

Reunión científica conjunta SAEGRE-SAMeR 27/10/2011

Dra Laura Mitelberg,¹ Dra Silvia Ciarmatori²

¹ Médica ginecóloga, Grupo Reproducción Humana. Hospital Durand. Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Argentina.

² Médica ginecóloga, especialista en Medicina Reproductiva. Hospital Italiano. Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Argentina.

Reproducción 2012;27:50-55

El jueves 27 de octubre de 2011 se realizó la 5ª reunión científica de SAMeR. En esta oportunidad se realizó en forma conjunta con la Sociedad Argentina de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva (SAEGRE). Dicha reunión se llevó a cabo en la Fundación Cassará, Avenida de Mayo 1190. El tema abordado fue “**Tejido graso**”.

Tejido graso “El adipocito como órgano endocrinometabólico”

Nora Moses

Médica Endocrinóloga, Hospital Italiano

En la introducción se plantea que el tejido graso fue una glándula demorada en el conocimiento. Hoy el sobrepeso y la obesidad son motivos de consulta cada vez más frecuente y en nuestra práctica cotidiana nos encontramos frente a mujeres añosas con estas características que consultan por fertilidad.

El tejido adiposo es un sitio de almacenamiento de exceso de energía con actividad metabólica. Es el lugar de conversión de los esteroides sexuales y sus receptores están en el estroma, en el tejido de sostén. Es responsable de la liberación de péptidos activos, las adipoquinas. Estas sustancias tienen efectos autocrinos, paracrinos y endocrinos que actúan localmente y a distancia. El tejido graso tiene implicancias en el balance energético, participa en la homeostasis de la glucosa y lípidos, en la biosíntesis esteroidea extragonadal, angiogénesis, fibrinólisis, desarrollo sexual y en la reproducción.

Las adipoquinas son diversas en cuanto a es-

tructura proteica y función fisiológica, y establecen una red de comunicación con músculo, corteza adrenal, hipotálamo, y sistema simpático.

Leptina

Es una citoquina de 165 AA con un peso molecular de 16 KD, producida por el gen OB. Circula 1% en forma libre y el resto unida a proteínas. Utiliza 2 receptores, uno corto y uno largo, y está presente en hipotálamo, plexo coroideo, hígado, pulmón, riñón, tejido hematopoyético y próstata. Es un marcador del estado energético, iniciador de la pubertad y mediador endocrinológico.

Los valores de leptina en ayunas se relacionan con el índice de masa corporal (IMC)-a mayor IMC, mayor leptina- y también con el nivel de insulina. Se considera un valor normal hasta 18 ng/ml.

Acción sobre ovario: sobre células aisladas de la granulosa tiene acción moduladora. En presencia de FSH, IGF1 el agregado de leptina disminuye la síntesis del estrógeno.

Acción sobre gonadotropinas: en células aisladas luteinizadas y en presencia de IGF, HCG, e insulina, el agregado de leptina disminuye la síntesis de progesterona.

La leptina aumenta la expresión aromatasa en células de la granulosa y estroma del tejido adiposo. Se relaciona con peso al nacer y obesidad en la niñez, de manera que si está elevada, es mal pronóstico para embarazo.

Niveles elevados en cordón mayores de 40 ng/ml son predictores de obesidad en el recién nacido y primeros años de la adolescencia. Dichos niveles no correlacionan con los niveles maternos, sí lo hacen con el peso del neonato al nacer (habría síntesis de leptina en la placenta) y predicen la velocidad para ganar peso en la infancia. Mutaciones en

Correspondencia: Laura Mitelberg
E-mail: lauramitelberg@fibertel.com.ar

el gen de la leptina y su receptor llevan a ganancia de peso y obesidad mórbida.

Además, es marcador de complicaciones obstétricas, su nivel es pronóstico en mujeres con aborto recurrente y con diabetes gestacional descompensada.

Resistina

Es una adipocina cuya función no es clara, con un rol en la diferenciación de adipocitos. Se encuentra aumentada en mujeres DBT e insulino-resistencia (IR).

Adiponectinas

Son proteínas semejantes al colágeno, sintetizadas por el adipocito. Son reguladores endógenos de las células endoteliales y pueden inhibir la adhesión de ciertas moléculas. Su sitio de síntesis es en el cromosoma 3 q27. Cuando hay alguna alteración hay mayor susceptibilidad a DBT y síndrome metabólico. Su disminución es indicador de macroangiopatía. En DBT y obesidad se encuentra disminuida.

Se conocen efectos de la insulina sobre la secreción de leptina, efectos de la leptina sobre insulina y efectos de leptina y la acción insulínica. Diversos experimentos muestran que existe un diálogo entre insulina y leptina y viceversa.

En relación a la pubertad, se sabe que se necesita 17% de masa grasa para el desarrollo de la misma. La leptina participa en la maduración del eje hipotálamo-hipofisopararrenal y gonadal (adrenarquia y gonadarquia), aunque no inhibe DHEA. En esta etapa aumenta la actividad de neuronas hipotálamicas que liberan GnRh y existen pulsos nocturnos de leptina. En enfermedades por pérdida de peso hay disminución de leptina e insulina, lo cual lleva a la amenorrea.

La adiponectina aumenta (mejora) la sensibilidad a la insulina (SI) y tiene correlación negativa con la IR, en tanto que el factor de necrosis tumoral α (TNF α) deteriora la SI.

Se sabe que existe correlación entre leptina y SOP. Grados severos de IR correlacionan con leptinorresistencia.

En el caso de pacientes con sobrepeso-obesidad que desean embarazo es recomendable una disminución de peso del 5-10% para corregir las alteraciones en la fertilidad.

La presentación finaliza con un resumen acerca de los procesos fisiológicos dentro del tejido graso.

Anorexia nerviosa: recuperación del ciclo menstrual

Silvia Oizerovich

Médica ginecóloga
Prof Adjunta Universidad Favaloro
Ex-presidenta SAGIJ
Ex-Presidenta AMADA

La Dra Silvia Oizerovich se refirió al problema que constituye la recuperación del ciclo menstrual en las pacientes con anorexia nerviosa. Esta entidad, que afecta del 0,5 al 1% de las mujeres, se caracteriza por la disminución de peso, la restricción impuesta de calorías y la alteración de la imagen corporal.

La amenorrea, presente en la mayoría de estas pacientes, ocurre debido a una disfunción hipotálamica. La forma de presentación clínica dependerá del estadio evolutivo del desarrollo puberal en que se instale: si la patología se produce previamente a la menarca, la paciente presentará una amenorrea primaria; si se instala luego de la aparición de los ciclos menstruales, se presentará como amenorrea secundaria.

La restitución de los ciclos menstruales, en las pacientes anoréxicas en amenorrea, no depende exclusivamente de la recuperación del peso, sino también de otras variables como la actividad física que realice, su estado emocional, el grado de inhibición del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal y de otras alteraciones neuroendocrinas que están presentes en esta patología como hipercortisolemia e hipoleptinemia. Se sabe que la ganancia de peso se asocia con la recuperación de los ciclos, aunque esta relación no está del todo clara desde el punto de vista temporal, dado que muchas pacientes anoréxicas que recuperan peso no reinician sus ciclos, mientras que no todas las pacientes que recuperan sus ciclos han tenido ganancia de peso. La doctora comentó que aún no se ha podido determinar cuál es el factor que mejor permite predecir la recuperación del ciclo. Sin embargo, se han podido identificar ciertos cambios en algunos neurotransmisores y citocinas que se observan en relación a la restitución de los ciclos menstruales.

La leptina, por ejemplo, es una citokina producida por el adipocito y actúa como mediador entre el tejido adiposo y el sistema reproductivo. Se ha demostrado un rol importante para esta adipocina en el desarrollo de la pubertad y en la recuperación del ciclo gonadal en las pacientes con anorexia nerviosa. Es necesario un nivel crítico de leptina tanto para la maduración como para el mantenimiento de la función menstrual. En las pacientes anoréxicas el nivel de leptina libre se encuentra disminuido, mientras que el de su receptor [receptor soluble de leptina (sOB-R)] está aumentado. Cuando la paciente recupera peso ocurre lo opuesto: se observa un aumento de la leptina y una disminución de su receptor y del IGF-I (factor de crecimiento 1 similar insulina). Por ello, el índice de masa corporal (IMC) y el porcentaje de grasa corporal total son predictores de la concentración de leptina y de su fracción libre. Paralelamente al aumento de la leptina, se produce una disminución de la hormona de crecimiento (GH). Entre la resistencia a la insulina y los niveles de sOB-R, en cambio, se observa una relación inversamente proporcional. Como se comentó previamente, la concentración de sOB-R disminuye al recuperar el peso.

La Dra Oizerovich comentó que en un estudio en el que se seleccionaron 8 pacientes con anorexia y que fueron medicadas con leptina recombinante, 5 de ellas lograron recuperar el ciclo menstrual; esto demuestra la importancia de la leptina en este trastorno. Se observó también que los pulsos de LH, los niveles de T3, de IGF-I y los de la fosfatasa alcalina ósea habían mejorado, mientras que no se produjo mejoría en los niveles de cortisol y de osteocalcina.

La relación entre peso corporal, cortisol y recuperación del ciclo menstrual es compleja. El cortisol en altas dosis disminuye la secreción de GnRH y los pulsos de LH. Se sabe que la hipercortisolemia, la hipoleptinemia y el descenso de peso contribuyen a la aparición de la amenorrea en la anorexia nerviosa, pero no está claro en qué proporción contribuye cada uno de estos factores a la aparición de la misma. Del mismo modo, tampoco está totalmente aclarado cuál de estos factores, al ser corregido, permite predecir mejor la recuperación del ciclo menstrual. Existen varios estudios que se han ocupado del tema. Uno de ellos com-

paró 3 grupos de pacientes durante 1 año: adolescentes con anorexia nerviosa que recuperaron la menstruación, adolescentes con anorexia nerviosa que no la recuperaron y adolescentes normales. Las adolescentes con anorexia nerviosa que recuperaron la menstruación mostraron mayores niveles de cortisol y de leptina, y mayor incremento de masa grasa, que las pacientes que se mantuvieron en amenorrea y que las adolescentes control. De todos los factores el que mejor predijo la recuperación del ciclo menstrual fue el incremento de la masa grasa. Los autores concluyen que: en primer lugar, los valores elevados de cortisol en las pacientes con anorexia nerviosa no estarían indicando mayor severidad del cuadro, sino que, por lo contrario, predecirían el aumento de masa grasa en el tronco y, en segundo lugar, el aumento del peso corporal sería el mejor predictor de la recuperación del ciclo menstrual.

Otros estudios han podido cuantificar la ganancia de peso necesaria para la recuperación de los ciclos. Golden y cols encontraron que, recuperando el 90% del peso ideal para la edad y talla, se produce la menstruación. Se requerirían 2,5 kg más que el peso que la persona tenía antes de perder la menstruación. En otro estudio, en el que se evaluaron 40 mujeres con anorexia nerviosa, se observó que el 25% de ellas reinició su función menstrual cuando alcanzó un IMC del 17%, y el 50% cuando alcanzó un IMC del 20%. En este último estudio se analizaron dos subgrupos de pacientes: 10 pacientes que siguieron con amenorrea y otras 10 pacientes que recobraron los ciclos. Se encontró que el cortisol libre urinario fue significativamente más alto en las pacientes que persistían en amenorrea, mientras que la composición corporal no mostró diferencias significativas entre los dos grupos.

Una de las complicaciones de la anorexia nerviosa es la pérdida de la masa ósea. Aunque la amenorrea es casi la regla en las pacientes con esta patología, existe un subgrupo de estas pacientes que mantienen la menstruación a pesar de su bajo peso. Para tratar de entender por qué algunas pacientes con anorexia nerviosa continúan siendo eumenorreicas y saber si en estas pacientes eumenorreicas, con bajo peso, el mantenimiento de la secreción continua de gonadotropinas impacta en la densidad mineral ósea (DMO), Miller y cols

compararon un grupo de 42 pacientes con anorexia nerviosa con ciclos menstruales y 74 pacientes con anorexia nerviosa, sin ciclos menstruales, por 3 meses. Los resultados mostraron que las pacientes con anorexia nerviosa eumenorreicas tenían mayor cantidad de grasa corporal y niveles de leptina más altos que las pacientes amenorreicas con peso similar. Por otro lado, aunque en ambos grupos se observó una disminución de la DMO, la desmineralización a nivel de la columna fue menos severa en las pacientes eumenorreicas. Los autores concluyen que la grasa corporal es un factor clave en el mantenimiento de la función menstrual normal, siendo este efecto mediado, en parte, por la leptina. Sugieren, además, que la ingesta nutricional y función hormonal normal contribuyen de manera independiente en el mantenimiento del hueso trabecular, en estas pacientes con bajo peso.

En otro estudio sobre este tema se determinó que las pacientes que lograban recuperar la menstruación y el peso, en un tiempo promedio de 9 meses, habían estabilizado la densidad mineral ósea, a diferencia de las pacientes que continuaban con anorexia. De los resultados obtenidos se desprende que si los períodos de duración del bajo peso son breves y se resuelven rápida y eficazmente, la DMO se recupera.

Finalmente, la Dra Silvia Oizerovich abordó el tema de la evolución de esta patología y su tratamiento. En un estudio en el que ella participó, en el Hospital Pirovano de Buenos Aires, se obtuvo una recuperación del ciclo menstrual del 66% de un grupo de pacientes con anorexia nerviosa que recuperaron el peso. La recuperación del índice de masa corporal y la masa grasa no siempre se asocian a la recuperación de los ciclos. Una adecuada composición del peso corporal y una cantidad mínima de tejido graso son condiciones necesarias, pero no suficientes, para que retornen los ciclos menstruales. Para que esto se cumpla, probablemente se necesiten otras condiciones relacionadas con la secreción de leptina y con la función adrenal, entre otras.

Dado que se trata de una patología multifactorial y compleja, exige un abordaje cuidadoso y debe estar a cargo de un equipo multidisciplinario. Dado que se trata de pacientes que muestran terror a engordar y no tienen conciencia de enfer-

medad, se debe enfocar no solo el área nutricional, sino también desde los aspectos psicológicos. Por lo tanto, el equipo debe estar formado por nutricionistas, pediatras o clínicos (según la edad), ginecólogos y equipo de salud mental (psicólogos, psiquiatras).

Logrando el peso corporal ideal, el ciclo menstrual se recupera aproximadamente en el 90% de los casos. La paciente con anorexia nerviosa deberá recibir inicialmente calcio (1.000 a 1.500 mg/día), polivitaminas (400 UI de vitamina D) y se evaluará la necesidad o no de medicación psiquiátrica. La terapia hormonal sustitutiva para evitar que continúe la pérdida de masa ósea no suele indicarse desde el inicio del tratamiento, sino, en general, pasado el período agudo. Si la paciente no necesita anticoncepción, que es lo más común, se comienza con estrógenos conjugados equinos 0,625 mg por día, del 1 al 25 de cada mes, y luego se asocia progesterona micronizada del 15 al 25 de cada mes. Si la amenorrea fue muy prolongada, primero hay que "impregnar" a la paciente con estrógenos, hasta lograr un buen desarrollo mamario -si no lo tuviera- o hasta lograr una línea endometrial de aproximadamente 5 mm; recién entonces agregar progesterona. En esos casos se debe comenzar con estrógenos conjugados equinos en dosis de 0,30 mg y luego ir aumentando la dosis.

La administración del reemplazo hormonal y en qué momento iniciar debe ser una decisión del equipo de salud, dado que debe considerarse el impacto que tendrá en la paciente la aparición de los síntomas provocados por el estrógeno (turgencia mamaria, leucorrea, etc) y la aparición del sangrado por deprivación. Cuando la paciente se acerca al peso ideal, se pueden suspender los estrógenos y continuar solo con progesterona del 15 al 25 de cada mes. En algunos casos, pocos, afortunadamente, no se recupera la menstruación, aun logrando la recuperación psicológica y nutricional. Si la paciente no recupera la ovulación y busca embarazo, se puede estimularla con citrato de clomifeno; si los niveles de estrógeno son muy bajos, pueden utilizarse gonadotrofinas.

Es importantísimo tener presente que estas pacientes, cuando comienzan a mejorar, pueden en algún momento requerir anticoncepción; en estos casos, se puede realizar el reemplazo hormonal con anticonceptivos hormonales combinados. Si

se desea utilizar anticonceptivos hormonales orales (ACO), debe tenerse en cuenta con qué tipo de medicación están tratadas y las posibles interacciones medicamentosas. Habrá que evaluar también si estas pacientes vomitan o utilizan laxantes, lo que disminuye sensiblemente la eficacia de los anticonceptivos (sobre todo los orales, en el caso de vómitos). En estos casos, puede utilizarse anticonceptivos hormonales con otras vías de administración, como parches, anillos o inyectables.

Obesidad y reproducción

Marcos Horton

Director médico de Pregna

El objetivo de la charla es mencionar el impacto de la obesidad en la fertilidad, el embarazo y la etapa neonatal, y demás comorbilidades asociadas.

Con respecto a la función reproductiva se observan alteraciones en la función ovulatoria motivada por el hipertonio de LH en el caso de mujeres con SOP, hiperinsulinemia, hiperleptinemia, anomalías en la foliculogénesis (atresia folicular), en la calidad ovocitaria, alteraciones en la implantación y mayor frecuencia de abortos.

Existen otros sistemas involucrados como las citoquinas IL6, TNF α , PAI, que predisponen a insulinoresistencia con importantes efectos deletéreos.

Con respecto al ovocito los datos son contradictorios. Diversos autores sostienen que habría efectos negativos sobre el número, calidad y madurez ovocitaria.

Belben en 2010, en 6.500 ciclos FIV divididos de acuerdo al IMC, no demostró dichas diferencias, aunque observó disminución en la tasa de implantación, embarazo y recién nacido vivo.

Diferentes estudios muestran discrepancias en la tasa de fertilización y tasa de aborto. Esta última estaría motivada por una baja calidad ovocitaria, mal desarrollo embrionario e implantación anormal. A mayor IMC la tasa de embarazo evolutivo por ciclo es significativamente más baja.

En TRA la obesidad afectaría la estimulación ovárica, prolongándola. Las dosis requeridas son mayores para obtener una respuesta adecuada. Hay mayor incidencia de asincronía folicular y mayor tasa de cancelación.

Concluye que este fenómeno altera la concepción espontánea y asistida, aunque el mecanismo fisiopatológico se desconoce y, por lo tanto, recomienda alcanzar un peso normal como consejo preconcepcional.

Impacto de los trastornos ponderales en los tratamientos de fertilidad

Claudio Ruhlmann

Director médico de Fertilidad de San Isidro

En la primera parte de la presentación se plantean los mecanismos fisiopatológicos involucrados en la infertilidad en el grupo de pacientes con sobrepeso y obesidad.

Se sabe que la anovulación es la principal consecuencia.

SOP es la causa más frecuente de anovulación. Su pronóstico empeora con la hiperinsulinemia asociada al sobrepeso y obesidad (Pasquali, 2007). Esta condición está presente en el 65% de los pacientes con SOP (Pasquali, 2003).

Existen múltiples mecanismos para explicar la obesidad asociada a infertilidad:

1) Niveles aumentados de leptina sérica y folicular que inhiben la esteroideogénesis a nivel de células tecales y granulosa.

2) La disminución de adiponectina se asocia a aumento de insulina que produce hiperandrogenismo.

En el caso de anovulación la primera línea de tratamiento es el citrato de clomifeno (CC), aunque en pacientes con IMC mayor de 30kg/m² con esta terapéutica existe menor tasa de ovulación y embarazo. Es importante diferenciar si la paciente tiene SOP o no.

Si se trata de obesa sin SOP, la dosis de comienzo debería ajustarse por kg de peso.

En el caso de uso de gonadotrofinas, existen controversias. Una revisión del 2003 informa que a mayor IMC se requieren más dosis, hay mayor tasa de cancelación y menor tasa de ovulación, mientras que un trabajo multicéntrico (Balen, 2006) mostró que las obesas lograron tasas de ovulación y embarazo comparables a las pacientes de peso normal.

De manera que la primera conclusión es que en

el grupo de pacientes con sobrepeso y obesidad anovuladoras el uso de CC no da buenos resultados.

Se aconseja en pacientes mayores de 35 años el uso de gonadotrofinas (salvo que tengan SOP).

Con respecto al riesgo de aborto espontáneo, un meta-análisis (Metwally, 2008) confirma la relación y esta situación es más marcada en los casos de inducción de la ovulación, pero con técnicas de reproducción asistida (TRA) los resultados son dispares.

En los casos de inseminación intrauterina también los resultados son controversiales. Dodson en 2006 refiere que a mayor peso se requieren mayores dosis de gonadotrofinas y más días de estimulación ovárica, y que los niveles de estradiol son más bajos. Esta situación también se observa con las TRA.

Zhang en 2010 halló disminución significativa en el número y calidad ovocitaria, y en un meta-análisis Sallam en 2011 mostró la asociación de la obesidad con mayor tasa de cancelación, menor tasa de nacido vivo, menor tasa de embarazo clínico y mayor tasa de aborto espontáneo. No hubo

diferencias en las tasas de implantación ni de embarazo múltiple.

¿Cómo adecuar los tratamientos?:

1) Hacer un diagnóstico correcto, tratar el hipotiroidismo, eliminar factores de riesgo.

2) Descartar SOP.

3) Diferenciar anovulación y sobrepeso.

4) Recomendaciones sobre cambios de estilo de vida: dieta y ejercicio físico (150 minutos por semana).

Se resalta que un descenso de 5% de peso implica mejoría en las posibilidades de ovulación y embarazo evolutivo.

Ante la pregunta sobre si deberían las mujeres obesas recibir tratamiento por infertilidad, concluye que se debería discutir con la paciente el beneficio de la disminución de peso previo al tratamiento y el hecho de mantener un adecuado estado nutricional y metabólico para minimizar riesgos maternos y fetales.