente al 10 %)^{27,29,30}. Es más probable que las mujeres que ya han tenido hijos conciban de nuevo que las nulíparas^{281,309}. Las mujeres con una trompa contralateral normal presentan una mayor probabilidad de tener un embarazo intrauterino y un riesgo inferior de embarazo ectópico recidivante que en caso de enfermedad tubárica contralateral^{303,309,310}.

El tratamiento quirúrgico conservador es satisfactorio (no precisa tratamiento adicional) en alrededor del 90 % de las mujeres con gestaciones ectópicas sin rotura. Los resultados combinados de tres estudios clínicos aleatorizados^{298,299,301} indican que la salpingostomía es satisfactoria con una frecuencia menor cuando se practica por vía laparoscópica que por laparotomía (OR = 0,28; IC = 0,09-0,86), ya que la incidencia de trofoblastos persistentes es superior (OR = 3,5; IC = 1,1-11)²⁹. **En las mujeres que desean fecundidad futura, los índices de permeabilidad tubárica (80-90%) y de embarazos intrauterinos (55-75%) y ectópicos recidivantes (10-15 %) tras la laparoscopia o laparotomía son similares²⁹.**

Embarazo ectópico persistente

El embarazo ectópico persistente es la complicación más frecuente del tratamiento quirúrgico conservador de la gestación ectópica³¹¹. Este fenómeno se describió por primera vez en 1979³¹². La incidencia comunicada de embarazo ectópico persistente ha oscilado ampliamente entre el 3 % y casi el 30 %³¹³⁻³¹⁶, debido en parte a diferencias en la definición (incremento postoperatorio de la β -GCh sérica frente al crecimiento continuo con necesidad de tratamiento adicional)³¹⁵⁻³¹⁷. El riesgo de embarazo ectópico persistente quizá aumente cuando la cirugía se realiza de forma precoz (antes de las 6 semanas de gestación) y en caso de embarazos ectópicos pequeños (menos de 2 cm de diámetro) que pueden ser más difíciles de identificar y extirpar completamente^{313,314,318}. **Los médicos siempre deben estar alerta ante esta posibilidad porque los embarazos ectópicos persistentes no identificados se rompen con frecuencia durante el período postoperatorio³¹⁹.**

La manera más eficaz de identificar gestaciones ectópicas persistentes consiste en vigilar las concentraciones séricas de β -GCh durante el período postoperatorio. Las recomendaciones han variado entre cada 3 días y cada 2 semanas. La concentración sérica de

β -GCh en el día postoperatorio 1 tiene un valor predictivo importante; cuanto más desciende con respecto a las cifras preoperatorias, menor es la incidencia de embarazo ectópico persistente³²⁰. Un descenso del 50 % es el valor umbral que ofrece la mejor combinación de sensibilidad (42 %) y especificidad (88 %). Las mujeres en las que la cifra sérica de β -GCh desciende menos del 50 % presentan una probabilidad más de tres veces superior de tener un embarazo ectópico persistente (OR = 3,51; IC = 1,25-6,68), pero el riesgo es bastante bajo cuando las concentraciones se reducen en un 80 % o más³²⁰. ***A la luz de estas observaciones, lo mejor es medir la β -GCh sérica el día postoperatorio 1 y cada 3-7 días a partir de entonces, en función del ritmo de descenso, hasta que las concentraciones sean indetectables.*** En las que presentan indicios de una gestación ectópica persistente (elevación o descenso lento de las cifras postoperatorias de β -GCh), el régimen de tratamiento con metotrexato en dosis únicas (50 mg/m² i.m.) es sumamente eficaz³²¹.

En un análisis de decisión que comparó la observación y el tratamiento postoperatorio preventivo con metotrexato en 1 000 mujeres hipotéticas tratadas con salpingostomía lineal, se concluyó que el tratamiento profiláctico conlleva menos casos de rotura tubárica, menos procedimientos y menos costes, pero también complicaciones relacionadas con el tratamiento³²². El tratamiento puede ofrecerse de forma sistemática o reservarse a aquellas mujeres en las que la cifra de β -GCh sérica en el día postoperatorio 1 no desciende en más de un 50 %. Con independencia de si se emplea o no tratamiento preventivo, han de vigilarse las concentraciones séricas de β -GCh hasta que no puedan detectarse. Los índices de embarazo intrauterino tras el tratamiento del embarazo ectópico persistente son similares a los observados tras el tratamiento primario³²³.

Volver al principio

Tipos inusuales de embarazo ectópico

Los embarazos heterotópicos y los ectópicos abdominales, ováricos, intersticiales y cervicales suponen retos especiales y a menudo precisan un tratamiento individualizado.

Embarazo heterotópico

Un embarazo heterotópico supone la coexistencia de gestaciones en dos lugares de implantación diferentes. La combinación más frecuente es una gestación intrauterina y otra extrauterina, la mayoría de las cuales son en la trompa (90 %), aunque se han documentado implantación en el cuello uterino, el ovario, el segmento intersticial, el abdomen y en una cicatriz de cesárea previa³²⁴⁻³³⁰. La incidencia aproximada citada a menudo de 1/30 000 embarazos se obtuvo a partir de cálculos efectuados hace más de 50 años, basados en la incidencia observada de embarazo ectópico (0,37 %) y gemelos dicigóticos (0,8 %) en esa época⁸³. La incidencia de embarazos heterotópicos ha aumentado notablemente debido al mayor uso de gonadotropinas exógenas y tecnologías de reproducción asistida (TRA). Hoy día, el mismo cálculo depara una incidencia estimada de aproximadamente 1/3 900 embarazos^{27,331,332}, aunque la incidencia de embarazos producto de TRA es de alrededor de 1,5/1 000 embarazos³³³.

Los embarazos heterotópicos a menudo escapan a la identificación precoz porque las concentraciones séricas de β -GCh y la ecografía pueden ser engañosas. La elevación con normalidad de las cifras de β -GCh derivadas de una gestación intrauterina en desarrollo oculta habitualmente el patrón anómalo observado característicamente en los embarazos ectópicos y, cuando la ecografía revela un embarazo intrauterino, generalmente se descarta la posibilidad de una gestación ectópica. En consecuencia, se demora el diagnóstico y más de la mitad de todos los embarazos heterotópicos sólo se identifican después de producirse una rotura tubárica³²⁶. Los signos y síntomas de un embarazo heterotópico son semejantes a los de uno ectópico pero, lamentablemente, se descartan a menudo.

El tratamiento de los embarazos heterotópicos se complica por la gestación intrauterina coexistente. El tratamiento expectante resulta inadecuado porque ni las concentraciones séricas de β -GCh ni la ecografía pueden determinar con exactitud el desenlace del embarazo ectópico y el riesgo de rotura. El tratamiento sistémico con metotrexato se encuentra contraindicado cuando el embarazo intrauterino es viable y deseado. Incluso la inyección local directa de metotrexato³³⁴ es poco aconsejable porque, en último término, también tiene efectos sistémicos²⁹⁴. El tratamiento quirúrgico mediante salpingostomía o salpingectomía es eficaz, y generalmente se considera el tratamiento de elección^{325,326}. La reducción selectiva de embriones por inyección local directa de cloruro potásico^{295,335} o glucosa hiperosmolar^{336,337} en el saco gestacional ectópico representa otra opción terapéutica viable. Sin embargo, en una revisión de 11 casos de embarazo heterotópico tratado con inyección de cloruro potásico, en seis pacientes falló el tratamiento médico y necesitaron tratamiento quirúrgico.

Embarazo abdominal

Los embarazos ectópicos abdominales, que consisten en la implantación en la cavidad peritoneal, son infrecuentes, con una incidencia calculada de alrededor de 1/10 000 gestaciones y 1/100 embarazos ectópicos^{338,339}. Los puntos de implantación son el epiplón, las paredes laterales de la pelvis, el ligamento ancho, el fondo de saco rectouterino, el bazo, el intestino, el hígado, el diafragma y la serosa uterina. Se desconoce si las gestaciones abdominales se deben a implantación peritoneal primaria o implantación secundaria de un aborto tubárico. En un caso documentado de fecundación *in vitro* en una paciente sin trompas, pudo deberse a perforación uterina en el momento de la transferencia del embrión³³⁹.

Los síntomas más frecuentes consisten en dolor abdominal, náuseas y vómitos, malestar general y movimientos fetales dolorosos, y los signos físicos más habituales son dolor con la palpación abdominal, posición fetal anómala y desplazamiento del cuello uterino³⁴⁰. En casos poco frecuentes, el diagnóstico puede seguir a una inducción del parto sin éxito³⁴¹. La ecografía es el método diagnóstico más exacto, aunque menos de la mitad de todos los embarazos abdominales se identifican antes de que aparezca hemorragia intraabdominal. El signo ecográfico clásico es la ausencia de miometrio entre la vejiga materna y el embarazo³⁴².

La cirugía inmediata es el tratamiento de elección, salvo quizá en los raros casos de embarazo abdominal avanzado con un feto próximo a la viabilidad. Si se reconoce pronto, un embarazo abdominal puede resolverse por cirugía laparoscópica^{324,343,344}; en un intento documentado, el tratamiento médico con metotrexato fue ineficaz³⁴⁵. Aunque se ha documentado el parto de recién nacidos viables^{342,346}, la probabilidad es muy baja y el riesgo de complicaciones maternas muy elevado. La mortalidad materna asociada a embarazo abdominal (al menos 5/1 000 casos) es la mayor de todos los tipos de embarazo ectópico.

Aunque el nacimiento del feto se logra fácilmente, el tratamiento de la placenta es más complicado. Siempre que sea técnicamente posible, se extirpará la placenta porque las complicaciones (hemorragia, absceso, sepsis, obstrucción intestinal, quistes de líquido amniótico, hipofibrinogenemia) son de otro modo frecuentes³⁴⁷. Sin embargo, la extracción de la placenta también puede causar hemorragia difícil de controlar³⁴⁸. Cuando la placenta se deje *in situ*, la embolización arterial y el tratamiento sistémico con metotrexato pueden ayudar a acelerar su involución^{342,349,350}.

Embarazo ovárico

El embarazo ovárico representa menos del 3 % de todos los embarazos ectópicos. Los síntomas y signos clínicos son equiparables a los de las gestaciones ectópicas tubáricas más frecuentes^{351,352}. Aunque la ecografía puede sugerir la posibilidad, el diagnóstico suele realizarse sólo en la cirugía o por el anatomopatólogo, porque con frecuencia se confunde un embarazo ectópico ovárico con un cuerpo lúteo hemorrágico en el momento de la intervención^{351,353}. El diagnóstico de embarazo ovárico tiene criterios específicos, pero fundamentalmente académicos: 1) una trompa homolateral intacta, separada claramente del ovario; 2) un saco gestacional que ocupa la posición del ovario; 3) un saco gestacional conectado al útero por el ligamento ovárico, y 4) tejido ovárico en la pared del saco gestacional³⁵⁴. El tratamiento de casi todos los embarazos ectópicos ováricos conocidos ha sido quirúrgico. Los informes de casos han descrito tratamiento eficaz con metotrexato^{355,357}, y parece probable que muchos más de los innumerables embarazos ectópicos tratados médicamente han sido implantaciones ováricas.

Embarazo intersticial

No más de alrededor del 2 % de los embarazos ectópicos tubáricos se implanta en el segmento intersticial, que discurre por el interior de la pared uterina y mide de 1 cm a 2 cm de longitud. En la serie aislada más extensa de 32 embarazos intersticiales recopilados por la Society for Reproductive Surgeons, 13 fueron ectópicos recidivantes, 12 de ellos en mujeres con una salpingectomía homolateral previa, y 11 tuvieron lugar en mujeres que concibieron después de una FIV³⁵⁸.

La sabiduría ginecológica convencional ha sostenido que los embarazos intersticiales rara vez se rompen antes de las 12 semanas de gestación porque el miometrio que rodea el segmento tubárico intersticial es más distensible que la muscular de porciones más distales de la trompa de Falopio. Sin embargo, en la serie de casos citada con anterioridad, 14/32 (44 %) embarazos intersticiales se rompieron antes del diagnóstico y todos antes de las 12 semanas (media 6,9 semanas; intervalo 5-12 semanas)³⁵⁸.

La mayoría de los casos de gestación intersticial se diagnostica tras la aparición de los síntomas característicos de un embarazo ectópico. La localización inusual de los embarazos intersticiales dificulta el diagnóstico, aunque sus características ecográficas también son en cierta medida distintivas. Un examinador meticuloso y con experiencia puede observar una masa heterogénea o un saco gestacional excéntrico, un adelgazamiento anormal del manto del miometrio o un segmento tubárico intersticial anormalmente prominente («la línea intersticial»), teniendo estos últimos criterios la máxima sensibilidad (80 %) y especificidad (98 %) diagnóstica³⁵⁹. Otros criterios propuestos son la combinación de una cavidad uterina vacía, un saco gestacional separado y al menos 1 cm desde el borde lateral de la

cavidad, y una capa delgada (< 5 mm) de miometrio rodeando el saco³⁶⁰. Cuando persisten las dudas, la laparoscopia puede ayudar a diferenciar con exactitud gestaciones intersticiales reales de embarazos intrauterinos normales, pero excéntricos o «angulares»³⁶¹.

Históricamente, el tratamiento tradicional de la gestación intersticial ha consistido en una histerectomía o resección del cuerno por laparotomía, debido principalmente a que la mayoría de los embarazos intersticiales no se identificaban antes de la rotura y se acompañaban a menudo de una hemorragia masiva^{327,362-364}. Actualmente, el diagnóstico precoz de embarazo intersticial ofrece la oportunidad de un tratamiento médico o quirúrgico más conservador. Hay quien se inclina por la «cuernostomía» con escisión en la parte intersticial de la trompa, si es necesario^{358,362}. Otros prefieren el tratamiento médico primario, usando típicamente una pauta con múltiples dosis de metotrexato, reservando la cirugía para aquellas en las que fracasa el tratamiento médico; en una serie, 16 de 17 pacientes (94 %) fueron tratadas con éxito, entre ellas cuatro casos en los que existía actividad cardíaca embrionaria³⁶⁵. Se ha descrito la resección histeroscópica eficaz de embarazos intersticiales y la embolización arterial selectiva (sola o combinada con tratamiento médico)³⁶⁶⁻³⁶⁹. La inyección local directa de cloruro potásico es otra opción que puede tener un valor particular en el tratamiento de embarazos intersticiales heterotópicos^{362,370}. Una «mejor práctica» recientemente propuesta recomienda el tratamiento sistémico con metotrexato en mujeres hemodinámicamente estables con gestaciones ectópicas intersticiales, y resección quirúrgica laparoscópica en aquellas hemodinámicamente inestables o que prefieren cirugía al tratamiento médico³⁶⁴.

El riesgo de rotura uterina en un posterior embarazo tras el tratamiento eficaz de un embarazo intersticial es dudoso, pero se han documentado algunos casos de rotura uterina^{371,372}. Por lo tanto, es esencial el control meticuloso de cualquier embarazo posterior, recomendándose la cesárea.

Embarazo cervical

El embarazo cervical es un tipo inusual de gestación ectópica en la que se produce la implantación en el canal endocervical. La incidencia documentada oscila entre 1/2 500 y 1/10 000 gestaciones^{373,374}. Es algo más frecuente entre las gestaciones producto de TRA, con una incidencia de aproximadamente 1/1 000 embarazos debidos a FIV³⁷⁵. La causa se desconoce, pero más de dos tercios de las mujeres con embarazo cervical han sufrido un legrado uterino o una cesárea previos, lo que sugiere que existe alguna asociación con el traumatismo quirúrgico en el útero o el cuello uterino^{373,374}.

La hemorragia vaginal indolora es el síntoma clásico del embarazo cervical. El cuello uterino suele encontrarse dilatado o distendido, y puede aparecer hiperémico o cianótico, blando, y aumentado de tamaño desproporcionado con respecto al útero (cuello uterino «en reloj de arena»)³⁷³. Más a menudo, el diagnóstico es accidental al realizar una ecografía o un legrado sistemático por un presunto aborto incompleto. El diagnóstico precoz se basa en las observaciones ecográficas de un saco gestacional endocervical con invasión trofoblástica asociada por debajo de un orificio cervical interno cerrado, con un espesor endometrial normal^{373,376,377}; el aumento focalizado de flujo sanguíneo detectado por Doppler en color y pulsado o la actividad cardíaca confirma el diagnóstico^{376,378,379}.

En las mujeres con estabilidad hemodinámica y embarazos cervicales, el tratamiento conservador pretende conservar el útero y reducir los riesgos considerables de una hemorragia catastrófica. Se han empleado con éxito una amplia variedad de estrategias terapéuticas. El tratamiento local, sistémico o combinado con metotrexato ha resultado satisfactorio en más del 80 % de las mujeres con embarazos cervicales tratados^{373,380}, pero la experiencia se limita a artículos de casos y series pequeñas³⁸¹⁻³⁸³. Otras estrategias han consistido en la inyección local directa de cloruro potásico cuando existe actividad cardíaca embrionaria³⁸⁴⁻³⁸⁶.

El tratamiento tradicional del embarazo cervical era el legrado y la histerectomía, cuando se necesitaba controlar la hemorragia. Los métodos destinados a reducir al mínimo ese riesgo han sido el cerclaje cervical, la inyección intracervical de vasopresina y la ligadura transvaginal de las ramas cervicales de las arterias uterinas. Se han usado medidas similares, así como el taponamiento intracervical con globo y la ligadura bilateral de la arteria uterina o ilíaca interna, para controlar la hemorragia postoperatoria. Más recientemente, se ha utilizado la embolización de la arteria uterina tanto antes como después de la cirugía para evitar o controlar la hemorragia^{373,384,385}, pero la experiencia con que se cuenta hasta la fecha es insuficiente para justificar esta recomendación.

Embarazo en la cicatriz de una cesárea

Los embarazos ectópicos en una cicatriz de una cesárea suponen aproximadamente el 6 % de todas las gestaciones ectópicas entre las mujeres con una cesárea anterior³⁸⁷⁻³⁸⁹. Se supone que se debe a la migración del embrión a través de un defecto en la cicatriz³⁹⁰.

El cuadro clínico de una mujer con embarazo ectópico en esta localización varía ampliamente, desde una hemorragia vaginal, con o sin dolor, hasta la rotura uterina y el *shock* hemorrágico³⁹¹. El diagnóstico suele realizarse por ecografía en el primer trimestre, y se observa

una cicatriz de histerotomía hipertrofiada con una masa asociada que se extiende más allá del contorno externo del útero^{392,393}. Otros signos asociados son la ausencia de partes fetales en el interior del útero o miometrio entre el saco gestacional y la vejiga. Cuando se identifica los esfuerzos deben dirigirse a definir el grado en que el embarazo afecta a las estructuras circundantes^{388,390}.

El mejor tratamiento de este tipo de embarazo ectópico está aún por establecer. En consecuencia, el tratamiento debe individualizarse, según el deseo de la paciente para la fecundidad futura y el tamaño y la edad gestacional del embarazo. Las opciones terapéuticas son la resección por vía vaginal, la laparotomía o laparoscopia, la inyección local de potasio, y el tratamiento local o sistémico con metotrexato^{387-391,394}. También se ha usado la embolización de la arteria uterina (EAU) para disminuir el riesgo de hemorragia³⁹⁴⁻³⁹⁷. En un estudio aleatorizado que incluyó 72 mujeres con embarazo en la cicatriz de una cesárea tratadas con EAU o metotrexato antes de la dilatación y el legrado, la EAU se asoció a una pérdida de sangre menos importante y una estancia hospitalaria más corta³⁹⁸. Aunque algunos embarazos de este tipo pueden encontrarse parcialmente en el útero y progresar normalmente, la mayoría no. El tratamiento expectante no suele recomendarse debido al considerable riesgo de rotura y hemorragia masiva³⁹⁹. Tras un tratamiento eficaz, se han documentado recidivas de implantación en la cicatriz de la cesárea, embarazos intrauterinos a término, placenta acreta y rotura uterina (con muerte materna)⁴⁰⁰⁻⁴⁰². En consecuencia, la ecografía precoz para establecer el lugar de implantación está indicada en los embarazos posteriores⁴⁰³.

Todas las referencias están disponibles en: <http://www.lwwes.com/fritzandsperoff>

Volver al principio

La práctica clínica es el destilado final de los datos, la opinión y la experiencia. La seguridad, los efectos secundarios y los beneficios terapéuticos se establecen mediante los estudios epidemiológicos. El médico debe determinar si los datos derivados de estudios epidemiológicos son importantes y útiles desde el punto de vista clínico. La incorporación de los datos a la práctica clínica depende de esa determinación. En este apéndice, se proporciona una orientación para interpretar informes epidemiológicos, una guía que pretende ayudar a los médicos a tomar determinaciones adecuadas sobre datos epidemiológicos y, finalmente, a aplicar adecuadamente esta información en la práctica clínica.

Jerarquía (en orden descendente) de estudios epidemiológicos

I. Estudios clínicos controlados y aleatorizados

Un estudio clínico aleatorizado es un verdadero experimento clínico en el que se compara una intervención con un tratamiento habitual, la ausencia de tratamiento o un placebo, con adjudicación del tratamiento al azar. Con un estudio, puede realizarse más de una comparación. Teóricamente, los participantes tienen una posibilidad aleatoria (igual y sin sesgo) de ser asignados a cada grupo de estudio, y las características de los participantes deben ser casi, si no totalmente, las mismas en cada grupo. En los *estudios clínicos cruzados*, los participantes se asignan aleatoriamente a un grupo de tratamiento y, posteriormente, se cambian al otro grupo, con lo que los participantes actúan como sus propios controles.

Ventajas: Proporciona pruebas epidemiológicas, científicas.

Inconvenientes: Muy caro y requiere tiempo. En cada estudio, sólo puede evaluarse un número limitado de hipótesis.

Ejemplo: The Women's Health Initiative.

II. Estudios de observación (estudios no experimentales: observación sin intervención)

Estudios de cohortes: seguimiento prospectivo durante un largo período de tiempo de un gran grupo de participantes; también definidos como estudios de seguimiento o longitudinales. Se obtiene la información de la exposición de todos los participantes que no presentan enfermedad, y se realiza un seguimiento en el tiempo para determinar quién la llega a presentar. Un estudio de cohortes histórico es retrospectivo, realizando el seguimiento en el pasado, no desde el momento actual hacia delante.

Ventajas: Cálculo relativamente exacto por la gran cantidad de participantes, puede evaluar cambios en el tiempo, evita sesgos de recuerdo.

Inconvenientes: Costoso, duradero y sujeto a sesgos (particularmente el sesgo de selección y el de vigilancia), por lo que la comparación de ambos grupos no es igual.

Ejemplo: The Nurses' Health Study.

Estudios de casos y controles: comparación retrospectiva de un grupo de personas con una afección o un problema, cotejado con un grupo de control meticulosamente seleccionado. Las personas se escogen según una serie de criterios de inclusión y exclusión específicos. Se obtienen y se comparan los antecedentes de exposición de los que presentan enfermedad y de los que no.

Ventajas: Relativamente rápido y barato debido al pequeño tamaño de las muestras.

Inconvenientes: Sujeto a sesgos y errores.

Ejemplo: WHO Collaborative Study of cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception.

Estudios transversales: descripción de un grupo de personas en un momento del tiempo.

Ventajas: Método fiable para calcular prevalencias, rápido y barato.

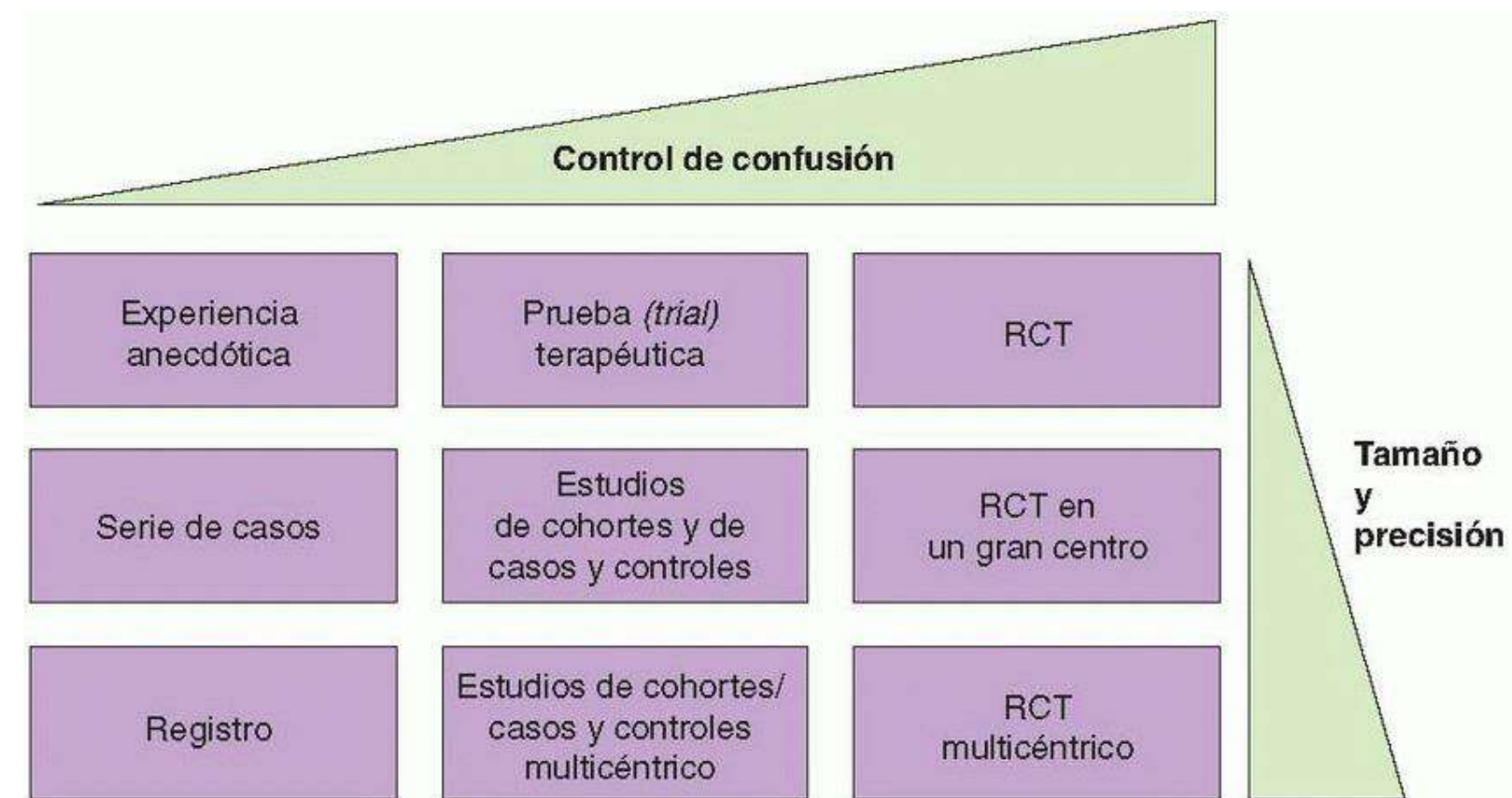
Inconvenientes: No puede evaluar cambios en el tiempo y es muy propenso a errores de muestreo (el grupo no es representativo de la población real de interés).

Ejemplo: The Health and Nutritional Survey.

III. Informes clínicos

Serie de casos: Colección de casos similares que sugieren más que una aparición por casualidad o coincidencia.

Informe de casos: Informe puntual o anecdótico que sirve para prestar atención a un posible problema o afección.



Herramientas de imágenes

Posibles factores de confusión y sesgos de importancia

Factores de confusión: factores asociados a la enfermedad y la exposición, como la edad, el peso corporal, el tabaquismo, los antecedentes familiares, la duración del uso de anticonceptivos, las prescripciones preferentes, el efecto del usuario sano.

Sesgos: errores debidos al diseño del estudio.

Sesgo de detección o vigilancia: errores sistemáticos en los métodos de búsqueda, diagnóstico o comprobación de casos. No todo el mundo en la población de estudio tiene el mismo acceso o utilización de las intervenciones médicas y pruebas diagnósticas.

Sesgo de publicación: los estudios negativos (nulos) y estudios que confirman resultados antiguos tienden a no publicarse. Es una fuente importante de sesgo en el metaanálisis.

Sesgo de documentación o recuerdo: la memoria imprecisa y la falta de honestidad introducen errores.

Sesgo de selección: diferencias en las características entre los seleccionados para el estudio (casos) y los integrantes del grupo de control, como prescripción preferente, antecedentes familiares, derivación preferente de pacientes, efecto del usuario sano. En los estudios de casos y controles, es importante el origen de los controles. Los hospitalarios tienen menos probabilidades de ser representativos de la población general que los controles basados en la población. Es mejor escoger controles mediante selección aleatoria, aunque no siempre es posible. El sesgo de selección en un estudio de cohortes puede causar diferencias entre los grupos de participantes expuestos y no expuestos.

Sesgo de información o de observador: defecto en la medición de la exposición o el resultado que produce diferentes resultados entre los grupos de comparación. La falta de respuesta de los participantes o pacientes perdidos para el seguimiento puede causar diferencias en los estudios de cohortes.

Riesgo relativo

Cociente entre el riesgo de los expuestos y el riesgo de los no expuestos, o cociente del índice acumulado de incidencia en los expuestos y los no expuestos. Se denomina también cociente de riesgos. En su definición más sencilla, el riesgo relativo compara el índice de enfermedad en dos grupos, uno de los cuales ha estado expuesto a algo que se cree aumenta o disminuye el riesgo de esa enfermedad, generalmente en un estudio prospectivo.

Razón de probabilidad

Es la medida de asociación calculada en estudios de casos y controles cuando la prevalencia de acontecimientos patológicos es baja; el cálculo y la interpretación son similares al riesgo relativo.

Intervalo de confianza (IC)

Intervalo de riesgo relativo que incluiría al 95 % de las personas que se estudian; intervalo de riesgo relativo en el que se encuentra la magnitud real del efecto, según los datos del estudio, con un cierto grado de seguridad. Para ser estadísticamente significativo, un riesgo relativo reducido (un efecto beneficioso) necesita que el mayor número (el número de la derecha) sea inferior a 1 (así, ambos números son menores que 1). Para ser estadísticamente significativo, un riesgo relativo aumentado (un efecto adverso) necesita que el menor de los números (el número de la izquierda) sea superior a 1 (así, ambos números son mayores que 1).

Cuanto más estrecho sea el intervalo, más precisa será la conclusión. Cuanto más ancho sea el IC, más imprecisa será la conclusión, generalmente porque la cifra de personas en estudio es pequeña.

Valor p

Por convenio, el valor p es significativo si está por debajo de 0,05. Ésta es la probabilidad de obtener el riesgo relativo o la razón de probabilidad por azar. Cuanto menor es el valor p , más probabilidades hay de que un resultado sea real. Un valor p de 0,05 significa que existe una probabilidad del 5 % de que el resultado se produjera por casualidad.

Riesgo atribuible

Diferencia en la incidencia real entre los grupos expuesto y no expuesto, que proporciona un estimado realista del cambio en la incidencia en una población determinada. Un ligero aumento del riesgo relativo producirá sólo un pequeño número de casos cuando los acontecimientos clínicos son infrecuentes, como tromboembolia venosa y trombosis arterial en mujeres jóvenes. Si el riesgo absoluto es muy bajo, un aumento estadísticamente significativo del riesgo relativo puede indicar poco o nada en números reales, prácticos.

Número con necesidad de tratar

Número de personas que deben ser tratadas, generalmente durante un período de 1 año, para producir un ejemplo de un efecto positivo o un efecto negativo.

Puntos importantes

La epidemiología es una herramienta para detectar patrones de enfermedad en grandes poblaciones. Los estudios epidemiológicos no demuestran causa; identifican asociaciones entre enfermedades y determinados factores.

Un riesgo relativo en el intervalo 1-2 representa un mayor riesgo, pero una asociación débil.

La importancia clínica de un aumento del riesgo está influida por el índice de enfermedad en la población general (no expuesta) (riesgo atribuible). Si el índice de enfermedad en la población no expuesta es del 10 % y el riesgo relativo es 1,4, una persona expuesta tiene un riesgo de sufrir la enfermedad del 14 %. Si el índice de la enfermedad en la población no expuesta es sólo del 1 %, el mismo riesgo relativo de 1,4 aumenta el riesgo de la enfermedad real en sólo un 1,4 %.

Los criterios que dan solidez a la conclusión de que un hallazgo epidemiológico es clínicamente real son:

1. Solidez de la asociación (cuanto mayor sea el riesgo relativo, más probabilidad hay de que sea real).
2. Consistencia, uniformidad y acuerdo entre numerosos estudios.

3. Relación entre dosis y respuesta (con dosis de un fármaco o un efecto creciente con aumento del tiempo de exposición).
4. Plausibilidad biológica del hallazgo (mecanismos conocidos por los que la exposición podría causar la enfermedad o influir en ella).
5. Relación temporal adecuada (el tiempo transcurrido entre la exposición y la aparición de la enfermedad es adecuado según la patogenia de la enfermedad).

U.S. Preventive Task Force Evidence Grading Scheme

Calidad de la evidencia

Nivel I Evidencia de al menos 1 estudio clínico controlado, aleatorizado y adecuadamente diseñado.

Nivel II Evidencia de estudio clínico controlado, no aleatorizado, bien diseñado. Nivel II-2 Evidencia de estudios de casos y controles o de cohortes bien diseñados. Nivel II-3 Evidencia de estudios transversales, o estudios controlados. Nivel III Evidencia de informes de casos descriptivos, series de casos u opiniones de expertos/comité.

Solidez de la recomendación

A Datos científicos favorables y uniformes para apoyar la recomendación, un beneficio neto importante.

B Datos limitados para apoyar la recomendación, un beneficio neto moderado.

C Sin datos suficientes para realizar una recomendación, posiblemente un beneficio neto pequeño.

D Datos favorables en contra de una recomendación, sin beneficio, posiblemente mayor perjuicio.

I Datos insuficientes, sin conclusiones.

Apéndice II: Selección de Valores Analíticos y Sistema Internacional (SI)

NA

<i>Sustancia</i>	<i>Unidades convencionales</i>	<i>Factor de conversión</i>	<i>Unidades del SI</i>
Cortisol, libre	10-90 µg/24 h	2,759	28-250 nmol/24 h
Estrógenos, total	5-25 µg/24 h	3,67	18-92 nmol/24 h
17-Hidroxicorticoesteroides	2-6 mg/24 h	2,759	5,5-15,5 µmol/24 h
17-Cetosteroides	6,0-15 mEq/24 h	3,467	21-52,5 µmol/24 h

10⁹ giga G

10⁶ mega M

10³ kilo k

10² hecto h

10¹ deca da

10⁻¹ deci d

10⁻² centi c

10⁻³ mili m

10⁻⁶ micro μ

10⁻⁹ nano n

10⁻¹² pico p

10⁻¹⁵ femto f

10⁻¹⁸ atto a

<i>Sustancia</i>	<i>Unidades convencionales</i>	<i>Factor de conversión</i>	<i>Unidades del SI</i>
ACTH, corticotropina			
6:00	10-80 pg/ml	0,2202	2,2-17,6 pmol/l
18:00	<50 pg/ml	0,2202	<11 pmol/l
Androstenodiona	60-300 ng/dl	0,0349	2,1-10,5 nmol/l
Calcio, total	8,5-10,5 mg/dl	0,25	2,1-2,6 mmol/l
Colesterol	<200 mg/dl	0,0259	<5,2 mmol/l
Colesterol-LDL	60-130 mg/dl	0,0259	1,6-3,4 mmol/l
Colesterol-HDL	30-70 mg/dl	0,0259	0,8-1,8 mmol/l

Cortisol

8:00	5-25 µg/dl	27,6	140-690 nmol/l
16:00	3-12 µg/dl	27,6	80-330 nmol/l
22:00	<50% del valor matutino	27,6	<50 % del valor matutino
DHEA, sulfato de deshidroepiandrosterona	80-350 µg/dl	0,0027	2,2-9,5 µmol/l
11-Desoxicortisol	0,05-0,25 µg/dl	28,86	1,5-7,3 nmol/l
11-Desoxicorticosterona	2-10 ng/dl	30,3	60-300 pmol/l
Estradiol	20-400 pg/ml	3,67	70-1 500 pmol/l
Estrona	30-200 pg/ml	3,7	110-740 pmol/l
FSH, años fértiles	5-20 mUI/ml	1,0	5-20 UI/l
Glucosa en ayunas	70-110 mg/dl	0,0556	4,0-6,0 mmol/l
Hormona de crecimiento	<10 ng/ml	1,0	<10 µg/l
17-Hidroxiprogesterona	100-300 ng/dl	0,03	3-9 nmol/l
Insulina en ayunas	5-20 µU/ml	7,175	35-145 pmol/l
Factor de crecimiento insulinoide I	0,3-2,2 U/ml	1 000	300-2 200 U/l
LH, años fértiles	5-20 mUI/ml	1,0	5-20 UI/l
Progesterona			
Fase folicular	<3 ng/ml	3,18	<9,5 nmol/l
Fase secretora	5-30 ng/ml	3,18	16-95 nmol/l
Prolactina	1-20 ng/ml	44,4	44,4-888 pmol/l

Testosterona total	20-80 ng/dl	0,0347	0,7-2,8 nmol/l
Testosterona libre	100-200 pg/dl	0,0347	35-700 pmol/l
TSH, tirotropina	0,4-4,5 µU/ml	1,0	0,4-4,5 mU/l
Tiroxina, T ₄ , libre	0,8-2,3 ng/dl	1,29	10-30 nmol/l
Triglicéridos	40-250 mg/dl	0,0113	0,5-2,8 mmol/l
Triyodotironina, T ₃ , total	80-220 ng/dl	0,0154	1,2-3,4 nmol/l
Triyodotironina, T ₃ , libre	0,13-0,55 ng/dl	15,4	2,0-8,5 pmol/l
Triyodotironina inversa	8-35 ng/dl	15,4	120-540 pmol/l

índice alfabético de materias

A

ABCCD (ausencia bilateral congénita del conducto deferente), 1264

Aborto

espontáneo. *V. también* Aborto prematuro

anticoncepción oral, 1004 1005

leiomiomas (fibromas uterinos), 151

citrato de clomifeno, 1294 1300

DIU, inserción tras aborto en primer y segundo trimestre, 94 95 96 97 98 99 100 101 102 103 104 105 106 107 108 109 110 111 112 113 114 115 116 117 118 119 120 121 122 123 124 125 126 127 128 129 130 131 132 133 134 135 136 137 138 139 140 141 142 143 144 145 146 147 148 149 150 151 152 153 154 155 156 157 158 159 160 161 162 163 164 165 166 167 168 169 170 171 172 173 174 175 176 177 178 179 180 181 182 183 184 185 186 187 188 189 190 191 192 193 194 195 196 197 198 199 200 201 202 203 204 205 206 207 208 209 210 211 212 213 214 215 216 217 218 219 220 221 222 223 224 225 226 227 228 229 230 231 232 233 234 235 236 237 238 239 240 241 242 243 244 245 246 247 248 249 250 251 252 253 254 255 256 257 258 259 260 261 262 263 264 265 266 267 268 269 270 271 272 273 274 275 276 277 278 279 280 281 282 283 284 285 286 287 288 289 290 291 292 293 294 295 296 297 298 299 300 301 302 303 304 305 306 307 308 309 310 311 312 313 314 315 316 317 318 319 320 321 322 323 324 325 326 327 328 329 330 331 332 333 334 335 336 337 338 339 340 341 342 343 344 345 346 347 348 349 350 351 352 353 354 355 356 357 358 359 360 361 362 363 364 365 366 367 368 369 370 371 372 373 374 375 376 377 378 379 380 381 382 383 384 385 386 387 388 389 390 391 392 393 394 395 396 397 398 399 400 401 402 403 404 405 406 407 408 409 410 411 412 413 414 415 416 417 418 419 420 421 422 423 424 425 426 427 428 429 430 431 432 433 434 435 436 437 438 439 440 441 442 443 444 445 446 447 448 449 450 451 452 453 454 455 456 457 458 459 460 461 462 463 464 465 466 467 468 469 470 471 472 473 474 475 476 477 478 479 480 481 482 483 484 485 486 487 488 489 490 491 492 493 494 495 496 497 498 499 500 501 502 503 504 505 506 507 508 509 510 511 512 513 514 515 516 517 518 519 520 521 522 523 524 525 526 527 528 529 530 531 532 533 534 535 536 537 538 539 540 541 542 543 544 545 546 547 548 549 550 551 552 553 554 555 556 557 558 559 560 561 562 563 564 565 566 567 568 569 570 571 572 573 574 575 576 577 578 579 580 581 582 583 584 585 586 587 588 589 590 591 592 593 594 595 596 597 598 599 600 601 602 603 604 605 606 607 608 609 610 611 612 613 614 615 616 617 618 619 620 621 622 623 624 625 626 627 628 629 630 631 632 633 634 635 636 637 638 639 640 641 642 643 644 645 646 647 648 649 650 651 652 653 654 655 656 657 658 659 660 661 662 663 664 665 666 667 668 669 670 671 672 673 674 675 676 677 678 679 680 681 682 683 684 685 686 687 688 689 690 691 692 693 694 695 696 697 698 699 700 701 702 703 704 705 706 707 708 709 710 711 712 713 714 715 716 717 718 719 720 721 722 723 724 725 726 727 728 729 730 731 732 733 734 735 736 737 738 739 740 741 742 743 744 745 746 747 748 749 750 751 752 753 754 755 756 757 758 759 760 761 762 763 764 765 766 767 768 769 770 771 772 773 774 775 776 777 778 779 780 781 782 783 784 785 786 787 788 789 790 791 792 793 794 795 796 797 798 799 800 801 802 803 804 805 806 807 808 809 810 811 812 813 814 815 816 817 818 819 820 821 822 823 824 825 826 827 828 829 830 831 832 833 834 835 836 837 838 839 840 841 842 843 844 845 846 847 848 849 850 851 852 853 854 855 856 857 858 859 860 861 862 863 864 865 866 867 868 869 870 871 872 873 874 875 876 877 878 879 880 881 882 883 884 885 886 887 888 889 890 891 892 893 894 895 896 897 898 899 900 901 902 903 904 905 906 907 908 909 910 911 912 913

914 915 916 917 918 919 920 921 922 923 924 925 926 927 928 929 930 931 932 933 934 935 936 937 938 939 940 941 942 943 944 945
946 947
inducido, 323 940 941 942 943 944 945 946 947
asistencia preoperatoria, 939 940
complicaciones, 943 944 945
consejo, 940
embarazo ectópico, 944
estenosis cervical, 944
hemorragia, 943
hemorragia uterina disfuncional, 944
infección, 943 944
metotrexato, 942
mifepristona (RU-486), 942 943
Möbius, síndrome, 943
muerte, 938
número, 937
primer trimestre, 943 944
prostaglandinas, 941
secuelas psicológicas, 938 939
segundo trimestre, 945 946
seguridad, 938 939
sensibilización Rh negativo, 945
tamoxifeno y misoprostol, 943
prematureo
adherencias intrauterinas (síndrome de Asherman), 1204
alcohol, consumo, 1218
alteraciones cromosómicas paternas, 1195 1196
fragmentos, translocación, 1195
inversiones cromosómicas, 1196
anticuerpos antifosfolípidos, 1205
cafeína, 1218
cariotipificación, 1198 1199
anómala, 1198
causas infecciosas, 1217 1218
concentraciones de progesterona, 1216
definición, 1191
diagnóstico genético, preimplantación, 1199 1200 1201
ecografía transvaginal, 1194
actividad cardíaca embrionaria, 1194
valor pronóstico, 1194
envejecimiento y aneuploidía, 1196 1197 1198
cribado, 1199 1200 1201
epidemiología, 1192 1193
factores
ambientales, 1218 1219
endocrinos, 1214 1215 1216 1217
genéticos, 1194 1195 1196 1197 1198 1199 1200 1201
gonadotropinas, 1215
incidencia, aumento con la edad, 1193
inmunitarios, 1205 1206 1207 1208 1209
leiomiomas, 1204
lupus eritematoso diseminado, 1205
malformaciones congénitas uterinas, 1202 1203
metformina, 1216
mujer diabética, 1215
mutación del factor V Leiden, 1212
poliquistosis ovárica, 1215 1216
recurrente idiopático, 1219 1220

resumen de evaluación y tratamiento, 1220
riesgo recurrencia en mujeres jóvenes, 1192
septoplastia histeroscópica, 1203
síndrome antifosfolípido, 1206
tabaquismo, 1218
trastornos
aloimmunarios, 1209 1210 1211
autoinmunitarios, 1205 1206 1207 1208
trombofilias hereditarias, 1211 1212 1213 1214
tras aborto, anticoncepción, 946 947
Acantosis nigricans, 540
poliquistosis ovárica, 520
Acetato de medroxiprogesterona de liberación prolongada, 607 608 1059 1082
aumento de peso, 1087
cáncer
cuello uterino, 1089
mama, 1088
contraindicaciones relativas, 1084
densidad ósea, efecto, 1089 1090 1091
dosis correcta, 1082
drepanocitosis, 1026 1085
efecto en fecundidad futura, 1091 1092
efectos metabólicos, 1089 1090 1091
eficacia, 1083
hemorragia intermenstrual, 1086
indicaciones, 1083
mecanismo de acción, 1082 1083
problemas, 1086 1087 1088 1089 1090 1091 1092
razones para interrumpir, 1087
riesgo de cáncer
endometrial, 1085
ovario, 1085
ventajas, 1084 1085 1086
lactancia natural, 1085
continuación, índices, 1084
convulsiones, 1085
riesgo de cáncer endometrial, 1085
riesgo de cáncer de ovario, 1085
riesgo de trombosis, 1084
Ácido
acetilsalicílico
embarazo, 309
prostaglandinas, 309
hialurónico, respuesta, 232
tranexámico, 615
zoledrónico, 662
Acidosis láctica, 527
Acné
anticonceptivos
implantables, 1070
orales, 1022
Acromegalia, 477
Acrosina, 254
Actividad nuclear
dependiente de ligando, 59 60 61 62 63
independiente de ligando, 63 64
Activina, 279 302 303
activina A, 213

familia del factor de crecimiento transformador β , 172
formas, 172
Adenilato ciclasa
acoplamiento, 104
alteraciones, 104
desensibilización, 104
regulación, 99 100 101 102 103 104
Adenocarcinoma, origen en endometriosis, 1248
Adenoma/s
hipofisario/s
bromocriptina, administración vaginal, 479
regresión con bromocriptina, 447
secretores de prolactina, 446
anticonceptivos orales, 1030
tratamiento
agonistas de la dopamina, tratamiento, 479 480
cabergolina, 479
efectos secundarios, 479
métodos, 479 480
pergolida, 1328
resultados, 1327
no funcionante (nulo), 476
prolactinomas
agonistas de dopamina, tratamiento, 1325 1326 1327
embarazo, 481 482
vigilancia durante el embarazo, 1071
secretor de prolactina, anticoncepción oral, 1010 1011
Adenomiosis, 152 612 613
Adherencia, blastocisto, 262 263 264
Adiponectina, 870
ADN
clonación, 21 22
estructura, 8 9 10 11
función, 8 9 10 11
hibridación, 19
homeosecuencia, 11
modelos animales inactivados, 23
nucleosoma, 10
nucleótido, 8 9
pirimidina, 8
polimorfismo, 24
proyecto genoma humano, 24 25
purina, 8
reacción en cadena de la polimerasa (PCR), 20 21
recombinante, 18
replicación, 10
sonda, 19
transcriptasa inversa, 19
Adrenarquia, 397 398
prematura, 412 413
promedio de edad, 402
Adrenocorticotropina coriónica humana, 296 297
Agenesia mülleriana
amenorrea, 455 456 457
incidencia, 455
Alcohol, consumo
aborto prematuro, 1218
osteoporosis, 725 744

Alendronato, 736
cumplimiento, 736
efecto sobre el riesgo de fracturas, 735
3 β -androstano diol, glucurónido (AG), 538
 β -fetoproteína, 297 298 299
17 α -hidroxilasa, déficit, 471
5 α -reductasa
déficit, 367 368 369
enzima, 48
Alopecia, 543
Alzheimer, enfermedad
cognición, 703 704
estrógenos y memoria verbal, 703
ginkgo, 787
Amenorrea
acromegalia, 477
agentes alquilantes, 469
análisis del nivel de gonadotropinas, 476
anomalías müllerianas, 455 456 457
anosmia, 492
anticoncepción oral, 1021
cefaleas, 481
corticoliberina (CRH), 485
defectos genéticos hereditarios, 453 454 455 456 457 458 459 460
déficit congénito de GnRH
mutaciones del receptor GnRH, 493
síndrome de Kallmann, 492 493
definición, 436
deleciones en cromosomas \times e Y, 464
deportistas, 486 491
balance energético negativo, 490
efecto de la radioterapia y la quimioterapia, 467 468 469 470
criopreservación de ovocitos, 468
ejercicio físico, 489 490 491 492
enfermedad autoinmunitaria, 466 467
enfermedad de Cushing, 477 478
evaluación
anamnesis, 438 439
anatomía genital anómala, 440
anatomía genital normal, 441
exploración física, 439 440
función hipofisaria, 451 452
función hipotalámica, 452 453
función ovárica, 441 442 443 444 445 446 447 448 449 450
gonadotropinas, niveles elevados
acompañados de ovarios con folículos, 438
déficit único de gonadotropinas, 443
himen imperforado, 453 454
hipogonadótropa, explicaciones moleculares, 446
hipotalámica, 485 486
hipótesis del peso crítico, 490
hipotiroidismo, 439
hormonoterapia, 472
incidentaloma hipofisario, 482 483
microadenomas, 474 478
niveles de prolactina elevados, 446
pérdida de peso, anorexia, 474
planificación familiar, decisiones, 945

problemas del tracto de salida, 440 441
prolactina, 446
prueba de estimulación con progestágenos, 442
silla turca
galactorrea, 483
nivel de prolactina elevado, 445
pruebas de imagen, 483
síndrome de Asherman, 459 460
síndrome de Kallmann, 492 493
tabique vaginal transverso/atresia cervical, 454 455
tras la píldora, 1011
tratamiento de la mujer anovuladora, 1293
AMH. V. *Hormona/s antimülleriana*
AMP cíclico, mecanismo, 81 82 83 84
Anágeno, 535
Ancianos
crecimiento de la población de edad avanzada, 674 675 676 677 678
esperanza de vida, 674
mujeres, 674
morbilidad, 679 680
porcentaje ancianos en la población estadounidense, 675
Andrógenos
elevación plasmática periférica a mitad de ciclo, 227
exceso
de origen fetal (hiperplasia suprarrenal congénita)
déficit de, 3 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa, 354 355
déficit de, 11 β -hidroxilasa (P450c11), 353 354
déficit de, 21-hidroxilasa (P450c21), 349 350 351 352 353
de origen fetoplacentario
déficit de aromataasa (P450arom), 360
déficit de P450 oxidorreductasa, 360 361 362
de origen materno (hiperandrogenismo gestacional)
fármacos, 362
luteoma gravídico, 363
quistes tecaluteínicos, 363 364
poliquistosis ovárica
hiperprolactinemia, 518
hirsutismo idiopático, 521
síndrome de Cushing, 520 521
síndromes de resistencia a la insulina, 520
trastornos tiroideos, 518
tumores ováricos y suprarrenales, 519 520
metabolismo, 47 48 49
pelo, 536 537 538
trastornos de la síntesis
déficit de, 7 α -hidroxilasa, 369 370
déficit de, 5 α -reductasa, 367 368 369
déficit de, 3 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa, 370
déficit de, 17 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa, 370 371
déficit de P450 oxidorreductasa, 371
proteína reguladora aguda esteroides déficit, 371 372
tumores productores de andrógenos, 545
pruebas de inhibición y estimulación, 546 547 548
utilizados en embarazo humano, síntesis de estrógenos, 273
Androstenodiona, 40
conversión a estrógeno, 690
Aneuploidía, 17

Angiogénesis
angiopoyetinas, 219
signo de luteinización, 233
tejidos reproductores femeninos, 139 140
Angiografía, 710
Angiopoyetinas, 140 219
Anomalías müllerianas, clasificación, 144 145
Anorexia nerviosa, 444 445 446 447 448 487V. también *Trastornos alimentarios*
afecciones ováricas locales, 499
anomalías metabólicas, 488
anticonceptivos orales, 608
citrato de clomifeno, 1294 1295 1296 1297 1298 1299 1300 1301 1302 1303 1304
clasificación de trastornos de la ovulación, 1292 1293
OMS, descripciones, 1292
defectos centrales
alteración dinámica secretora de gonadotropinas, 498
hiperprolactinemia, 497
tumores hipofisarios, 497
definición, 500 501
diagnóstico, 487 1291 1292
evaluación antes del tratamiento y tratamiento, 1293 1294
frecuencia de obesidad, 500
glándula suprarrenal, 540
hiperprolactinemia, 497
inhibidores de la aromatasas.V. *Inhibidor/es de la aromatasas*
letrozol, 1305
obesidad, 500
perforación ovárica laparoscópica, 1307 1308
resistente al clomifeno, 1311 1312
sangrado
fisiopatología, 599 600
legrado, 609
tratamiento con estrógenoprogestágeno, 607 608
tratamiento con progestágenos, 606 607
tratamiento estrogénico, 608 609
señales de retroacción anómalas
concentraciones de estrógenos, 498
fallo del pico de LH, 499
síntomas clínicos, 488
subtipos, 487
tratamiento, 488 489
Anorquia, 367
Anosmia, 492
Antagonistas
de acción corta, 71
de acción prolongada, 72
de andrógenos, 80
fisiológicos, 72
Anticoncepción
calendario, análisis, 911
espermicidas, 1129 1130 1131
esponja, 1128
implante de LNG Jadelle, 1059
implante de LNG Norplant-2, 1059
índice de fallos, 911 912 1122
infecciones de transmisión sexual (ITS), 918
litigio, 919
métodos de barrera, 1121 1122 1123 1124 1125 1126 1127 1128 1129 1130 1131 1132 1133 1134

capuchón cervical, 1127 1128
protección frente a infecciones de transmisión sexual (ITS), 1124
riesgo de síndrome de shock tóxico, 1124
oral
ácido acetilsalicílico, 1023
acné, 1022 1035
adenomas secretores de prolactina, 1010 1011
administración vaginal, 1031
amenorrea, 1021
tras el uso de la píldora, 1011
anovulación, 1046 1047
antidepresivos tricíclicos, 1023
años de transición, 1044 1045
artritis reumatoide, 1034
aumento de peso, 994 1021
cambios en la voz, 995
cáncer colorrectal, 1001
cáncer de cuello uterino, 996 997
cáncer de mama, 998 999 1000 1001
efecto sobre, 647 653 654
cáncer endometrial, 995
cáncer ovárico, 995 996
cardiopatía congénita o valvulopatía, 1029
cefaleas, migraña, 1023 1024
cirugía programada, 1025 1026
cloasma, 994
clordiazepóxido, 1023
colitis ulcerosa, 1031
cómo tomar la píldora, 1016 1017 1038
inicio el domingo, 1016 1017
inicio inmediato, 1016 1017
posponer un período menstrual, 1017
componente progestágeno, 963 964 965 966 967 968 969
contraindicaciones absolutas, 1014
contraindicaciones relativas que requieren juicio clínico y consentimiento informado, 1014 1015
cribado de trombofilia, 991
cuándo cambiar a tratamiento hormonal posmenopáusico, 1047
cumplimiento (continuación), 1036
deportistas, 1032
depresión, 1030
desogestrel, 966
diabetes gestacionales, 992 1025
diabetes mellitus, 992 993 1025
diazepam, 1023
drepanocitosis, 1026
efectos en la usuaria sana, 980
efectos hematológicos, 995
eficacia, 975 976
fármacos que afectan, 1022 1023
elección de píldora, 1016
embarazo molar, 1002
endometriosis, protección frente a, 1033 1034
enfermedad cardiovascular sistema de la coagulación, 976 977 978
enfermedad en la vesícula biliar, 1026
enfermedad gonocócica, 1013
enfermedad inflamatoria pélvica, 1033
esclerosis múltiple, 1012
etinilestradiol, 963

exfumadora, 1045
fracaso, 1035 1036 1037
gestodeno, 966
glándula tiroidea, 1002
glándulas suprarrenales, 1002
hemoglobina A1c, 992
hemorragia
anovuladora, 608
intermenstrual, 598 599 1019 1020
por saturación de progesterona, 599
uterina disfuncional, 608
hepatopatías, 1028
hígado, 993
adenoma hepático, 994
cáncer hepático, 997 998
hepatopatía colestásica aguda o crónica, 993
litiasis biliar, 993
hipertensión, 989 990 991 992 1024
hirsutismo, 1035
anamnesis, 949
hiperlipidemia, 1028
tratamiento, 558
ictericia
colestásica, 993
obstructiva en embarazo, 1026
ictus, 985 986
incidencia en mujeres en edad de procrear, 986
inducida por el embarazo, 1025
infarto de miocardio, 983 984
incidencia en mujeres en edad de procrear, 984
infecciones de las vías urinarias, 1013
infecciones por clamidias, 1013
lactancia natural, 1006
leiomioma uterino, 1025
levonorgestrel, 965
lipoproteínas, 988 989
lupus eritematoso diseminado, 1027
mecanismo de acción, 974 975
medroxiprogesterona, acetato, 967
melanoma, 1001 1002
mestranol, 963
metabolismo de los hidratos de carbono, 992 993
molestias mamarias, 994
mujeres de edad avanzada, 1044 1045 1046 1047
mutación
factor V de Leiden, 979
frecuencias de portadores de la mutación de Leiden, 982
gen de la protrombina, 977
náuseas, 994
noretindrona, familia, 964
norgestimato, 966
norgestrel, 965
19-nortestosterona, 963 964
obesidad, 1029
paracetamol, 1023
patología mamaria benigna, 1029
poliquistosis ovárica, 1030
porfiria, 995

potencia, 974
preferencias en la prescripción, 980
preparación multifásica, 969
productos genéricos, 973
prolapso de la válvula mitral, 1027
pubertad, uso durante, 1011
qué hacer cuando se olvida tomar algún comprimido, 1017 1018 1019
quistes ováricos, 1022
reproducción posterior, 1004 1005
aborto espontáneo, 1004 1005
desenlace del embarazo, 1005
fertilidad, 1004
retraso en quedarse embarazada, 1004
resistencia a la insulina, 1030 sensibilidad a la insulina, 992
rospirenona, 968
síndrome premenstrual, 577
tabaquismo, 987 1028
hipercoagulabilidad, 977
teofilina, 1023
trasplante de órganos, 1031
trastorno disfórico premenstrual (TDPM), 968 969
trastornos alimentarios, 1030
trastornos convulsivos, 1026
trastornos hemorrágicos, 1028
trastornos oculares y auditivos, 1011 1012
tricomonas, 1013
tromboembolia venosa, 978 979 980 981 982
cribado de trastornos hereditarios, 982
riesgo relativo e incidencia real, 981
trombosis arterial, 983
uso inadvertido durante concepción y embarazo, 1003
anomalías cardíacas, 1003
complejo VACTERL, 1003
enfermedad inflamatoria intestinal, 1031
inicio del período posparto, 1005 1006 1007
malformaciones congénitas, 1003
mononucleosis infecciosa, 1031
vaginosis bacteriana, 1013
varicela, 1013
vía alternativa de administración, 1031
vigilancia analítica, 1015
Pearl, índice, 911
poscoital de urgencia, 1040 1041 1042 1043 1044
danazol, 1044
inserción de DIU de cobre, 1044
levonorgestrel, 1041 1042
mecanismo y eficacia, 1042
método terapéutico, 1042 1043
mifepristona, 1043 1044
riesgo de tromboembolia venosa, 1043
posterior al aborto, 946 947
preservativo, 1122 1123 1124
diafragma, 1124 1125 1126 1127
eficacia, 910 911 912 913
femenino, 1133 1134
origen del término, 1122
tras aborto, 946 947
uso a nivel mundial, 915 916

uso en Estados Unidos, 913 914 915 916
coito interrumpido, 1134
National Survey of Family Growth, 913
uso y ausencia de uso, efecto, 917 918
Anticonceptivos esteroideos
transdérmicos, 1053 1054 1055 1056 1057 1058
aplicación, 1054
concentraciones séricas hormonales, 1055 1056
cumplimiento, 1056 1057
desprendimiento, 1054
recomendaciones, 1054
hemorragia intermenstrual, 1056
índice de fracaso en mujeres obesas, 1056
método transdérmico, 1054 1055 1056
reacción cutánea, 1057
respuestas clínicas, 1056 1057
supresión de la ovulación, 1056
tromboembolia venosa, 1057 1058
variaciones del peso, 1056
vaginales, 1050 1051 1052 1053
anillo vaginal, 1050 1051
concentraciones de estrógenos y progestágenos circulantes, 1051
expulsión espontánea, 1052
hemorragia intermenstrual, 1052
motivos para la interrupción, 1052
NuvaRing, 1050
respuestas clínicas, 1051 1052 1053
Anticuerpos ováricos, 466
Antiestrógenos
puros, 78 79
tamoxifeno, 74
Antiprogestágenos, 80
Antitrombina III, 802
Apoproteínas, 35
Apoptosis, 131 200 201 202 203
Aromatasa (P450arom)
déficit, 360
inhibidores
anastrozol, 659 660 661 662 665
cáncer de mama, 1304
tratamiento, 659 660 661 662 663
exemestano, 659 660 661 662 665
letrozol, 659 660 661 662 665
pautas terapéuticas, 1305 1306
resultados, 1306 1307
Aromatización, 203
Arteria uterina, embolización, 154 155
Artritis reumatoide, anticonceptivos orales, 1034
Artrosis, tratamiento estrogénico, 853
Asherman, síndrome, 459 460
amenorrea y otros problemas, histeroscopia, 460
Asma premenstrual, 588
B
Bazedoxifeno, 727 728
BERKO, ratones, 65
 β -endorfina, 174
3 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa (3 β -HSD)
déficit, 354 355

insuficiencia, 546
11 β -hidroxilasa (P450c11), déficit, 353 354
Bioinformática, 26
BRCA1, 644 645
portadores masculinos, 645
pruebas de ADN para cribado, 644
BRCA2, 644 645
Bromocriptina, 778
mastalgia, 637
Bucle de retroalimentación fisiológica, 866 867 868 869 870
Bulimia nerviosa, 487 488 489
C
CA-125, análisis, 1234 1235
Cabergolina, 479
Caféina, aborto prematuro, 1218
Calcio
complementos y osteoporosis, 728 729 730
contenido alimentos, 730
parto, 321
requerimientos, 729
síndrome premenstrual complementos, 574
Calcitonina, osteoporosis, 740
Call, Emma, 118
Call-Exner, cuerpos, 118
Cambios en la voz, anticonceptivos orales, 995
Canales regulados por iones, 51
Cáncer
anticonceptivos implantables, 1071
colorrectal, anticoncepción oral, 1001
de mama
aborto, 642 939
actividad ovárica, 642 643
anticoncepción oral, 653 654 998 999 1000 1001
antioncogén mamario y ovárico (*BRCA1*), 644
aspiración con aguja, 666 667
cambio fibroquístico, 643
cribado mamográfico, 668 669 670 671
ecografía, 670 671
eficacia, 668 669 670
mamografía digital, 670
microcalcificaciones, 668
RM, 671
densidad mamaria mamográfica, 652 653
dietilestilbestrol (DES), 654 655
esteroides suprarrenales, 650
estriol, 651
estrógenos y andrógenos endógenos, 650 651 652
estrógenos y progestágenos exógenos, 652 653
factores alimentarios, 648 649 650
alcohol, 650
cantidad de grasa animal, 648
consumo de soja, 649
efecto del peso corporal, 649
factores de riesgo, 640 641
cálculo en paciente concreta, 640
embarazo, 641 642
familias de riesgo elevado, 644 645

lactación, 642
número de abortos, 642
ovariectomía, 642 643
patología mamaria benigna, 643
retraso en la procreación, 641
tendencia familiar, 644 645 646 647 648
frecuencia con la edad, 639
glándula tiroidea, 624 630 634 637
prolactina y varios fármacos no estrogénicos, 653
gonadotropina, 632 633
índice de supervivencia, 639 640 662 669
índices de mortalidad, 639
inhibidores de la aromatasas, 659 660 661 662 663 665 666
masa ósea, 651
mastectomía profiláctica, 646 647
ovariectomía profiláctica, 646 648
probabilidad de aparición a lo largo de la vida, 638
progesterona, endógena, 652
prolactina, 627
raloxifeno, 664 665
receptores y pronóstico clínico, 655
recomendaciones a pacientes de alto riesgo, experiencia reproductora, 641 642
reserpina, 634 653
síntomas vasomotores, 666
tamoxifeno, 655 656 657 658
cáncer de mama estudios de prevención, 663 664 665
tratamiento complementario, 655
tratamiento hormonal posmenopáusico, 652 653
endometrial
anticoncepción oral, 995
Depo-Provera, riesgo, 1085
glándula tiroidea, 895 896 897
hepático, anticoncepción oral, 997 998
lugar de incidencia, mujeres estadounidenses, 638
muertes en mujeres estadounidenses, 639
ovárico, 840 841 842
anticoncepción oral, 995 996
esterilización, 925
mama, 1322
Capacitación, 247 248 249
Capuchón cervical, 1127 1128
Cariotipo humano, 5
Catágeno, 535
Catecolestrógenos, 177 178 179
Cavéolas, 97
Cefalea menstrual, 583 584 585 586
Células
germinativas, 108 110
diferenciación sexual, 335 336
masa de células germinativas, 115 117
pérdida, 117
K, 130
Ciclo menstrual
activina, 211 212 213 214
aumento en la concentración de andrógenos a mitad de ciclo, 227
duración, 241 242
factor luteolítico, 236
fase folicular, 199 200 201 202 203 204 205 206 207 208 209 210 211 212 213 214 215 216 217 218 219 220 221 222 223 224 225 226

227 228
fase lútea, 233 234 235 236 237 238 239
folistatina, 211 212 213 214
inhibina, 211 212 213 214
niveles de progesterona, 235
normal, 241 242
ovulación, 228 229 230 231 232 233
pico de FSH, 232
pico de LH a mitad de ciclo
tiempo hasta la menstruación, 218
vida y capacidad esteroidogénica, 234
transición lútea-folicular, 239 240 241
variaciones de flujo y duración, 242
Cetrorelix, 153
Ciclooxigenasa
enzima, 306
vía, 306
Ciproterona, acetato, hirsutismo, 561
Circulación portal hipotálamo-hipofisaria, 158
Citalopram, 778
Citocinas, 136
placenta, 301 302
Citotrofoblastos, 264
Citrato de clomifeno
crecimiento y desarrollo endometrial, 1296
efectos secundarios, 1299
escotomas, 1299
esterilidad idiopática, 1312
farmacología, 1294 1295
enclomifeno, 1294
zuclomifeno, 1294
GCh, 1302
glucocorticoides, 1301
indicaciones, 1296 1297
inducción ovulación, 1291 1292 1293 1294 1295 1296 1297 1298 1299 1300 1301 1302 1303 1304 1305 1306 1307 1308 1309 1310 1311
1312 1313 1314 1315 1316 1317 1318 1319 1320 1321 1322 1323 1324 1325 1326 1327 1328
mecanismo de acción, 1294 1295
metformina, 1303 1304
moco cervical, 1295
ovario y embrión, 1296
pautas terapéuticas, 1297 1298 1299
prueba de estimulación, 1149 1150
resultados del tratamiento, 1299
riesgos del tratamiento, 1299 1300
aborto, 1300
cáncer de mama y ovario, 1300
embarazo múltiple, 1300
síndrome de hiperestimulación ovárica, 1300
tratamiento inhibitor preliminar, 1304
Clamidas, anticoncepción oral, 1013
Clatrin, 96
Climaterio, 681
Cloasma, anticoncepción oral, 994
Clonación, ADN, 21 22
Clonidina, 778
Codón, 12 13
de parada, 13
Colesterol

factor de predicción de coronariopatía, 707
HDL, 707 708
perfil colesterol/lipoproteínas óptimo, 708
perfil colesterol/lipoproteínas anómalo, 891
usado en síntesis de progesterona, 271
Comunicación
autocrina, 30
intracrina, 30 31
paracrina, 30
Conductos paramesonéfricos, 122 123
Conexina, expresión, 202
Conjugados
glucuroconjugados, 50
sulfoconjugados, 50
Corea, 852
Corteza suprarrenal fetal, 277 278 279 280 281
Corticoliberina (CRH), 159
amenorrea, 485
embarazo, 286
función, placentaria, 316
síntesis, 279
Corticotropina (ACTH), prueba de estimulación con ACTH, 550 551
Cortisol, 311
COX-1 y COX-2, 306
inhibidores específicos de COX-2, 310
Crecimiento, 399 400 401
estirón, niñas, 399
factor de crecimiento insulinoide I (IGF-I), 400 401
problemas con adolescentes sanos, 424 425 426 427 428 429 430 431 432 433
talla alta, 426 427
CRH.V. Corticoliberina
Cribado, marcadores múltiples, 298 299
Criopreservación
embriones, 1366 1367
ovocitos, 1378 1379
tejido ovárico, 1379 1380
Criptorquidia, 1263
Crisis catameniales, 586 587 588
Cromatina, inmunoprecipitación, 21
Cromosoma/s, 4 5
anomalías, 17
X frágil, síndrome, 449
Y, deleciones, 1262
Cuello uterino
cáncer, 844
anticoncepción oral, 996 997
DIU y riesgo, 1118
moco, estructura, 247
violación, 322 323
Cuerpo lúteo, 233
embarazo, dependencia, 270
vida y capacidad esteroideogénica, 234
CuSAFE-300, 1100
Cushing, enfermedad, 477 478
Cushing, síndrome
causa, 554 555 556
concentración sanguínea de ACTH, 555 556
cribado

cateterismo, seno venoso petroso, 555 556
concentración sérica de cortisol a medianoche, 553
dexametasona-CRH, prueba, 554
dosis baja, prueba de inhibición de, 2 días, 552
excreción de cortisol libre, orina de, 24 h, 552
hipofisario, RM, 556
inhibición con dosis elevadas de dexametasona, 555
nivel de cortisol salival nocturno, 552
prueba de estimulación CRH, 555
prueba de inhibición nocturna con dexametasona, 552 553
TC, 554 555
diagnóstico, 551 552 553 554
por la imagen, 554 556
etiología, 554
pseudo-Cushing, estados, 554

D

Dalkon, escudo, 1097
Danazol, 617
mastalgia, 637
DAX1, 279 280
Decidua
control de la secreción de prolactina, 299 300
síntesis de prolactina, 141 142
Dedos de cinc, 57
Deleciones en cromosomas X e Y, 464
Densidad ósea, 399 747 748V. también **Osteoporosis**
adolescencia, 1090
medición, 720 721
Depleción folicular, 1142
Deportista
anticoncepción oral, 1032
hipótesis del peso crítico, 874
niveles de leptina bajos, 874
Depresión
anticoncepción oral, 995 1030
hipérico, 787
Deshidroepiandrosterona (DHEA), 793
fetal, 273
producción fetal, 273
sulfato (DHEAS)
hirsutismo, 536
niveles, 689
producción fetal, 273
Deshidrogenasa, reacciones, 37
Desmolasa, reacción, 37
Desmopresina, 619
Desogestrel, 966
Desvenlafaxina, succinato, 778
Dexametasona
dosis elevada, prueba de inhibición, 555
hirsutismo, 548
inhibición con dexametasona, 547 552 553 555
prueba nocturna de inhibición con dexametasona, 552 553
DHEA.V. **Deshidroepiandrosterona**
DHEAS.V. **Deshidroepiandrosterona sulfato**
DHT.V. **Dihidrotestosterona**
Diabetes

gestacional (gravídica), anticonceptivos orales, 992 1025
mellitus
aborto prematuro, 1215
anticoncepción oral, 992 993 1025
tratamiento hormonal posmenopáusico, 849
Diafragma, 1124 1125 1126 1127
ajuste, 1126
beneficios, 1125
cronología, 1126
uso de espermicida, 1126
efectos secundarios, 1125
infecciones vías urinarias, 1125
irritación vaginal, 1125
profilaxis antibiótica, 1125
eficacia, 1125
elección y uso, 1124 1125 1126 1127
escudo de Lea, 1128
reevaluación, 1125
vigilancia, 1127
Diagnóstico genético preimplantacional (DGP), 1200 1201 1329
análisis cromosómico, 1360
clonación, 21 22
equipo y técnicas, 1359 1360
hibridación genómica comparativa, 1200 1201
hibridación *in situ* con fluorescencia (FISH), 1199 1360
Diclofenaco, prostaglandinas, 309
Dietilestilbestrol (DES)
cáncer de mama, mujeres expuestas, 654 655
riesgo de embarazo ectópico, 1383 1384
Diferenciación sexual normal
célula germinativa, 335 336
desarrollo de conductos genitales
mesonéfrico (de Wolff), 339 340
paramesonéfrico (de Müller), 341 342
genética, 332 333 334 335
genitales externos, 342 343 344
ovario, 337 338
sistema nervioso central, 344 345
testículo, 336 337
Dihidrotestosterona (DHT), 343 375
Dilatación vaginal de Frank descrita, 456
Dimerización, 44 58 61
Disfunción de la ovulación, 1156
Disgenesia gonadal, 460 461
cariotipo XY, 463
completa, 365 366
mixta, 381
parcial, 366
Dismenorrea, 579 580 581 582 583
antiinflamatorios no esteroideos, 581
diagnóstico, 580 581
endometriosis, 579 580 581 582 583
adolescentes, 581 582
epidemiología, 579
fisiopatología, 579 580
inhibidores de la síntesis de prostaglandinas, 581 582
prevalencia, 579
primaria, 579 580 581

prostaglandina F_{2a} (PGF_{2a}), 580
secundaria, 579 580 581 582
tratamiento, 581 582 583
Dispositivo intrauterino (DIU)
aborto espontáneo, 1109 1110
aborto séptico, 1110
actinomicosis, 1109
adolescentes, 1111
afecciones que comprometen el éxito, 1111
amenorrea, DIU que contiene progestágeno, 1106
anillo de Gräfenberg, 1096
anillo de Ota, 1096
anomalías congénitas, riesgo, 1110
antibióticos preventivos, 1107
anticoncepción poscoital de urgencia, 1044
asa de Lippes, 1097 1099
bacteriosis vaginal, 1108
complicaciones obstétricas, 1110
CuSAFE-300, 1100
desplazado, 1117 1118
DIU de cobre, 1098 1100
dispositivo que contiene levonorgestrel, endometriosis, 1103
ferropenia, 1106
hemorragia menstrual, 1118
efectos secundarios, 1105 1106 1107 1108 1109
eficacia, 1103 1104 1105
EIP, 1098
embarazo ectópico, 1105
endocarditis bacteriana, 1108
endometritis, 1108
E. nodatum, 1109
escudo de Dalkon, 1097
espiral de Margulies, 1096
espiral Saf-T, 1097
expulsión, 1101
extracción, 1101 1108
gonorrea o infección por clamidias, 1108
hemorragia uterina, 1105
índice de fallo, 1104
infección bacteriana, 1107
infección pélvica, 1107
mecanismo de acción, 1101 1102
menorragia, tratamiento, 1102
momento para la colocación
durante cesárea, 1113
lactancia natural, 1113
tras aborto primer trimestre, 1113
vaginal, 1113
Mirena, 1100
mujeres de edad avanzada, 1118 1119
Multiload-375, 1100
Nova T, 1100
ParaGard, 1099
parto pretérmino, incidencia, 1110
profilaxis antibiótica, 1108
selección de pacientes, 1111 1112 1113
TCu-380A, 1099

uso en Estados Unidos, 1098
uso prolongado, 1107
virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), riesgo, 1109
DIU.V. Dispositivo intrauterino
Djerassi, Carl, 954
Dominancia autosómica, 17
Dopamina
agonistas
factores de riesgo, 1328
efectos secundarios, 1327
indicaciones, 1326
inducción ovulación, 1325 1326 1327 1328
pautas de tratamiento, 1326 1327
resultados, 1327
vía, 167 168
D-Quiro-inositol, 506
Drepanocitosis, anticonceptivos orales, 1026
Drospirenona, 968
síndrome premenstrual, 577
Duchas vaginales poscoitales, 1130
E
E. nodatum, uso de DIU, 1109
Eflornitina, clorhidrato, hirsutismo, 563
Eicosanoides, 306
Eje hipotálamo-hipófiso-gonadal
infancia e inicio de la adolescencia, 393
mecanismos de control central
ácido γ -aminobutírico, 394 395
glutamato, 395
neuropéptido Y, 395
pubertad, 394
señales periféricas
leptina, 396 397
metabólicas, candidatas, 397
vida fetal y lactancia, 392 393
Ejercicio físico
amenorrea, 489 490 491 492
balance energético negativo, 490
elevado de los corredores, 489 490
Embarazo
abdominal, 1407
cervical, 1409
concentraciones de prolactina, 300
dependiente de la presencia de cuerpo lúteo, 270
ectópico, 1067
aborto, 944
anamnesis, 1381 1382
anticoncepción oral, 1384
anticuerpos heterófilos, 1387
cicatriz de cesárea, 1409 1410
cirugía pélvica o abdominal previa, 1394
cirugía tubárica previa, 1394
concentración sérica
 β -GCh, 1387 1388 1389
progesterona en embarazo ectópico, 1391 1392
recuperación de vellosidades coriónicas, 1392
cribado, 1394 1395
culdocentesis, 1397

DIU, 1384
ducha vaginal, 1385
ecografía transvaginal, 1389 1390 1391
embarazo
abdominal, 1407
cervical, 1409
heterotópico, 1406 1407
intersticial, 1408
ovárico, 1407 1408
epidemiología, 1382 1383
esterilidad y riesgo, 1384
esterilización, 925
tubárica, 1384
expresión de las franjas, 1405
factores de riesgo, 1383 1384 1385
incidencia, 1382 1383
indicaciones de salpingectomía, 1405
indicadores pronóstico, 1396 1397
características bioquímicas, 1396
características ecográficas, 1396 1397
infección pélvica, 1381
legrado uterino, 1392 1393 1394
biopsia con catéter, 1394
lugares de implantación, 1385 1386
metotrexato, 1396 1397
pautas terapéuticas para embarazo ectópico, 1398 1399 1400 1401
patología tubárica y riesgo, 1383
riesgo de muerte relacionado, 1382
salpingostomía lineal, 1404
síntomas, 1386 1387
tratamiento
expectante, 1395
médico, 1396 1397 1398 1399 1400 1401 1402 1403
quirúrgico, 1403 1404 1405 1406
evoluciones, 1405
persistente, 1405 1406
vasectomía, 1384
GCh, 286
glándula tiroidea, 898 899 900 901 902 903 904 905
hormonas tiroideas maternas, 899
heterotópico, 1390 1406 1407
hipertiroidismo, 903 904
hipotiroidismo, 904 905
hormonas
esteroideas, 269 270 271 272 273 274 275 276 277 278 279 280 281 282 283 284
liberadoras de tipo hipotalámico, 286
proteicas, 284 285 286 287 288 289 290 291 292 293 294 295 296 297 298 299 300 301 302 303 304 305
índice total de pérdida tras la implantación, 258
intersticial, 1408
medición de estrógenos, 281 282
molar, anticonceptivos orales, 1002
molas hidatiformes, 290
ovárico, 1407 1408
prolactinomas, 481 482
Embrión, genoma, actividad, 258
Encefalina, 174
Enclomifeno, 1294
Endocitosis mediada por receptores, 96

Endometrio
ablación, 615 616 617
angiopoyetinas, 140
cambios histológicos, ciclo de ovulación, 123 124 125 126 127 128 129 130 131 132 133 134 135
cáncer, 600 604 610 611 617
células ciliadas y microvellosidades, 126 127
citocinas, 136
decidua (caduca), 141 142
endotelinas, 139
estrato compacto, 129
estrato esponjoso, 129
factor de necrosis tumoral α (TNF- α), 132
fase de implantación, 129 130
fase proliferativa, 126 127
fase secretora, 128 129
fibronectina, 138 139
hemorragia uterina disfuncional, 597 598 599
hiperplasia, tratamiento progestágeno, 692 693
integrinas, 139
laminina, 138 139
legrado por aspiración en consulta, 692
lípidos, 136
medición del grosor endometrial con ecografía transvaginal, 692 796 797
membrana lisosómica, 131
menstrual, 125 126
metaloproteinasa de la matriz, 132
métodos, 597 598 599
péptidos, 136
privación de progesterona, 132
productos, 136 137 138 139 140
prostaglandinas, contenido, 133
proteínas fijadoras, factor de crecimiento insulinoide, 142
resultados, 597 598 599
sistema de canales nucleolar, 129
tibolona, efecto, 773 774
uteroglobina, 132

Endometriosis
adenocarcinoma, 1248
adolescentes, 581 582
anticonceptivos mixtos, 1239 1240
CA-125 análisis, 1234 1235
cambios epigenéticos, 1229 1230
clasificación y sistemas de estadificación, 1237 1238
danazol, 1242 1243
definición, 1221
diagnóstico
clínico, 1233 1234
prueba terapéutica, 1235 1236
quirúrgico, 1236 1237
implante peritoneal, 1236
laparoscopia, 1236
dispositivo intrauterino que libera levonorgestrel, 1240
dolor, 1230 1231
asociado a enfermedad leve, 1231
gravedad, 1231
mecanismos, 1230 1231
edad y época de diagnóstico, 1221
Endometriosis Association, 1248

esterilidad, mecanismos, 1231 1232 1233
fecundación *in vitro* (FIV), 1231 1331 1332
genética, 1226
GnRH, 1241 1242
histerectomía, 1245
inhibidores de la aromatasasa, 1243 1244
inmunobiología, 1224 1225 1226
laparoscopia, 1244
laparotomía, 1244
LUNA (ablación laparoscópica, nervio uterosacro), 1247
mecanismos moleculares
producción de estrógenos, 1227 1228
producción de prostaglandinas, 1228
resistencia a la progesterona, 1228 1229
neurectomía presacra, 1247
ovariectomía bilateral, 1245
patogenia, 1222 1223
prevalencia, 1221
progestágeno, 1240
pruebas de imagen, 1235
resultados del tratamiento médico, 1239 1240 1241 1242 1243 1244
dolor, 1244
fecundidad, 1239 1240
volumen enfermedad, 1244
resultados del tratamiento quirúrgico, 1244 1245 1246 1247 1248
dolor, 1245
fecundidad, 1244
tamoxifeno, 657 658
teoría de metaplasia celómica, 1223
tratamiento
empírico, 1248
estrógeno-progestágeno, 1248
médico, 1239
preoperatorio, 1247 1248
quirúrgico, 1244 1245 1246 1247 1248
enfermedad mínima y leve, 1245 1246
enfermedad moderada y grave, 1246 1247
neurectomía presacra, 1247
Endometritis
crónica, 611
uso de DIU, 1108
Endorfina, 211
 β , 174
Endotelinas, 139 596
1, 139 220
Enfermedad/es
auditivas, anticoncepción oral, 1011 1012
autoinmunitaria, 466 467
cribado, 449 450
cardiovascular, 704 705 706 707 708 709 710 711 712 713
homocisteína, 712
lipoproteína, 713
de alta densidad (HDL)
niveles, 707 708
perfil colesterol/lipoproteínas óptimo, 708
proteína C reactiva, 711 712
tibolona, efecto, 771 772 773
triglicéridos, 708

gonocócica, anticoncepción oral, 1013
inflammatoria intestinal, anticoncepción oral, 1031
inflammatoria pélvica (EIP) DIU, 1098 anticonceptivos orales, 1012 1013
oculares, anticoncepción oral, 1011 1012
trofoblástica, hipertiroidismo, 295
Enzimas
proteolítica, 230
5 α -reductasa, 48
restricción, 18
Epidídimo, 244
Epigenética, 18
Epilepsia catamenial, 586 587 588
fisiopatología, 586 587
tratamiento, 587 588
Equol, 791 792
ERKO, ratón, 65
Esclerosis múltiple, anticoncepción oral, 1012
Esperanza de vida, 674
mujeres, 674
Espermatozoides. V. también *Semen*
acrosina, 254
aglutinación, 1267
anticuerpos, 1273
aspiración epididimaria, 1291
capacitación, 247 248 249
células redondas, 1271 1272
criterios estrictos, 1270
descenso entre la vagina y la trompa, 246 247
donante, 1286 1287
calidad de muestras congeladas, 1287
directrices establecidas por la
American Society for Reproductive
Medicine, 1286
estructura de la cromatina y esterilidad, 1274 1275
extracción y aspiración testiculares de espermatozoides, 1291
flagelo, 244
Kruger (Tygerberg), 1270
leucocitospermia, 1271 1272
membrana acrosómica, 244
movilidad hiperactivada, 247
pH-20, 257
pH-30, denominado también fertilina, 257
pruebas funcionales
acrosómica, 1274
ADN, 1274 1275
análisis de fijación a la zona pelúcida, 1273 1274
análisis de penetración, 1273
autoanticuerpos, 1272 1273
espermiograma por ordenador, 1274
estructura de la cromatina, 1274 1275
pruebas bioquímicas, 1274
requisitos para mantener la espermatogénesis, 1252
transporte, 244 245 246 247 248 249 1264
vida fecundable, 246
ZP3, ligando primario, 254
Espermicidas, 1129 1130 1131
ducha vaginal poscoital, 1130

efectos secundarios, 1130 1131
alergia, 1131
eficacia, 1130
protección frente a infecciones de transmisión sexual, 1129
Espironolactona, hirsutismo, 560 561
síndrome premenstrual, 577 578
Esponja anticonceptiva, 1128 1129
Esterilidad
adherencias intrauterinas (síndrome de Asherman), 1175 1176
adopción, 1190
anamnesis menstrual, 1161
anomalías congénitas uterinas, 1172 1173
anomalías, interacción espermatozoidemoco, 1168 1169
biopsia endometrial, 1164 1165 1166
causas, 1156 1157 1158
disfunción ovuladora, 1156
factores masculinos, 1156
patología tubárica y peritoneal, 1156
cocaína, 1155
coito, 1156
concentración sérica de progesterona, 1162 1163
consumo de alcohol, 1155
datación endometrial, 1166 1185
disfunción ovulatoria, 1161 1162 1163 1164 1165 1166 1167
ecohisterografía, 1181
eficacia reproductora normal, 1155 1156
endometritis crónica, 1177
epidemiología, 1138 1139 1140
estimulación ovárica empírica, 1283 1284
evaluación de la esterilidad femenina
exploración física, 1159
fibrosis quística cribado, 1160
infecciones de transmisión sexual cribado, 1160
varicela cribado, 1160
anamnesis, 1159
inmunidad rubéola, cribado, 1160
excreción uterina de LH, 1163 1164
factor/es
ambientales y estilo de vida, 1154 1155
cervical, anomalía en interacción erpermatozoide-moco, 1168 1169
masculino, 1160 1161
tubárico, oclusión tubárica y adherencias anexiales, 1177 1178 1179 1180 1181 1182 1183 1184 1185
uterino: anomalías anatómica y funcionales, 1169 1170 1171 1172 1173 1174 1175 1176 1177
fase lútea, déficit, 1164 1165 1166
histerosalpingografía, 1170
histeroscopia, 1172
idiopática
citrato de clomifeno, 1187 1188
estimulación ovárica, 1186
gonadotropinas exógenas, 1188 1189
IIU, 1187
incidencia, 1186
laparoscopia, evaluación, 1185
tratamiento combinado, 1190
con citrato de clomifeno e IIU, 1187 1188
gonadotropinas exógenas e IIU, 1188 1189
indicaciones para evaluación, 1158 1159
inhibidores de prostaglandina sintasa, 1167

inseminación intrauterina (IIU).V. *Inseminación intrauterina*
marihuana, 1155 1264
masculina
anamnesis, 1265
anomalías cromosómicas, 1277
biopsia testicular, 245 1280
causas, 1259 1260
déficit androgénico, envejecimiento masculino, 1257 1258 1259
deleciones en cromosoma Y, 1262
diabetes mellitus, 1261
ecografía transescrotal, 1276
ecografía transrectal, 1276
enfermedad crónica, 1264
espermograma, 1266 1267 1268 1269 1270 1271 1272
estimulación vibratoria y eletroeyaculación, 1290
evaluación, 1265 1266 1267 1268 1269 1270 1271 1272 1273 1274 1275 1276 1277
endocrina, 1275
genética, 1276 1277
indicaciones, 1265 1266
urológica, 1275 1276
exploración física, 1265
eyaculación retrógrada, 1280
fármacos, 1264
función testicular, espermatogénesis, 1250 1251
función testicular, regulación hormonal, 1251 1252 1253 1254
idiopática, 1280 1281
mutación génica, fibrosis quística, 1353
riesgo genético asociado a ICSI, 1291 1292
temperatura escrotal, 1250
tratamiento
antibiótico, leucocitoespermia, 1280
médico, 1277 1278 1279 1280 1281
quirúrgico, 1287 1288 1289 1290
miomas uterinos, 1173 1174 1175
peso, 1159
pólipos endometriales, 1176 1177
prevalencia, 1165
prueba poscoital, 1168 1169
reserva ovárica, pruebas, 1147 1148 1149 1150 1151 1152 1153
retraso en edad de procrear entre mujeres estadounidenses, 1139
riesgo de embarazo ectópico, 1383 1384 1385
tabaquismo, 1154
temperatura corporal basal (TCB), 1161 1162
tiempo para concepción, 1156
ultraecografía transvaginal y ecohisterografía con solución salina, 1171
Esterilización, 921 922 923 924 925 926 927 928 929 930 931 932 933 934 935 936
cáncer de ovario, 925
eficacia, 924 925
electrocirugía unipolar, 928
embarazo ectópico, 925
Filshie, pinza, 929 930
historia, 921 922 923 924
Hulka-Clemens, pinza con resorte, 928 929
índice de fallos, 924
Irving, método, 922
menstruación, 934
método/s bipolar, 928
electroquirúrgicos, 927 928

femeninos índice de fallos, 926
masculinos, 935 936
transcervical, 932 933
Uchida, 922 923
vaginal, 933
minilaparotomía, 932
Pomeroy, método, 921 924
reversibilidad, 934 935
sexualidad, 933
silastic, anillo, 930 931 932
técnicas, femenina, 926 927 928 929 930 931 932 933
vasectomía, 935 936
cáncer de próstata, 935 936
inversión, 936
Esteroides
excreción, 50
mecanismo de acción, 52 53 54 55
suprarrenales, cáncer de mama, 650
tasa de producción sanguínea, 690
transporte sanguíneo, 43 44
Esteroidogénesis, 36 37 38 39 40 41
cuerpo lúteo, 237
glándula suprarrenal, activina, IGF, SF-1 y DAX-1, 279 280
ovárica, 207
reacción de deshidrogenasa, 37
reacción de desmolasa, 37
reacción de hidroxilación, 37
receptores implicados, 89
saturación, 37
sistema bicelular, 41 42 43
unidad fetoplacentaria, 269
Estes, técnica, 252
Estradiol
poliquistosis ovárica y niveles, 502
transición perimenopáusica, 682
Estrano, núcleo, 32
Estrato
compacto, 129
esponjoso, 129
Estriol, 282
cáncer de mama, 651
diagnóstico diferencial de estriol extremadamente bajo, 284
tratamiento hormonal posmenopáusico, 792
Estrógeno. V. también *Tratamiento hormonal posmenopáusico*
andrógeno usado para síntesis de, 273
conversión de androstenodiona, 690
embarazo, 273 274 275 276 277
endógeno, cáncer de mama, 650 651 652
exposición sin oposición, 692 693 694 695
glándula suprarrenal fetal, 280
medición, 281 282
en líquido amniótico, 282
memoria verbal, 703
precursores básicos, 273
privación de estrógenos posmenopáusica, 695 696 697 698 699 700 701 702 703 704
progesterona, respuesta de retroacción positiva, 227
receptor expresión, 140

receptores GnRH, neuronas, 187
riesgo de tromboembolia, 609
tratamiento estrogénico intravenoso, 609
tratamiento estrogénico oral dosis elevada, 609
tratamiento para anovulación, 608 609
Etinilestradiol, 963
Etonogestrel, 1050 1051 1052
Eucariotas, 4
Euforia de la corredora, 489 490
Excreción de esteroides, 50
Exón, 12
Extrofia cloacal, 364
F
Factor
de crecimiento
angiogénico, 219
derivado de plaquetas, 219
endotelial vascular (VEGF), 219
fibroblastos, 219
insulinoide (IGF), 88 89 130 279
acciones ováricas, 216 217 218
I (IGF-I), pubertad, 400 401
receptores, 215 216
placenta, 301 302
de diferenciación, crecimiento, 9 202
V de Leiden, mutación, 979
aborto prematuro, 1212
frecuencia de portadores de la mutación, 982
tromboembolia venosa, anticoncepción oral, 977
de necrosis tumoral α (TNF- α), 132 220
esteroidogénico 1 (SF-1), 279
transformador del crecimiento, 219
Falopio, Gabriele, 122V. También **Falopio**
Falopio, 106
Fase
folicular
duración hasta estado preovulatorio, 200
reclutamiento, 201
lútea, 233 234 235 236 237 238 239
déficit, 1217 1218
proliferativa, 126 127
secretora, 128 129
Fecundación, 253 254 255 256 257 258 259
capacidad, 1137 1188 1283
in vitro (FIV)
cribado genético, preimplantación (CGP), 1360 1361 1362
criopreservación de embriones, 1366 1367
índices de éxito en los ciclos de transferencia, 1367
ovocitos, 1378 1379
cultivo embriones, 1356 1357 1358 1359 1360 1361 1362
cultivo ampliado (blastocisto), 1356 1357 1358
sistemas de cocultivo, 1356 1357
descendencia, 1369 1370 1371 1372
anomalías congénitas, 1370 1371
anomalías cromosómicas, genéticas y epigenéticas, 1371
cáncer, 1372
desarrollo neurológico, 1371 1372
parto pretérmino y bajo peso al nacer, 1369 1370

diagnóstico genético, preimplantación (DGP), 1329
análisis cromosómico, 1360
células germinativas, 1223
clonación, 21 22
detección de trastornos monogénicos, 1262
equipo y técnicas, 1359 1360
hibridación genómica comparativa, 1200 1201
hibridación *in situ* con fluorescencia (FISH), 1199 1360
donación de ovocitos
desarrollo endometrial controlado, 1374 1375
embarazo subrogado, 1377
evaluación de receptoras, 1373 1374 1375
evaluación de donantes, 1373
indicaciones, 1373
margen de implantación, 1374
progesterona, 1375
resultados, 1376 1377
sincronización embrión-endometrio, 1373
soporte lúteo, 1375
tratamiento estrogénico, 1374
embarazo ectópico, 1385
embarazo múltiple, 1318
endometriosis, 1330 1331 1332
avanzada, 1332
mínima o leve, 1332
evaluación previa
cribado enfermedades infecciosas, 1340
evaluación del útero, 1340
factor masculino, 1160 1161
fecundación, 1352 1353 1354 1355 1356
reserva ovárica, 1340
transferencia de embriones, 1363 1364
factor masculino de esterilidad, 1332 1333
evaluación genética en hombres con oligospermia, 1333
fibrosis quística, 1353
indicaciones, 1330 1331 1332 1333 1334 1335
hidrosalpinge comunicante, 1331
insuficiencia ovárica y disminución de la reserva ovárica, 1334
obstrucción tubárica distal, 1330
trastornos ováricos, 1333
útero no funcional, 1335
indicadores pronósticos de éxito disminución de los índices de éxito con la edad materna, 1335
estradiol sérico el día, 3 del ciclo, 1337
FSH sérica el día, 3 del ciclo, 1337
prueba de estimulación con citrato de clomifeno, 1149 1150
maduración de ovocitos, 1350 1351 1352
transferencia del citoplasma y la vesícula germinativa, 1351
malformaciones congénitas, 1370
MESA, 1329
pautas de estimulación ovárica, 1340 1341 1342 1343 1344 1345 1346 1347 1348 1349
adición de antagonista de GnRH, 1347 1348 1349
agonista de GnRH ultracorto, 1343
ciclo natural, 1341
ciclo típico de «protocolo largo» 1342 1343 1344 1345 1346
citrato de clomifeno, 1341 1342
control con mediciones de estradiol y ecografía transvaginal, 1344
disminución progresiva, 1343
dosis de la forma recombinante de GCh, 1344

estimulación de gonadotropinas exógenas y agonista de la GnRH, protocolos largos, 1342 1343 1344 1345 1346 1347 1348 1349
FSH recombinante (rFSH), 1343
grosor del endometrio, 1344
índices de embarazo, 1348
menotropinas urinarias (GMh), 1343
mujeres con respuesta alta, opciones terapéuticas, 1345
mujeres con respuesta baja, 1345
poliquistosis ovárica, inconvenientes, 1348 1349
protocolo corto, 1346
tratamiento complementario con GMh o rHL, 1344
tratamiento con citrato de clomifeno y gonadotropinas exógenas, 1341
recuperación de ovocitos, 1349 1350 1351 1352
complicaciones, 1350
riesgos de bajo peso al nacer, 1369
riesgos de prematuridad, 1369
SART/ASRM, datos, 1365 1368
síndrome del folículo vacío, 1350
técnica convencional, 1349 1350
tratamiento antibiótico profiláctico, 1350
síndrome de hiperestimulación ovárica, 1333
soporte de la fase lútea, 1365 1366
dosis complementarias de GCh, 1366
progesterona, 1366
técnicas de recuperación de espermatozoides, 1353 1354 1355
aspiración espermática
ausencia bilateral congénita de los conductos deferentes, 1353 1354
epididimaria, 1354
estimulación vibratoria y electroeyaculación, 1354
extracción y aspiración testicular de espermatozoides (TESE), 1354 1355
eyaculación retrógrada, 1354
inyección intracitoplásmica de espermatozoides, 1355 1356
transferencia de embriones, 1363 1364 1365
catéteres de transferencia, 1363
dificultades potenciales, 1363
directrices SART/ASRM, 1365
guía ecográfica, 1364
incubación asistida, 1362
medios de transferencia, 1363
número de embriones de transferencia, 1365
técnica, 1364
tratamiento con citrato de clomifeno y gonadotropinas exógenas, 1309
Fecundidad, 1137 1155
aumento de concentraciones de FSH circulante, 1143
envejecimiento, 1140 1141 1142 1143 1144 1145 1146 1147 1148 1149 1150 1151 1152 1153
fisiología del envejecimiento reproductor, 1141 1142 1143 1144 1145 1146 1147
genética, 1144
inhibina B, niveles, 1143
masculina, 1147
mecanismos, disminución de la fecundidad relacionada con la edad, 1142
número de folículos restantes, 1143
Ferguson, reflejo, 184
Feromonas, 163
Ferriman-Gallwey, sistema de puntuación, 542 543
Feto
circulación, 324 325
prostaglandinas, 324 325
fisiología de la glándula tiroidea, 900 901 902
hormonas tiroideas, 900

maduración pulmonar, 325 326 327
lecitina/esfingomielina (L/E), cociente, 323 326
respiración, prostaglandinas, 325
Fibrinólisis, tratamiento hormonal posmenopáusico, 801 802
Fibronectina, 138 139
Finasterida, hirsutismo, 562
FISH (hibridación *in situ* con fluorescencia), 20
Fitoestrógenos, 783 784
cognición, 789
efecto sobre los lípidos, 787 788
ipriflavona, 789
mama, 789 790
prevención de patología cardiovascular, 787 788
prevención de pérdida ósea, 788 789
resumen de efectos clínicos, 791
FIV. V. Fecundación *in vitro*
Flagelo, 244
Fluoruro, 740
Fluoxetina, 778 882
síndrome premenstrual, 576
Flutamida, hirsutismo, 562
Folículo
antral, 205 206 207 208 209 210 211 212 213 214 215 216 217 218 219 220 221
crecimiento, 118 119
y desarrollo, 221 222 223 224 225 226
expresión de conexina, 202
formación, 114 115
función de LH en el desarrollo, 207
preantral, 203 204 205
preovulatorio, 226 227 228
primordial, 114 115 200 201 202 203 204 205
crecimiento y atresia, 200
selección del dominante, 207 208 209 210
sistema dos células-dos gonadotropinas, 205 206 207
vascularidad tecal, 208
Folistatina, 211 212 213 214 302 303
formas, 172
Folotropina (FSH), 159
actividad biológica, 188
niveles aumentados en la pubertad, 394
pico, 232
progesterona, responsable del pico de FSH, 227
receptores, 118
respuesta al ácido hialurónico, 232
transición perimenopáusica, 682
FOXL2, 202
Frisch, 874
FSH. V. **Folotropina**
Función ovárica
anovulación crónica
hiperprolactinemia, 446 447 448
trastorno tiroideo, 444 445
tratamiento general, 448
bioanálisis de producción estrogénica, 442 443
concentración sérica de estradiol, 442
concentración sérica de FSH, 443 444
insuficiencia ovárica

cariotipo, 449
cribado autoinmunitario, 449 450
premutaciones del cromosoma X frágil (*FMRI*), 449
G
GABA (ácido γ -aminobutírico), 394 395
Gabapentina, 778
Galactorrea, implantes sistemas de anticoncepción, 1070
Galactosemia, 470
GCh.V. *Gonadotropina coriónica humana*
GCh- β
embarazo ectópico y concentración sérica, 1406
embarazo múltiple y concentración sérica, 1318
expresión específica placentaria, 92
Gen/es
autosómico dominante, 17
autosómico recesivo, 17
codón, 12 13
codones de parada, 13
complementariedad molecular, 14
exón, 12
genómica, 25 26
herencia recesiva ligada al cromosoma X, 18
identificación, 23 24
intrón, 12
marco de lectura abierto, 13
mitocondriales, 4
mutaciones, 16
proteómica, 25 26
región promotora, 12
sellado, 18
traducción, 15 16
transcripción, 14 15
Genitales ambiguos
diagnóstico diferencial
infravirilización XY, 384 385 386
patrón de cromosomas sexuales mixto, 386
virilización XX, 384
evaluación diagnóstica
anamnesis y exploración física, 382 383
evaluación analítica inicial, 383
pruebas de imagen, 383
tratamiento clínico en niños
asesoramiento familiar, 387
asistencia a largo plazo, 389
decisiones sobre el género, 387 388
estabilización, 387
Genómica, 25 26
Gestodeno, 966
Ghrelin, 870
GIFT (transferencia de gametos en las trompas de Falopio), 1329 1377
Ginkgo, enfermedad de Alzheimer, 787
Glándula
pineal, 191 192 193
posible función en los seres humanos, 192
tumores pineales hiperplásicos, 191
suprarrenal
anovulación, 540
anticoncepción oral, 1002

anticuerpos, 466 467
crecimiento en respuesta a GCh, 278
defectos enzimáticos
déficit de, 3β -hidroxiesteroide deshidrogenasa, 354 355
déficit de, 11β -hidroxilasa, 353 354
déficit de, 21-hidroxilasa (P450c21), 349 350 351 352 353
no clásicos, hirsutismo, 549 550 551
esteroidogénesis, 279
fetal, entorno con abundantes estrógenos, 280
incidentalomas, 547
insuficiencia, 450 466 467
tiroidea
anticonceptivos orales, 1002
aspiración con aguja fina, 897 898
embarazo, 898 899 900 901 902 903 904 905
hormonas tiroideas maternas, 899
tiroiditis puerperal, 905
factores de riesgo de cáncer tiroideo, 897
fisiología del feto y el neonato, 900 901 902
fisiología normal, 885 886 887
hormonas tiroideas fetales, 900
hormonas tiroideas neonatales, 901
nódulos, 895 896 897 898
pruebas funcionales, 888 889
receptores, 887
síndrome premenstrual, 575
Globulina fijadora
de hormonas sexuales, 43 44
de tiroxina, 887
Glucosa, interpretación de la respuesta a las 2 horas, 548
GnRH, 159 160
agonistas, 179 180 181
efectos secundarios, 152 153
esteroides, 153
hemorragia uterina disfuncional, tratamiento, 615
tratamiento de liomiomas, 152 153
uso clínico, 181
antagonistas, 179 180 181
uso clínico, 181
células que producen, 162
efectos de retroalimentación, 164
elaboración, gonadotropinas, 186
embarazo, 286
endometriosis, 1241 1242
GnRH-II, 159 160
hipotálamo, 162 163 164
hirsutismo, 563
tratamiento con agonistas, 562
inducción de la ovulación, 1322 1323 1324 1325
indicaciones, 1323
monitorización del tratamiento, 1324
pautas terapéuticas, 1323 1324
resultados, 1324 1325
receptores estrógenos neuronas, 187
respuesta hipofisaria, 187
secreción, 164 165 166
pulsátil, 166 210
control, 167 168 169 170

cronología, 166 167
semivida, 166 167
síndrome de Kallmann, 162
tratamiento agonista, síndrome premenstrual, 577
tratamiento de leiomiomas, 152
Gónada
estadio de diferenciación, 108 109 110 111
ovogonios, 112
Gonadolibarina (GnRH), 159 160V. también **GnRH**
Gonadotropina/s
acción GnRH, 186
amenorrea, 443
coriónica humana (GCh)
clomifeno, 1302
embarazo, 287 288 289 290 291
función, 288
niveles, 289
falsos positivos, 291
fetal, 107
niveles en sangre, 289
producción antes de implantación, 303
producción y secreción, 288
diferencia sexual, niveles fetales, 194
inducción de la ovulación, 1309 1310 1311 1312 1313 1314 1315 1316 1317 1318 1319 1320 1321 1322
cáncer de mama y ovárico, 1322
control del tratamiento, 1315 1316
ecografía, 1316
estradiol sérico, niveles, 1315 1316
gestación múltiple, 1317 1318 1319
indicaciones, 1311 1312
pauta escalonada, 1313 1314
pautas terapéuticas, 1313 1314 1315
reducción, gestación múltiple, 1319 1320
resultados del tratamiento, 1317
riesgos del tratamiento, 1317 1318 1319 1320 1321 1322
síndrome de hiperestimulación ovárica, 1320 1321 1322
tratamiento secuencial, 1314
secreción, 170 171
vida fetal, infancia y pubertad, 193 194 195 196 197
síntesis, 170
Gräfenberg, anillo, 1096
Granulosa
aromatasa, actividad, 205
hormona antimülleriana, 220
receptores LH, 205 206
Graves, enfermedad (bocio tóxico difuso), 892 893
H
HABITS, 847 848 849
Haplotipos, 24
HDL.V. **Lipoproteínas de alta densidad**
Hemorragia.V. **Hemorragia uterina disfuncional; Menstrual**
puerperal, 323 324
uterina disfuncional
ablación endometrial, 615 616 617
aborto, 944
ácido tranexámico, 615
adenomiosis, 612 613

agonista GnRH, tratamiento, 615
anovulación, 1046
anticonceptivos mixtos, 614
anticonceptivos orales, 608
antiinflamatorios no esteroideos, 614
danazol, 617
diagnóstico diferencial, 600 601 602
alteraciones menstruales tras ligadura de trompas, 601 602
coagulopatía, 601
ecografía, 608
ecohisterografía, 605 608 611 612
endometritis crónica, 611
evaluación diagnóstica, 602 603 604
biopsia, aspiración en consulta, 604
evaluación analítica, 603 604
muestreo endometrial, 604
grosor endometrial, 605 606
hemorragia anovulatoria, 599 600
fisiopatología, 599 600
legrado, 609
tratamiento, 606 607 608 609
con estrógenos, 608 609
con estrógenos-progestágenos, 607 608
con progestágenos, 606 607
hemorragia de privación, 598
progestágenos, 599
hemorragia intermenstrual, 598
hemorragia, saturación de progestágenos, 598
hiperplasia endometrial, 609 610
histeroscopia, 605
leiomiomas uterinos, 611
miomas y pólipos, 611 612
neoplasias, 600 601
pólipos endometriales, 601 604 611 612
principios clínicos, resumen, 618 619 620
pruebas de imagen uterinas, 604 605 606
respuesta endometrial, hormonas esteroideas, 597 598
sistema intrauterino que libera levonorgestrel, 614 615
terminología, 592
trastornos hemorrágicos, 613
vasos anómalos, 600
Herencia recesiva ligada al cromosoma X, 18
Hermafrodita, 333 347
verdadero, 345
Hermafroditismo, 346 347
HERS, estudio, 810 811
Hibridación, 19
in situ con fluorescencia (FISH), 20 1199
Hidratos de carbono
metabolismo, anticoncepción oral, 992 993
variaciones, 93
Hidroxiindol-*O*-metiltransferasa, 191
síntesis de melatonina, 191
17-Hidroxilasa, déficit (P450c17), 346
21-Hidroxilasa (P450c21), déficit, 349 350 351 352 353
déficit, 540 549 550
Hígado
adenomas, 994

anticoncepción oral, 993
hepatopatía colestásica aguda o crónica, 993
litiasis biliar, 993
Himen imperforado, 453 454
Hiperandrogenismo
diabetes mellitus, mayor riesgo, 78
gestacional, 362 363 364
ingestión de fármacos, 362
luteoma, embarazo, 363
quistes tecaluteínicos, 363 364
hiperinsulinemia como factor primario, 448
índice de masa corporal, 439
metformina, 413 1303
poliquistosis ovárica, 514 515
receptor de insulina, 413 517
tratamiento para modificación del estilo de vida, 523
Hiperemesis gestacional, 296
Hiperestimulación ovárica, síndrome, gonadotropinas, 1320 1321 1322
Hipérico, depresión, 787
Hiperinsulinemia, 448
circunferencia de la cintura, 527
diabetes gestacional, 878
D-qui-ro-ino-sitol, 525
índice de masa corporal, 508
mayor riesgo de aborto precoz y diabetes gestacional, 1219
niveles de leptina, 398 867
pioglitazona, 528
poliquistosis ovárica, 507
rosiglitazona, 528
tiazolidindionas, 528
tipo B, síndrome, 520
tipo C, síndrome, 520
tratamiento hormonal posmenopáusico, 800 801
troglitazona, 528
Hiperlipidemia, anticoncepción oral, 1028
Hiperplasia
endometrial, 609 610
con atipia, 610
sin atipia, 609 610
suprarrenal congénita (síndrome adrenogenital, HSC), 549 550 551
déficit de, 3 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa, 354 355
déficit de, 11 β -hidroxilasa (P450c11), 353 354
déficit de, 21-hidroxilasa (P450c21), 349 350 351 352 353
lipoidea, 371 372
tratamiento, 355 356 357 358 359
diagnóstico genético preimplantación, 355
en adultos, 358 359
en embarazo, 359
en niños, 356 357 358
neonatal, 356
prenatal materno, 355 356
suprarrenal no clásica, 519
Hiperprolactinemia, 446 447 448
anovulación, 497
Hipertecosis, 540 548
anticoncepción oral, 989 990 991 992 1024
Hipertiroidismo
diagnóstico, 893

embarazo, 903 904
crisis hipertiroidea, 904
tratamiento, 903 904
enfermedad de Graves (bocio difuso tóxico), 892 893
enfermedad de Plummer (bocio nodular tóxico), 892
pelo, 536
subclínico, 893 894
tirotoxicosis, 893
tratamiento, 894
fármacos antitiroideos, 894
metimazol, 894
Hipertrofia, 535
Hipófisis
acción de la progesterona, 188
activina, 172
adenohipófisis, riego sanguíneo, 158
folistatina, 172
gonadótropa, 170 171
inhibina, 172
neurohipófisis, vía, 182 183 184
oxitocina, 182 183 184 185
prolactina, secreción, 161 162
respuesta a GnRH, 188
secreción de gonadotropinas, 170 171
Hipofisitis linfocítica, 484
Hipogonadismo
eugonadótropo, 1279
hipergonadótropo, 422 423
hipogonadótropo, 422 1278 1279 1311
Hipotálamo, 158
acción de la progesterona, 188
amenorrea hipotalámica, 485 486
núcleo arqueado, 162
secreción de GnRH, 162 163 164
Hipótesis del peso crítico, 874
Hipotiroidismo, 439 889 890 891 892
aborto prematuro, 1214 1215
aumento con la edad, 889
cribado neonatal, 902 903
diagnóstico, 891 892
embarazo, 904 905
evaluación del tratamiento, 892
galactorrea, 445
hipotiroidismo subclínico, 891 892
más frecuente en mujeres, 889
tratamiento, 892
Hirsutismo.V. también **Pelo**
3 α -androstano diol glucuronido, 538
17 α -hidroxiprogesterona, nivel, 550
acantosis *nigricans*, 540
agonistas de GnRH, 563
antiandrógenos, 560 561 562
anticoncepción oral, 1035
anticonceptivos de estrógeno-progestágeno, 558 559 560
causas, 539 540 541
concentración sérica de DHEAS, 545 546
déficit de, 21-hidroxilasa, 540 549 550

definición, 533
dexametasona, inhibición, 547 552 553 555
estudio diagnóstico, 538 540 541 545 546 547 548
evaluación, 541 542 543
analítica of, 544
mujeres, 541 542 543
fármacos que estimulan el pelo, 541
fármacos sensibilizantes a la insulina, 562 563
Ferriman-Gallwey, sistema de puntuación, 542 543
glucocorticoides, 563 564
hiperplasia suprarrenal congénita, 540
no clásica, 549 550 551
idiopático, 540
insuficiencia de, β -hidroxiesteroide deshidrogenasa, 546
otros defectos enzimáticos, 549
poliquistosis ovárica, 539
producción de andrógenos, 536 537 538
prueba de estimulación ACTH, 550 551
pruebas de imagen de glándulas suprarrenales y ovarios, 546 547
resistencia a la insulina, 548 549
SHBG, producción hepática, 537
síndrome de Cushing, 551 552 553 554 555 556
sulfato de deshidroepiandrosterona (DHEAS), 545 546
testosterona sérica, concentración, 544 545
tratamiento, 557 558 559 560 561 562 563 564 565
acetato de ciproterona, 561
agonistas GnRH, 562
anticonceptivos orales, 558
clorhidrato de eflornitina, 563
dexametasona, 548 553 554 555
electrólisis, 563
espironolactona, 560 561
finasterida, 562
flutamida, 562
glucocorticoides, 562 563
láser y luz pulsátil, 564
minoxidil, 535 542
mixto, 558 559 560
tumor productor de andrógenos, 546 547 548
tumores ováricos, 540 542 546
Histerosalpingografía (HSG), 1178 1179 1180
Histeroscopia
hemorragia uterina disfuncional, 604 605
septoplastia, aborto prematuro, 1203 1205
Homeosecuencia, 11
Homocisteína
enfermedad cardiovascular, 712
tratamiento hormonal posmenopáusico, 803
Hormona/s. V. también hormonas específicas
actividad biológica, factores determinantes, 53 65
antimülleriana (AMH), 109 1150 1151
concentración sanguínea durante la pubertad femenina, 408
conformación, 53 60
definición, 29
embarazo, efectos esteroideos, 269 270 271 272 273 274 275 276 277 278 279 280 281 282 283 284
ghrelina, 870
hormonas liberadoras similares a las hipotalámicas, 286
hormonas tiroideas maternas, 899

niveles en la menopausia, 690
nomenclatura, 31 32 33 34
producción tras la menopausia, 689 690 691
proteína, embarazo, 284 285 286 287 288 289 290 291 292 293 294 295 296 297 298 299 300 301 302 303 304 305
sistema de retroalimentación, 210 211
subunidad α , 87 88
subunidad β , 87 88
transición perimenopáusica, niveles, 683
trópicas
heterogeneidad, 89 90 91 92 93
mecanismo de acción, 81
regulación, 87 88 89 90 91 92 93 94 95 96 97 98 99
Hormonoterapia.V. también **Tratamiento hormonal posmenopáusico**
amenorrea, 472
densidad ósea, 489
Hulka-Clemens, pinza con resorte, 928 929
Huteritas y fecundidad, 1140
I
Ibuprofeno, prostaglandinas, 309
ICSI.V. **Inyección intracitoplásmica de espermatozoides**
Ictericia colestásica, anticoncepción oral, 993
Ictiosis, 283
Ictus
anticonceptivos orales, 985 986
incidencia en mujeres en edad de procrear, 986
IDL.V. **Lipoproteínas de densidad intermedia**
IGF.V. **Factor de crecimiento insulinoide**
Implantación
adhesión, 262 263 264
fase, 129 130
índice total de aborto, 258
integrinas, 262
invasión, 264 265 266 267 268
placentación, 130 259 260 261
preparación, 259 260 261
producción de GCh preimplantación, 260
señales preimplantación, 260
Implantes anticonceptivos
amenorrea, 1067
concentraciones plasmáticas, levonorgestrel, 1063
contraindicaciones absolutas, 1062
contraindicaciones relativas, 1062 1063
densidad ósea en mujeres jóvenes, 1068
efectos menstruales, 1067 1068
efectos metabólicos, 1068
efectos secundarios de implantes de levonorgestrel, 1069
eficacia, índices de embarazo por peso, 1066
eficacia, restricciones de peso, 1066
fecundidad, efectos, 1068 1069
Implanon, 1061 1063
alteración de patrones menstruales, 1067
eficacia anticonceptiva, 1065-1067 etonogestrel, 1068
inhibición de la ovulación, 1064
inconvenientes
coste, 1065
extracción complicada, 1065
patrones de sangrado, 1065

protección frente a infecciones de transmisión sexual (ITS), 1065
indicaciones, 1061
inserción y extracción, 1071 1072
Jadelle, 1060
lactancia natural, 1064
efectos, 1064
LNG, varillas (sistema de dos varillas), 1059
mastalgia, 1070
mecanismo de acción, 1063 1064
metabolismo de hidratos de carbono, 1089
Norplant, 1060
embarazo ectópico, 1067
perfil de lipoproteínas, 1089
peso corporal, efecto levonorgestrel, 1063
preguntas frecuentes de pacientes, 1081
razones para interrumpir, 1080
recuperación de la fecundidad, 1064
tratamiento de la hemorragia, 1085
Uniplant, 1081
ventajas, 1064
Incidentaloma (masa suprarrenal incidental), 547 554
hipofisario, 482 483
Índice
de depuración metabólica de esteroides, 45
de masa corporal (índice de Quetelet), 860
nomograma, 860 861
Indometacina, prostaglandinas, 309
Infarto de miocardio
anticoncepción oral, 984
incidencia en mujeres en edad de procrear, 984
Infección/es
de transmisión sexual (ITS)
bacterianas y anticonceptivos orales, 1012 1013
método anticonceptivo de barrera y protección, 1124
víricas y anticoncepción oral, 1012
mononucleosis, anticoncepción oral, 1031
Inhibina, 211 212 213 214 302 303
familia del factor de crecimiento transformador β , 172
Inhibina
A, 172 213
B, 172 213 1150
secreción, 213
Inseminación artificial.V. **Inseminación intrauterina**
Inseminación intrauterina (IIU)
centrifugación con gradiente de densidad, 1285
edad materna, 1282 1283
estimulación ovárica empírica, 1283 1284
factores uterinos y tubáricos, 1283
flotación, 1285
función ovuladora, 1283
lavado de espermatozoides, 1284
momento y técnica, 1285 1286
número de inseminaciones, 1287
parámetros seminales y pronóstico, 1282
preparación de espermatozoides, 1284 1285
recuento total de espermatozoides móviles, 1269
Insensibilidad a andrógenos, 457 458
análisis molecular del gen del receptor androgénico, 71

completa, 372 373
incompleta, 374 375 376 458
retraso de la pubertad, 419
síndromes, 375
Insuficiencia ovárica prematura, 463 464 465 466 467 468 469 470 471 472 473
cromosoma X frágil (*FMRI*), premutaciones, 464 465 466
galactosemia, 470
quimioterapia, 468 469 470
radioterapia, 467 468
trastornos autoinmunitarios, 466 467
tratamiento de la esterilidad, 472 473
anomalías cromosómicas numéricas y estructurales, 464
apoyo psicológico y emocional, 473
hormonoterapia, 472
Insulina
evaluación secreción, 548
receptores IGF-1, 506
resistencia, 877
respuesta interpretación, 2 h, 548
sensibilidad
anticoncepción oral, 992 1052
poliquistosis ovárica, 524 527 528 530
Integrinas, 139 262
Interleucina 1, sistema, 219
Internalización, 52 95 97 104
Intrón, 12
Invasión
limitación, 267
trofoblastos, 265
Inyección intracitoplásmica de espermatozoides, 1355 1356
Ipriflavona, 789
Irving, método, 922
Isoflavonas, 783
J
Jost, Alfred, 122 339
K
Kallmann, síndrome, 162 492 493
Kartagener, síndrome, 250
Ketoconazol, 1264
Kisspeptina, 169 170
Klinefelter, síndrome, 1261 1262
Körnchenzellen, células, 130
L
Lactancia
activación de la liberación de oxitocina, 631
anticuerpos en leche materna, 630
biosíntesis, 629
calcio, secreción en la leche, 630
calostro, 628
densidad ósea, 630
efecto anticonceptivo, 632 633
mecanismo, 633
galactorrea, 633 634 635 636 637
interrupción, 631
lactógeno placentario humano (LPh), 628
materna
anticoncepción oral, 1006
implantes, sistemas de anticoncepción, 1064

prolactina, adenomas, 481
natural en madres adoptivas, 631
niveles de prolactina durante el embarazo, 626 627 628
oxitocina, 630 631
Lactógeno placentario humano (LPh), 291 292 293 294 295
función fisiológica, 292 293 294 295
usos clínicos, 295
Laminina, 138 139
LDL.V. **Lipoproteínas de baja densidad**
Lea, escudo, 1128
Leptina, 865 866 867 868 869 870 871 872 873 874 875 876
deficiencia congénita, 872 873 874 875 876
deportistas, niveles bajos, 874
gen Ob, 865 866
pubertad, 873
receptor, 866
reproducción, 873 874 875 876
Letrozol, anovulación, tratamiento, 1305
Leucotrienos, 306
Levonorgestrel, 965 966
Leydig, células, 110
LH.V. **Lutropina**
equipos, 1163
Leiomioma/s (fibromas uterinos), 148 149 150 151 152 153 154 155
aborto espontáneo, 151
función reproductora, 150 151
incidencia de leiomiomas, 148
índice de recidiva tras miomectomía abdominal, 150 151
riesgo, 148
sensibilidad hormonal, 149
tratamiento médico, 151 152 153 154 155
con agonista GnRH, 152 153 154
con ecografía, 155
con embolización de arteria uterina, 154 155
con mifepristona, 154
sistema intrauterino que libera levonorgestrel, 154
Leiomiomatosis peritoneal diseminada, 152
Lípidos, 136
Lipoproteínas
anticoncepción oral, 988 989
de alta densidad (HDL), 35 36
de baja densidad (LDL), 34
de densidad intermedia (IDL), 34
de muy baja densidad (VLDL), 34
enfermedad cardiovascular, 713
perfil colesterol-lipoproteínas anómalo, 891
Lipotropina β , 174
Lippes, asa, 1097 1099
Líquido amniótico
estrógenos, 282
prolactina, 141 301
regulación hidroelectrolítica, 301
LPh.V. **Lactógeno placentario humano**
Lupus eritematoso diseminado, 1205
Luteoma, 540 541
Lutropina (LH)
angiogénesis, 233

estimulación de la liberación, 210
función en últimas etapas del desarrollo folicular, 209
inicio del pico, 228
mecanismo que suprime, 232
mayores niveles durante la pubertad, 394
pico a mitad de ciclo, 187
pico meiosis, 229
receptores, defectos, 376 377
receptores, células de la granulosa, 205 206
M
Macroadenoma, 475 479
Mama
crecimiento y desarrollo, 621 622 623 624
cambios con la edad, 624
célula epitelial alveolar, diferenciación final, 624
influencia estrogénica, 622 623
respuesta puberal, 623
formas y tamaños anómalos, 624 625
lactación, 628 629 630 631V. también **Lactancia**
mastalgia, 637 638
pezones adicionales, 624
politelia, 624
prolactina, secreción, 625 626
Mamografía
cribado del cáncer de mama, 667 668 669 670 671
problemas que hay que esperar, 669
ecografía, 670 671
eficacia, 668 669 670
índice de falsos negativos, 647 668
microcalcificaciones, 668 671
mujeres de edad avanzada, 669 670
resonancia magnética, 647 671
termografía, 1289
Marco de lectura abierto, 13
Margulies, espiral, 1096
Marker, Russell, 950 951 952 953
Masa ósea, 399 651V. también **Osteoporosis**
Masculinización, 344 370
Mastalgia, 637 638 1070
anticonceptivos implantables, 1070
tratamiento
bromocriptina, 637
danazol, 637 638
metilxantinas, 638
tamoxifeno, 637 638
testosterona, 637
Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser, síndrome, 364 365 455 456 457
McCune-Albright, síndrome (displasia fibrosa poliostótica), 418 419
Mecanismo celular de acción, 51
Medroxiprogesterona, acetato, 559 607 609 610 967
hirsutismo, 559
síndrome premenstrual, 588
Meiosis, 6
Melanocortina, gen del receptor, 867
Melanoma, anticoncepción oral, 1001 1002
Melatonina, síntesis, 191
Membrana lisosómica, endometrio, 131

Menarquia, 403 405
edad, 403
tendencia a disminuir, 403
peso corporal crítico para el inicio, 403
promedio de edad, 402
Menopausia
antes de los 46 años, 686
arrugas, 699
atrofia genitourinaria, 698
cambios atróficos, 698 699
crecimiento de la población anciana, 674 675 676 677 678
definición, 681
dispareunia, 698
edad, 686 687
efecto dominó, 700 701
efectos psicofisiológicos, 699 700 701 702
espesor cutáneo, 699
FSH, 694
incontinencia de esfuerzo, 698 699
infecciones recurrentes de las vías urinarias, 698
masa anexial, 694 695
melancolía involutiva, 699
niveles de hormonas circulantes, cambios, 690
osteoporosis, 713 714 715 716 717 718 719 720 721 722 723 724 725 726 727 728 729 730 731 732 733 734 735 736 737 738 739 740 741
742 743 744 745 746 747 748
porcentaje de ancianos en la población estadounidense, 675
reducción hormonal después de, 689 690 691
riesgo de depresión, 699
salud mental, 699
sexualidad, 687 688
síntomas vasomotores, 695 696 697
sofocos, 695 696 697
Study of Women's Health Across the Nation (SWAN), 686
Menorragia
definición, 592
sistema intrauterino liberador de levonorgestrel, 613
Menstruación
características, 592
comienzo, 595
crisis catameniales, 586 587 588
duración del flujo, 592
endometrio, 125 126
esterilización, 934
líquido menstrual, 596
mecanismos implicados, inicio y cese, 595 596 597
metaloproteinasas de la matriz, 596 597
neumotórax, hemotórax y hemoptisis catameniales, 589
neumotórax catamenial, 589
normal, 134 135
péptidos opioides, 175 176
sangrado normal, 132 593 594 595
sincronización, 193
variaciones en la duración del ciclo, 594
volumen de sangre, 593 594 596
Mestranol, 963
Metabolismo
andrógenos, 47 48 49
bucle de retroalimentación fisiológica, 866 867 868 869 870

efectos de los anticonceptivos implantables, 1089
progesterona, 46 47
prostaglandinas, 309
Metabólica, 26
Metaloproteinasas, 319
de la matriz, 132 266
Metformina, 1216
Metimazol, 894
Metotrexato, 942
pautas de tratamiento para el embarazo ectópico
pauta de dosis múltiple, 1399 1400
pauta de dosis única, 1398 1399
resultados, 1401 1402
rotura tubárica, 1403
síntomas de dolor, 1400
características recomendables, 1398
complicaciones del tratamiento sistémico, 1402
efectos secundarios, 1402
indicaciones y contraindicaciones, 1397 1398
requisitos absolutos, 1398
tratamiento médico por inyección directa, 1403
Metrorragia definición, 592
Microadenomas, 474 478 481
Micromatrices, tecnología, 20
Mifepristona (RU-486), 154
aborto, 1042
anticoncepción poscoital de urgencia, 1043 1044
Migrañas
evaluación, 584
anticoncepción oral, 584 585 1023 1024
fisiopatología, 583 584
tratamiento, 585 586
eliminación del ciclo menstrual, 585
estrógenos, 584 585
Million Women Study, 820 821
Mimilaparotomía, 932
Minoxidil, hirsutismo, 535 542
Miomas uterinos. V. **Liomiomas**
Mirena, 1118
Misoprostol, 943
Mitosis, 5 6
Möbius, síndrome, 943
Modelos animales inactivados, 23
Mola hidatiforme, 290
Morbilidad compresión, 679 680
Mosaicismo, 17
amenorrea, 461
gonadectomía, 449
Multiload-375, 1099 1100
Mutaciones, 16
monogénicas, 1262 1263
N
Naproxeno, prostaglandinas, 309
National Survey of Family Growth, 913
Neoplasia endometrial, 603
progreso a cáncer manifiesto, 838
riesgo en mujeres con tratamiento estrogénico, 838
Neumotórax catamenial, 589

Neurofisinas, 182
Neuropéptido Y (NPY), 169 866 867 868 869
Nomenclatura de las hormonas, 31 32 33 34
Noonan, síndrome, 425
Noradrenalina, vía, 168
Norelgestromina, 1053 1055
Noretindrona
enantato, 1093
familia, 964
Norgestrel, 965
Norplant, 1060V. también *Implantes anticonceptivos*
Northern, método, 19
Núcleo arqueado, 162
Nucleosoma, 10
Nucleótido, 8
NuvaRing, 1050
O

Obesidad.V. También *Peso*
abandono del tabaquismo, 881
anatómica, 878 879
androide, 878 879
anticoncepción oral, 1029
aspectos hereditarios, 876 877
cambios endocrinos, 877 878
cociente cintura/cadera, 879
definición, 860 861 862
efectos secundarios en SNC y cardiovasculares, 881 882
fármacos para adelgazar, 881
fluoxetina, 882
frecuencia con anovulación, 500
gen Ob, 865 866
ginoide, 878
hormonas tiroideas, 882
leptina, 865 866 867 868 869 870 871 872 873 874 875 876
mejor dieta, 880 881
modelos en roedores, 866
Nurses' Health Study, 879
orlistat, 882
pérdida de peso difícil de mantener, 871 872
perímetro de la cintura, 879
peso ideal, 860
prevalencia, 859
programas comerciales, 881
resistencia a la insulina, 877
síndrome metabólico, 877
tratamiento, 879 880 881 882 883
prolongado, 882
Oclusión tubárica y adherencias anexiales, 1177 1178 1179 1180 1181 1182 1183 1184 1185
cirugía tubárica, 1182
clamidias, anticuerpos, 1181 1182
ecohisterosalpingografía, 1181
histerosalpingografía (HSG), 1178 1179 1180
técnica básica de realización, 1179
ventajas e inconvenientes de medios de contraste liposolubles e hidrosolubles, 1179
laparoscopia, 1180
obstrucción tubárica distal, 1183 1184
obstrucción tubárica proximal, 1184 1185

pronóstico de éxito del embarazo tras esterilización microquirúrgica, 1182 1183
Oligomenorrea, definición, 592
Onapristona, 80
Oncogenes, 27
Opiáceos
β-endorfina, 174
endógenos, 173 174 175 176 177 303
euforia de las corredoras, 177
implicaciones clínicas, 176 177
péptidos y ciclo menstrual, 175 176
Organización Mundial de la Salud, descripciones generales de trastornos de la ovulación, 1292
Orlistat, 882
Orquiopexia, 1290
Orquitis urliana, 1264
Osteomalacia, 722
Osteopenia, 722
densidad mineral ósea, 721
marcadores bioquímicos de recambio óseo, 723
Osteoporosis, 713 714 715 716 717 718 719 720 721 722 723 724 725 726 727 728 729 730 731 732 733 734 735 736 737 738 739 740
741 742 743 744 745 746 747 748
resultados de las fracturas, 724
actividad física, 744
adquirir masa ósea, 714
agonistas/antagonistas de los estrógenos (moduladores selectivos de receptores estrogénicos), 727 728
bisfosfonatos, 735 736 737 738 739
ácido zoledrónico, 735
alendronato, 736
dolor, 738
fibrilación auricular, 738
osteonecrosis mandibular, 737 738
risedronato, 736
calcitonina, 740
cantidad, 725
concentraciones en mujeres mayores, 725
evaluación de concentraciones sanguíneas, 747 748
causas específicas de enfermedad ósea, 723
complementos de calcio, 728 729 730
consumo de cigarrillos, 744
consumo elevado de café, 744
consumo excesivo de alcohol, 725 744
definición, 713
denosumab, 739 740
densidad mineral ósea
aumento, 725 726
aumento del riesgo de fracturas, 720
medición, 720 721
motivos para medirla, 720
valores, 721
diferencias étnicas, 715
estatinas, 743
estrógenos agonistas-antagonistas, 727 728
estroncio, 741
exceso de tiroxina, 722 745
fisiopatología, 714 715 716 717
fluoruro, 740
fracturas, 745
inicio de pérdida ósea, 714
inicio del tratamiento en etapas más avanzadas de la vida, 725

masa ósea, cambios con la edad, 714
modificaciones del estilo de vida, 744
osteomalacia, 722
progestágenos, 726
protección frente a fracturas y edad, 724
pruebas diagnósticas, 721 722 723
puntuación T, 721
puntuación Z, 721
riesgo de fractura, 714
seguimiento de mujeres con tratamiento hormonal, 726 727
signos y síntomas, 717 718 719
caída dental, 718
factores de riesgo de fracturas, 718 719
fractura de Colles, 718
fractura de la cabeza del fémur, 718
fractura por compresión vertebral, 718
somatostatina, 671
teriparatida, 742
testosterona, 726
tiazidas, 743
tiazolidindionas, 743
tibolona, 741 742
tratamiento en mujeres que no responden a la hormonoterapia, 746 747
tratamiento hormonal, 723 724 725 726 727
tratamientos alternativos, 742 743
fitoestrógenos, 742
equol, 742
ipriflavona, 742
vitamina D, 730 731 732 733 734
Ota, anillos, 1096
Ovario.V. también Óvulo
acciones ováricas de los IGF, 216 217 218
adulto, 117 118
células germinativas primordiales, 108 110
crecimiento y desarrollo foliculares, 221 222 223 224 225 226
cuerpo lúteo, 120
deficiencia de, β -hidroxiesteroide deshidrogenasa, 546
estado de gónada indiferenciada, 107 108
esteroidogénesis, 207
etapa de indiferenciación, 108 109 110 111
fetal, 107
formación de ovocitos, 112 113 114
humano, 107
infancia, 116
insuficiencia ovárica, 449 450
moduladores de la función, 120
multiplicación, ovogonio, 112 113 114
neonatal, 115 116
origen de las células somáticas gonadales, 107
ovulación, 119 120 228 229 230 231 232 233
oxitocina, 220
resistente, síndrome, 470
Ovocitos
aumento de prevalencia de aneuploidía en ovocitos envejecidos, 1145
control sobre las funciones de la granulosa, 229
criopreservación, 1378 1379
divisiones meióticas, 112
maduración, 253

meiosis, 229
número, 200
recuperación, 1349 1350V. también Fecundación *in vitro*
uniones intercelulares comunicantes, 201 249
Ovogonios, 112
contenido máximo, 112
Ovulación, 228 229 230 231 232 233
dispositivos de predicción, 1152
encéfalo, 184 185 186 187 188 189 190 191
enzimas proteolíticas, 230
Implanon e inhibición de la ovulación, 1066
inducción, citrato de clomifeno, 1291 1292 1293 1294 1295 1296 1297 1298 1299 1300 1301 1302 1303 1304 1305 1306 1307 1308 1309
1310 1311 1312 1313 1314 1315 1316 1317 1318 1319 1320 1321 1322 1323 1324 1325 1326 1327 1328
inhibición y anticonceptivos esteroideos transdérmicos, 1056
momento, 228 229 230 231 232 233
Óvulo. V. también **Ovocito**
transporte, 249 250 251 252 253
Oxitocina, 182 183 184 220 319 320 321 322
en respuesta a la succión, 185
parto, 319 320 321 322
respuestas del miometrio, 319 320 321 322
P
P450c17, alteración de la regulación, 509
PAI-1, 802
Pancreatitis, tratamiento con estrógenos, 844
hipertrigliceridemia grave, 844
respuesta de los triglicéridos, 844
Panhipopituitarismo, 481
Paracetamol, prostaglandinas, 309
ParaGard, 1099
Paroxetina, 778
Parto
concentraciones de calcio, 321
contracción final del músculo uterino, 321
endocrinología, 311 312 313 314 315 316 317 318 319 320 321 322 323 324
función de las prostaglandinas, 315
humano, 312 313 314 315 316 317 318 319 320 321 322
inducción, 322 323
inhibición prostaglandinas, 322
oxitocina, 319 320 321 322
secuencia de acontecimientos en la oveja, 311
Patología mamaria benigna, 643
anticoncepción oral, 1029
cáncer de mama, 643a
PCR (reacción en cadena de la polimerasa), 20 21
Pearl, índice, 911
Pelo. V. también **Hirsutismo**
anágeno, 535
catágeno, 535
crecimiento, 533 534 535 536
factores de influencia, 535 536
deshidroepiandrosterona, sulfato, 536
diferencia entre razas y grupos étnicos, 534
efluvio telógeno, 535
embriología, 534
hipertiroidismo, 536
hipertrichosis, 535

lanugo, 535
producción de andrógenos, 536 537 538
terminal, 535
vello, 535
Péptido/s
natriurético auricular, 304
opioides, 175 176
Perfil de colesterol-lipoproteínas, 891
Pergolida, 1328
Período puerperal, 327
Perrault, síndrome, 461
Peso.V. también **Obesidad**
actividades y aporte calórico, 883
anticonceptivos orales y aumento de peso, 994 1021
cambios, implantes de levonorgestrel, 1069
cociente cintura/cadera, 879
ejercicio físico, 882
fármacos adelgazantes, 881
ideal, 860
índice de masa corporal (índice de Quetelet), 860
nomograma, 860 861
mejor dieta, 880
pérdida de peso difícil de mantener, 871 872
riesgo de cáncer de mama, efecto, 649
síndrome metabólico, 708
pH-20, 257
pH-30, denominada también fertilina, 257
Pincus, Gregory, 958 959 960 961 962
Pinopodios, 260
Pinza euglucémica, técnica, 548
Pit-1, proteína, 161
Placenta
citocinas, 301 302
déficit de sulfatasa, 282 283 284
factores de crecimiento, 301 302
niveles de estriol bajos, 283
Placentación, 259 260 261 262 263 264 265 266 267 268
implantación, 259 260 261 262 263 264 265 266 267 268
Plasmina, 230
Plummer, enfermedad (bocio nodular tóxico), 892
Población
cambio en los datos demográficos femeninos, 920
cambios en la población mundial, 676
crecimiento de la población anciana, 674 675 676 677 678
envejecimiento de la población femenina estadounidense, 678
mundial, 916
porcentaje de ancianos en la población estadounidense, 675
Polihidramnios, 301
Polimenorrea, definición, 592
Polimorfismos, 24 1262 1263
de longitud de fragmentos de restricción, 24
Poliploidía, 17
Pólipos endometriales, 601 611 612
Poliquistosis ovárica
anomalías metabólicas subyacentes, 526 527 528 529
cociente LH/FSH, 503
concentraciones de estradiol, 502
concentraciones de estrógenos, 518

consideraciones genéticas, 510
hiperandrogenismo, 513 514
hiperinsulinemia, 507
hipertecosis, 501
inhibidor del activador del plasminógeno de tipo 1 (PAI-1), 526
obesidad, 518
punción ovárica, 509
resección en cuña, éxito, 509
resistencia a la insulina, 516 517
síndrome
aborto prematuro, 1215 1216
diagnóstico
disfunción ovulatoria y menstrual, 514
hiperandrogenemia, 512 513
hiperandrogenismo, 513 514
poliquistosis ovárica, 515
dislipidemia, 517
fisiopatología
consideraciones genéticas, 510
regulación del peso y energética, 508
secreción y acción de la insulina, 504 505 506 507
secreción y acción de las gonadotropinas, 502 503 504
síntesis y acción de los andrógenos, 508 509 510
obesidad, 518
resistencia a la insulina, 516 517
secreción anormal de gonadotropinas, 515
trastornos por exceso de andrógenos hiperplasia suprarrenal congénita, 519
hiperprolactinemia, 518
hirsutismo idiopático, 521
síndrome de Cushing, 520 521
síndromes de resistencia a la insulina, 520
trastornos tiroideos, 518
tumores ováricos y suprarrenales, 519 520
tratamiento clínico
alteraciones menstruales y cáncer endometrial, 523 524
alteraciones metabólicas y riesgos para la salud, 526 527 528 529
cambios del estilo de vida, 523
esterilidad, 525 526
hirsutismo, 524 525
metformina, 529 530 531
testosterona libre, 513
uso de ecografía, 512
Pomeroy, método, 921 924
Porfiria, anticonceptivos orales, 995
Potocitosis, 97
Pregabalina, 778
Preservativo, 1122 1123 1124
femenino, 1133 1134
instrucciones de uso, 1132
origen de la denominación, 1122
poliuretano, 1132
rotura, 1132
tipos disponibles, 1131
Procariotas, 4
Prodinorfina, 174 175
Proencefalina A y B, 174
Progestágenos
acciones sobre el endometrio, 606

componente de anticonceptivos orales, 963 964 965 966 967 968 969
hemorragia anovulatoria, tratamiento, 606 607
hiperplasia, tratamiento, 693
Progesterona, 312 313
acción en hipotálamo e hipófisis, 188
alteración de la respuesta de retroalimentación positiva a los estrógenos, 227
colesterol utilizado para la síntesis, 271
concentraciones, ciclo menstrual, 240
contribución fetal, 270
embarazo, 270 271 272 273
endógena, cáncer de mama, 652
expresión receptores, 140
metabolismo, 46 47
receptores, 227
síndrome premenstrual, tratamiento, 578
transdérmica, 792 793
Prolactina, 299 300 301
concentraciones elevadas y amenorrea, 446
concentraciones en líquido amniótico, 301
decidua, síntesis, 141
expresión génica, 161
factores liberadores, 162
función, 161
grande, 94 625
líquido amniótico, 141
proteína Pit-1, 161
secreción, 161 162
controlada por tejido decidual, 299 300
transcripción del gen, 161
Prolapso de la válvula mitral, anticoncepción oral, 1027
Promensil, 784 785
Proopiomelanocortina (POMC), 174
Prorrenina, 142
Prostaciclina, 306
Prostaglandina, 133
aborto, 941
biosíntesis, 305 306 307
endometrio, 133
F_{2a} (PGF_{2a}), dismenorrea, 580
función en el parto, 315
hemorragia puerperal, 323 324
inhibición, 309 310
parto, 322
metabolismo, 309
Proteína/s
adaptadoras, 62
C reactiva, 711 712
enfermedad cardiovascular, 711 712
raloxifeno, 712
tibolona, 712
tratamiento estrogénico, 712
fijadora de andrógenos (ABP), 1251
G, receptores, 51
sistema, mutación, 103
sistema, receptores, 102
fijadoras de factor de crecimiento insulinoide, 142 215
Proteoma, 15

Proteómica, 25 26
Proyecto genoma humano, 24 25
Pruebas de función tiroidea
captación de yodo radiactivo, 889
evaluación analítica, 889
índice de tiroxina libre (FTI o T7), 888
receptor de TSH, anticuerpos, 889
T₃ total y T₃ inversa, 888
tirotropina (TSH), 888
tiroxina libre (FT₄), 888
tiroxina total (TT₄), 888
Pubertad
anticonceptivos orales, 1011
cronología resumen de acontecimientos, 407
cronología, 401 402 403 404
disminución de la edad de la menarquia, 403
edad de la menarquia, 403
etapas del desarrollo, 404 405 406 407 408
femenina, concentraciones sanguíneas hormonales durante, 408
leptina, 396 397 873
precoz, 408 409 410 411 412 413 414 415 416 417 418 419
adrenarquia prematura, 412 413
clasificación, 410 411 412 413 414
dependiente de GnRH, 417 418
diagnóstico, 413
idiopática, 413
independiente de GnRH, 418 419
síndrome de McCune-Albright, 418 419
telarquia prematura, 414
tratamiento, agonistas de GnRH, 417 418
somatotropina, 400 401
tardía, 419 420 421 422 423 424
evaluaciones analíticas, 421 422 423
frecuencia relativa de anomalías, 420
tratamiento, 423 424
Q
Quistes ováricos
anticonceptivos implantables, 1070
anticonceptivos orales, 1022
Quistes tecaluteínicos, 541
R
Raloxifeno, 712 727
Reacción
acrosómica, 248 254
cortical, 257
en cadena de la polimerasa (PCR), 20 21
Receptor/es
actividad extranuclear de ligandomembrana celular, 67
andrógenos, 69 70 71
cáncer de mama, pronóstico clínico, 655
cinasa, 86
estrogénico α (RE- α), 56 57
homología, 57
estrogénico β (RE- β), 56 57
homología, 57
estrogénico, expresión, 140
factores de crecimiento insulinoideos (IGF), 215 216

función en el desarrollo folicular precoz, 204
hormona tiroidea, 887
huérfanos, 55
intracelulares, 51
leptina, 866
progesterona, 67 68 69 227
proteína G, 51
regulación a la baja, 95 96 97 98 99
superfamilia de receptores, 55
Región promotora, 12
Reifenstein, síndrome, 374
Relaxina, 299
Resección transuretral de conductos eyaculadores, 1288
Reserva ovárica, pruebas, 1336 1337
concentración de estradiol al tercer día, 1337
concentración basal de FSH y estradiol, 1148 1149
concentración sérica de FSH al tercer día, 1337
hormona antimülleriana, 1150 1151
número de folículos que responden, 1152
pronóstico para una prueba de reserva ovárica anómala, 1334
prueba estimulación con citrato de clomifeno, 1149 1150
recuento de folículos antrales, 1151
volumen ovárico, 1151 1152
Restitución estrogénica y estudio de aterosclerosis, 811
S
Saf-T, espirales, 1097
Sangre, transporte de esteroides, 43 44
Secuencias de repetición en tándem, 24
Sellado genómico, 18
Semen
espermiograma
células redondas, 1271 1272
concentración de espermatozoides, 1268 1269
leucocitospermia, 1271 1272
morfología de los espermatozoides, 1270 1271
movilidad de los espermatozoides, 1269 1270
pH, 1268
recuento total de espermatozoides, 1268 1269
valores de referencia normales, 1266 1267
viscosidad, 1272
volumen del eyaculado, 1268
pH, 245
rapidez de transporte, 245
Señalización preimplantación, 260
Sertralina, 778
Sexualidad
enfermedad, 688
esterilización, 933
menopausia, 687 688
Sheehan, síndrome, 483 484
Sibutramina, 882
Silastic, anillo, 930 931 932
Silla turca
estudios de imagen, 451
síndrome de la silla turca vacía, 483
vacía, síndrome, 483
Síndrome
adrenogenital.V. *Hiperplasia suprarrenal congénita*

antifosfolipídico, 1206 1207 1208 1209
ácido acetisalicílico, 1207
definición, 1206
heparina, 1207
tratamientos, 1207 1208
de insensibilidad a andrógenos (SIA)
completa, 372 373 374
incompleta, 374 375 376
metabólico, 708 877
premenstrual, 568 569 570 571 572 573 574 575 576 577 578
aceite de primula, 575
acetato de medroxiprogesterona, 588
alprazolam, 577
American Psychiatric Association, directrices para el diagnóstico, 572 573
anticonceptivos orales, 577
asma, 588
calendario menstrual y diagnóstico, 571
complementos de calcio, 574
consecuencias sociales, 572 573
criterios para el diagnóstico, 570 571 572 573
definición, 568
drospirenona, 577
ejercicio y técnicas de relajación, 577
elección terapéutica, 578
espironolactona, 577 578
etiologías, 567 573 574 575
fisiopatología, 573 574 575
fluoxetina, 576
función tiroidea, 575
inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina, 576
migrañas, 583 584 585 586
mitos históricos, 569
National Institute of Mental Health (NIMH), directrices para el diagnóstico, 572
ovariectomía, 574
médica mediante GnRH, 574
prevalencia, 575
respuesta al placebo, 575 576
tratamiento, 575 576 577 578
agonistas GnRH, 577
progesterona, 578
vitamina B6, 575
síndrome disfórico premenstrual (SDPM), 968 969
Sistema
autocrino-paracrino intrahipofisario, 171
bicelular, 205 206 207
de canales nucleolares, 129
de retroalimentación, 210 211
intrauterino liberador de levonorgestrel, 154
hemorragia uterina disfuncional, 614 615
menorragia, control, 613
mensajero del calcio, 84 85
mülleriano, 122 123
clasificación de anomalías, 144 145
defectos, 143
desarrollo, 122 123
nervioso central, diferenciación, 344 345
renina-angiotensina, 303 304
Sofocos, 695 696 697

fisiología, 696
mujeres premenopáusicas, 697
opciones terapéuticas, 778 779
prevalencia, 696
respuesta al placebo, 697
tibolona, efecto, 771
tratamientos alternativos, 784 785 786
Somatoliberina (GHRH), 297
Somatostatina, 297
Southern, método, 19
SRY (región de determinación sexual en el cromosoma Y), 109
Study of Women's Health Across the Nation (SWAN), menopausia, 686
Subunidad β
gonadotropina coriónica humana (GCh), 170
inhibina, 212
receptor IGF-I, 88
Sulfatasa, déficit, en placenta 282 283 284
Sulfoconjugados, 31
SWAN, 464 686 699 702 709
Swyer, síndrome, 365 366 463
T
T3 inversa (rT3), 886
Tabaquismo, anticonceptivos orales, 977 987 1028
Talla
alta, 426 427
tratamiento, 427
baja, 424 425 426
tratamiento, 426
Tamoxifeno, 943
actividad estrogénica, 657
cáncer de mama, estudios de prevención, 657 658 663 664 665
cáncer de mama, tratamiento adyuvante, 655
dispositivo intrauterino liberador de levonorgestrel, 658
ecohisterografía con instilación de suero salino, 658
endometriosis, 657 658
problemas ginecológicos, 657 658
profilaxis carcinoma *in situ*, 666
riesgos asociados, 664
sofocos, 666
Tanicitos, 181
Tanner, estadios, 415
TCh.V. **Tirotropina coriónica humana**
TCu-380A, 1099
Técnicas de reproducción asistida (TRA).V. *también* técnicas concretas
definición, 1329
recuperación de espermatozoides, 1290 1291
Tejido adiposo.V. *también* **Obesidad**
fisiología, 862 863
Telarquia
prematura, 414
promedio de edad, 402
Telógeno, 535
Temperatura
corporal basal (TCB), 1161 1162
momento de ovulación, 1156
ventaja de las gráficas, 1162
escrotal, 244

Teoría teleológica, endometrio, 135
TESE (extracción y aspiración testicular de espermatozoides), 1329
Testículos, 109 110 111
síntesis de testosterona, 110 111
SRY, región determinante del sexo en el cromosoma Y, 109
Testosterona
análisis de testosterona libre, 545
análisis de testosterona total, 545
concentraciones tras la menopausia, 689
hirsutismo, 544 545
síntesis testicular, fetal, 110
Tibolona, 769 770 771 772 773 774 775 776 777 778
aumento de la libido, 771
bioquímica, 769 770
efectos en
diabetes, 773
endometrio, 773 774
tasas de hemorragia intermenstrual, 774
hueso, 776 777 778
mama, 774 775 776
síntomas menopáusicos, 771
sistema cardiovascular, 771 772 773
útero, 773 774
sequedad vaginal, 771
sexualidad, 771
sofocos, 771
Tiroiditis puerperal, 905
Tiroliberina (TRH), 159 887
Tirotoxicosis, 893
Tiotropina coriónica humana (TCh), 295 296
Tiroxina (T4)
captación de yodo radiactivo, 889
exceso, osteoporosis, 895
índice de tiroxina libre (FTI o T7), 888
tirotropina (TSH), 888
tiroxina total (TT₄), 888
TRA.V. también ***Técnicas de reproducción asistida***
GIFT (transferencia de gametos al interior de las trompas), 1329
criopreservación de ovocitos, 1378 1379
donación de ovocitos, 1372
embarazo subrogado, 1335
factor de esterilidad masculino, 1332 1333
fecundación *in vitro* (FIV), 1329 1330 1331 1332 1333 1334 1335 1336 1337 1338 1339 1340 1341 1342 1343 1344 1345 1346 1347 1348
1349 1350 1351 1352 1353 1354 1355 1356 1357 1358 1359 1360 1361 1362 1363 1364 1365 1366 1367 1368 1369 1370 1371 1372 1373
1374 1375 1376 1377 1378 1379
fecundidad, conservación, 1334 1335
pautas de estimulación ovárica, 1340 1341 1342 1343 1344 1345 1346 1347 1348 1349
tejido ovárico, 1379 1380
ZIFT(transferencia de cigotos a las trompas), 1329
Traducción, 15 16
Transcripción, 14 15
factores, 15
contexto celular, 15
Transcriptasa inversa, 19
Transición perimenopáusica, 681 682 683 684 685 686 687 688
calidad de vida, 702
cribado preventivo, 684 685

definición, 681 682 683 684
duración promedio, 684
edad de inicio en el, 95 % de las mujeres, 684
edad promedio de inicio, 684
estabilidad emocional, 702
niveles de estradiol, 682
niveles de FSH, 682
niveles hormonales circulantes, 683
patrones del sueño, 702
pérdida ósea durante, 717V. también **Osteoporosis**
problemas del estado de ánimo, 702
Transición lúteo-folicular, 239 240 241
Trasplante de órganos, anticoncepción oral, 1031
Trastorno/s
alimentarios, 489V. también **Bulimia nerviosa**
anticoncepción oral, 1030
embarazo, 489
aloimmunarios, 1209 1210 1211
aborto prematuro, 1209
inmunización leucocítica paterna, 1210
inmunoglobulinas intravenosas, 1210
teoría de anticuerpos bloqueantes maternos, 1209
autoinmunitarios, 446 447 448 449 450 451 452 453 454 455 456 457 458 459 460 461 462 463 464 465 466 467
convulsivo, anticonceptivos orales, 1026
del desarrollo gonadal (ovárico)
disgenesia gonadal, 348
hermafroditismo verdadero, 347 348
inversión sexual, 46,XX, 348
del desarrollo gonadal (testicular)
disgenesia gonadal parcial, 366
síndrome de regresión testicular, 367
síndrome de Swyer, 365 366
del desarrollo sexual (TDS)
45,X (síndrome de Turner y variantes), 377 378 379 380
45,X/46,XY (disgenesia gonadal mixta), 381
45,XX/46,XY (quimerismo), 381
46,XX
acción de los andrógenos, 372 373 374 375 376
déficit de, 3 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa, 354 355
déficit de, 11 β -hidroxilasa (P450c11), 353 354
déficit de, 21-hidroxilasa (P450c21), 349 350 351 352 353
desarrollo genital, 364 365
asociación MURCS, 365
extrofia cloacal, 364
síndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser, 364 365
desarrollo gonadal (ovárico), 347 348
disgenesia gonadal, 348
hermafroditismo verdadero, 347 348
reversión sexual, 348
desarrollo gonadal (testicular), 365 366 367
diagnóstico genético preimplantacional, 355
embarazo, 359
exceso de andrógenos, origen fetoplacentario, 360 361 362
hiperandrogenismo gestacional, 362 363 364
fármacos, 362
luteomas del embarazo, 363
quistes tecaluteínicos, 363 364

hiperplasia suprarrenal congénita, 348 349 350 351 352 353 354 355 356 357 358 359
adultos, 358 359
niños, 356 357 358
hormona antimülleriana, 377
origen fetoplacentario, déficit de aromatasa (P450arom), 360
origen fetoplacentario, déficit de P450 oxidorreductasa, 360 361 362
receptores LH, defectos, 376 377
síntesis de andrógenos, 367 368 369 370 371 372
tratamiento materno prenatal, 355 356
tratamiento neonatal, 356
47,XXY (síndrome de Klinefelter y variantes), 380 381
disfórico premenstrual, 568 569
gonadales primarios, 1261 1262 1263 1264
hipotálamo-hipofisarios, 1260 1261
ovotesticular de desarrollo sexual, 347 348
Tratamiento
estrógeno-progestágeno.V. **Tratamiento hormonal posmenopáusico**
hormonal posmenopáusico
acetilcolina, 799 800
alopregnanolona, 759
andrógenos, 763 764 765
efectos no deseados, 763
arzoxifeno, 767
bazedoxifeno, 768 769
cáncer de cuello uterino, 844
composición de estrógenos
conjugados, 751
cuándo cambiar de anticoncepción con estrógenos-progestágenos, 694
deshidroepiandrosterona (DHEA), 793
efectos secundarios de progestágenos, 760 761 762
acciones sobre el corazón y los vasos sanguíneos, 800
efectos ateroscleróticos directos, 798
efecto de la «usuaria sana», 804 805
engrosamiento de la íntima, 802 803
fibrinólisis, 801 802
hipertensión, 802 803
inhibición de la formación de células macrofágicas, 803
lípidos y proteínas, 797
mejora del metabolismo de la glucosa, 800 801
oxidación de lipoproteínas, 801
protección de las células endoteliales, 803
reducción de homocisteína, 803
reducción de concentraciones de ECA y renina, 803
reducción de moléculas de adherencia, 803
Women's Health Initiative (WHI), datos, 806 807 808 809
vasodilatación dependiente del endotelio y antiagregación plaquetaria, 798 799 800
vasodilatación independiente del endotelio, 800
equol, 791 792
estriol, 792
estrógenos
administración
oral, 752
transdérmica, 753 754 755 756
vaginal, método de dosis baja, 756 757
vaginal método de dosis habitual, 757
control de la dosis con niveles
de estradiol, 758
estrógeno percutáneo, 757

implantes de estradiol, 757
niveles de FSH y control de la dosis, 758
hemorragia, 794 795 796
estrógenos sin oposición, 795 796
indicaciones para biopsia endometrial durante el tratamiento, 795 796
indicaciones para biopsia pretratamiento, 795
opciones terapéuticas, 794
hiperinsulinemia, 800 801
historia, 750 751
inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), 779
ipriflavona, 789
isoflavonas, 783
levonorgestrel SIU, 694
metiltestosterona, 763
niveles de insulina, 800
ospemifeno, 768
ovulación y anticoncepción, efectos, 694
óxido nítrico, 798 799
pautas secuenciales y continuas de estrógeno-progestágeno, 758 759 760
acetato de medroxiprogesterona, 760 761
combinaciones transdérmicas de estrógenos-progestágenos, 762
disminución de la dosis, 759
dispositivo intrauterino, 762
dosis comparables de progestágenos, 759
dosis menos frecuente, 760
gel vaginal, 761
molestias mamarias, 760
mujeres histerectomizadas, 762
progestágenos disponibles en todo el mundo, 761
potencias estrogénicas relativas, 752
pregnenolona, 759
progesterona, 759
transdérmica, 792 793
prueba de estimulación con progestágenos, 797
raloxifeno, 766 767
síntomas vasomotores, 695 696 697
sofocos, opciones terapéuticas, 778 779
hormonal reconstitutivo. V. **Tratamiento hormonal posmenopáusico**
quirúrgico persistente, 1405 1406
Trébol rojo, 784 785
Tricomonas, anticonceptivos orales, 1013
Tromboembolia venosa
anticoncepción poscoital de urgencia, 1043
anticonceptivos orales, 978 979 980 981 982
mutación del factor V de Leiden, 977
riesgo relativo e incidencia real, 981
Trombofilias
aborto prematuro, 1211 1212 1213 1214
indicaciones para el cribado, 1213
prevalencia en mujeres con abortos recurrentes, 1213
Trombosis arterial
anticoncepción oral, 983
ictus, 985 986
Tromboxano, 138 307 308 309
Tumores ováricos, 540 542 546 547
Turner, síndrome, amenorrea, 461 462 463
U

Uchida, método, 922 923
Uniones intercelulares comunicantes, 201 202 249
Uniplant, 1081
Útero
adherencias intrauterinas (síndrome de Asherman), 1204
agenesia aislada del cuello uterino, 147
alteraciones anatómicas, 143 144 145 146 147 148
distribución de anomalías específicas, 146
incidencia de defectos mullerianos, 143
arqueado, 147
bicorne, 146 147
didelfo, 146
doble, 146
efecto del envejecimiento, 1146 1147
estudios de imagen, hemorragia uterina disfuncional, 604 605 606
tabicado, 147
unicorne, 146
vasculatura, 125
Uteroglobina, 132
V
Vaginosis bacteriana, anticoncepción oral, 1013
Valores analíticos, 899
Van Leeuwenhoek, Anton, 243
Varicocele, 1263
reparación, 1289 1290
Vasectomía, 935 936
cáncer de próstata, 935 936
embarazo ectópico, 1384
reversión, 936
Vasoepididimostomía, 1287 1288
Vasopresina, 182 183 184
Vasovasostomía, 1287 1288
índices de embarazo, 1288
Vello, 535
Venlafaxina, 778
Veraliprida, 778
Vías urinarias infección
anticonceptivos orales, 1013
diafragma, 1125
Virilización, 542
Virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)
anticoncepción oral, 1012
uso de DIU, 1108 1109
Vitamina D osteoporosis, 730 731 732 733 734
Vitamina E tratamiento de los sofocos, 785
VLDL.V. **Lipoproteínas de muy baja densidad**
Von Willebrand, enfermedad, 596 604 613
W
WELL-HART (Women's Estrogen-progestin Lipid-Lowering Hormone Atherosclerosis Regression Trial), 812
WEST, estudio, 809
Western, método, 19
Wolff
conducto, 111
sistema, 111
Women's Health Initiative (WHI)
cáncer de mama, 824 825 826
datos de estudios clínicos, tratamiento hormonal posmenopáusico, 806 807 808 809
ictus, 809 810

X

45,X (síndrome de Turner y variantes)

manifestaciones clínicas, 378 379

diagnóstico, 379

tratamiento clínico, 379 380

45,X/46,XY (disgenesia gonadal mixta), 381

45,XX/46,XY (quimerismo), 381

47,XXY (síndrome de Klinefelter y variante), 380 381

46,XY, trastornos del desarrollo sexual

déficit de, 5 α -reductasa, 367 368 369

desarrollo gonadal (testicular)

disgenesia gonadal parcial, 366

síndrome

de regresión testicular, 367

de Swyer, 365 366

hormona antimülleriana, 377

receptor de LH, déficit, 376 377

síndrome de insensibilidad a andrógenos

completa, 372 373 374

incompleta, 374 375 376

trastornos de la síntesis de andrógenos

17 α -hidroxilasa, déficit, 369 370

3 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa, déficit, 370

17 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa, déficit, 370 371

P450 oxidorreductasa, déficit, 371

Y

Yasmin, 969

Z

ZIFT (transferencia de cigotos a la trompa de Falopio), 1377

Zona

discriminatoria en ecografía transvaginal, 1390

pelúcida, 249 254

ZP3, ligando primario del espermatozoide, 254

Zuclomifeno, 1294