

update

en ginecología y obstetricia

UPDATE en Ginecología y Obstetricia

Revista Latinoamericana de Ginecología y Obstetricia

Año 2 - Nº 4 - Julio 2026 - ISSN en trámite

Editorial Sciens - www.sciens.ar



Ginecología y obstetricia 4

Revista Latinoamericana de Ginecología y Obstetricia

Año 2 - Nº 4 - Julio 2026

Misión Editorial

UPDATE en Ginecología y Obstetricia es una publicación científica latinoamericana dedicada a la actualización permanente en ginecología, obstetricia y medicina reproductiva. Su misión es promover la educación médica continua mediante la difusión de conocimientos basados en evidencia científica, contribuyendo a la prevención, el diagnóstico, el tratamiento y el seguimiento de las enfermedades que afectan la salud integral de la mujer en todas las etapas de la vida.

La revista publica revisiones, investigaciones originales, consensos, guías de práctica clínica, casos clínicos y artículos de actualización orientados a favorecer una práctica médica ética, crítica y centrada en la calidad de la atención.

Declaración Editorial

Las opiniones expresadas en los artículos publicados son responsabilidad exclusiva de sus autores y no reflejan necesariamente la

posición de la Dirección, del Comité Editorial ni de la Editorial.

La mención de medicamentos, productos, procedimientos diagnósticos o intervenciones terapéuticas no implica recomendación, aval ni aprobación por parte de la revista.

Los autores son responsables de la exactitud de los datos, opiniones y referencias bibliográficas incluidos en sus trabajos.

Datos Editoriales

Periodicidad: publicación cuatrimestral (tres números anuales).

Todos los manuscritos recibidos son sometidos a evaluación por pares externos bajo la modalidad doble ciego.

Entidad Editora - Sciens SRL - Juan Francisco Seguí 3569, 2° C

C1425 – Ciudad Autónoma de Buenos Aires - Argentina

www.sciens.ar - contacto@sciens.com.ar

Editorial

La ginecología y la obstetricia contemporáneas han ampliado sus fronteras. La salud de la mujer ya no puede comprenderse únicamente desde los órganos reproductivos o las variaciones hormonales que acompañan al ciclo menstrual, el embarazo, el puerperio y el climaterio. En cada una de estas etapas interactúan el sistema endocrino, el sistema nervioso, la función vascular, el ambiente y las condiciones sociales.

Los dos artículos de este número abordan esa complejidad desde perspectivas diferentes, pero complementarias.

La revisión dedicada al denominado "proyecto progesterona" propone superar la interpretación exclusivamente endocrinológica de esta hormona y analizar su acción conjunta con los neuroesteroides. Moléculas como la alopregnanolona muestran que los esteroides también pueden sintetizarse y actuar localmente, modulando receptores, membranas celulares, excitabilidad neuronal y mecanismos de neuroplasticidad.

Esta perspectiva adquiere especial relevancia en cuadros relacionados con las fluctuaciones hormonales, como la epilepsia catamenial, la migraña y la depresión posparto. El desarrollo de moduladores neuroactivos como la brexanolona y la zuranolona constituye, además, un ejemplo de investigación traslacional: el conocimiento de un mecanismo fisiopatológico abre nuevas posibilidades terapéuticas. El segundo artículo analiza uno de los principales factores modificables de enfermedad: el tabaquismo. Su impacto atraviesa la fertilidad, la elección anticonceptiva, el embarazo, el puerperio, la lactancia, el climaterio y la salud de la descendencia.

El escenario actual ya no se limita al cigarrillo convencional. Los dispositivos electrónicos, los vapeadores, el tabaco calentado, el uso dual y las exposiciones pasiva y residual obligan a actualizar la anamnesis. Preguntar solamente si una paciente fuma puede resultar insuficiente para reconocer su verdadera exposición.

La consulta ginecológica y obstétrica representa, por lo tanto, una oportunidad privilegiada para intervenir. El desafío consiste en transformar el tabaquismo, muchas veces registrado como un antecedente más, en una variable clínica dinámica. Esto exige detectar, evaluar el riesgo, aconsejar y acompañar con claridad, sin culpabilizar a la paciente ni desconocer la naturaleza de la dependencia. Ambos artículos expresan una misma evolución del pensamiento médico. El primero amplía la mirada desde la hormona hacia las redes moleculares y neurobiológicas; el segundo, desde una conducta individual hacia sus determinantes biológicos, ambientales y sociales. Los dos recuerdan que comprender mejor los mecanismos debe traducirse en preguntas más precisas, mejores decisiones clínicas y nuevas oportunidades de prevención y tratamiento.

Esperamos que este número contribuya a una práctica ginecológica y obstétrica cada vez más integradora y atenta a la complejidad de la salud de la mujer.

*Prof. Dr. Héctor Alejandro Serra
Profesor Regular Adjunto*

Primera Cátedra de Farmacología, Facultad de Medicina, UBA

Autores

Héctor Alejandro Serra

Profesor Adjunto de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires

“Proyecto progesterona”: su extensión a los neuroesteroides y la operación en tándem

Resumen

Este trabajo revisa la transición del modelo endocrinocéntrico de los esteroides hacia una perspectiva neurocéntrica e intracrina, centrada en el “proyecto progesterona” y su acción coordinada con los neuroesteroides. Estos compuestos trascienden sus funciones en el sistema nervioso y participan en procesos de regulación local en distintos tejidos. Su relevancia clínica se analiza en la epilepsia catamenial, la migraña vinculada al ciclo menstrual, el controvertido síndrome posfinasterida y la depresión posparto. Esta última ilustra el valor traslacional de moduladores alostéricos positivos del receptor GABA_A, como la brexanolona y la zuranolona. Finalmente, se propone el término “holoesteroides” para destacar la distribución tisular y funcional de los neuroesteroides.

Palabras clave

Progesterona, alopregnanolona, DHEA, neuroesteroides, patología perimenstrual.

Summary

This paper reviews the transition from an endocrinocentric model of steroids toward a neuropsychocentric and intracrine perspective, focusing on the “progesterone project” and its tandem action with neurosteroids. It examines their synthesis and mechanisms of action involving nuclear receptors, sigma proteins, and ion channels in the regulation of cellular excitability and homeostasis, as well as their involvement in catamenial epilepsy, migraine, and post-finasteride syndrome. Postpartum depression illustrates the translational value of brexanolone, a formulation of allopregnanolone, and zuranolone, a synthetic neuroactive steroid. Finally, because of their production and activity across multiple tissues and organs, the broader designation “holosteroids” is proposed.

Keywords

Progesterone, allopregnanolone, DHEA, neurosteroids, perimenstrual pathology.

Introducción

A lo largo de las primeras décadas del siglo XX, fue dilucidada la química y la fisiología de la progesterona. Esta sustancia -una vez purificada y sintetizada- comenzó a ser empleada ampliamente en tocoginecología y medicina reproductiva como uno de sus puntales farmacológicos [1-3]. No obstante, su campo de investigación se diversificó y culminó en los años 80 con la identificación de compuestos similares sintetizados en el sistema nervioso central (SNC), con lo cual surgió el concepto de neuroesteroide [4-6]. Esto cambió radicalmente el concepto endocrinocéntrico que se tenía de estas sustancias por el neuropsicocéntrico, al proponerlas no como hormonas sino como moduladores sinápticos y del neurodesarrollo u operadores/modificadores locales de las funciones neurogliales [7-10]. Tal fue la repercusión que ciertos derivados fueron empleados como anestésicos y más recientemente, como antidepresivos rápidos en la depresión posparto [11,12].

La esteroidogénesis adrenal y gonadal se inicia con la incorporación del colesterol a las membranas mitocondriales, el cual es cortado para dar 3β -pregnenolona o Preg. La Preg resultante viaja al retículo endoplásmico (RE) para convertirse en progesterona y demás hormonas esteroideas mediante pasos sucesivos según el tejido y la función final a desempeñar [13,14]. Sin embargo, en el SNC, básicamente en las células gliales y endimarias, la Preg se convierte muy fácilmente en progesterona y en dos derivados adicionales sumamente importantes: la alopregnanolona, 3α , 5α -tetrahidroprogesterona o THP y la 3β -dehidroepiandrosterona o DHEA (un precursor androgénico de baja potencia producido por la corteza adrenal) [6,8,15-17], los clásicos neuroesteroides.

No obstante, la historia descrita hasta ahora estaría incompleta sin la introducción de las proteínas sigma [18], especialmente sigma-1 ($\delta 1R$). Aunque $\delta 1R$ fue considerada inicialmente un receptor opioide, hoy se sabe que es una chaperona lipídica modulable por ligandos (tanto exógenos como endógenos y sobre todo neuroesteroides). $\delta 1R$ es ubicua y participa de varias funciones celulares críticas [19-21]. En consecuencia, dado que las mitocondrias se hallan en todas las células excepto en los eritrocitos, que la distribución tisular de $\delta 1R$ es extensa y que toda célula dispone de colesterol para su empleo, los mecanismos productores y efectores de neuroesteroides deberían hallarse a disposición de cualquier célula con membranas intracelulares que los requiera para su homeostasis, insertas en microdominios de membrana.

Por lo tanto, debería adjudicársele al tándem progesterona-neuroesteroides un rol mucho mayor, más ambicioso y, sin duda, relevante para la regulación global de los micro y macrosistemas de nuestra economía más allá del SNC. Y, puesto que, su función se ha de mover de lo endocrino a lo intracrino, es objetivo de esta revisión narrativa describir el papel que estas moléculas cumplen en ciertos entornos tisulares y en ciertas patologías tocoginecológicas con componentes neuropsiquiátricos.

La disponibilidad simple y rápida

Los neuroesteroides constituyen la adecuada ampliación del

“proyecto progesterona”, ya que esta deja de lado su papel endocrino reproductivo clásico para convertirse en el núcleo de una modulación fina a nivel molecular de procesos clave, descrita para el SNC pero que puede extenderse a todo el organismo. Comparados con el colesterol, los compuestos neuroesteroides son más pequeños y con una superficie más anfipática lo que les permite encajar mejor entre los componentes de membrana y así cambiar las propiedades biofísicas de las interacciones entre lípidos y proteínas en las bicapas. La esteroidogénesis comienza con el transporte de colesterol a las membranas mitocondriales según demandas celulares específicas, p ej., en las adrenales o en las gónadas sufre un control estricto e intensivo ajustándose a situaciones de estrés o a ritmos biológicos [3]; en cambio, en los tejidos no esteroidogénicos, el aporte de colesterol puede ceñirse a un modo constitutivo que atienda únicamente las necesidades locales de estas moléculas.

La carga de colesterol a las membranas mitocondriales está mediada por proteínas de transferencia de lípidos no vesiculares. No obstante, el lípido también puede pasar directamente desde la membrana del RE a la membrana mitocondrial externa en los sitios de contacto de las MAM (*mitochondria-associated membranes*), un flujo comandado por $\delta 1R$ y sus ligandos [22-24]. Una vez que el colesterol se aloja en la membrana mitocondrial externa, un sistema de translocación altamente regulado lo mueve hacia la membrana interna, sitio donde se encuentra anclado el complejo desmolasa o P450_{scc} (*side-chain cleavage*) responsable del corte de la cadena lateral [15,16,25,26] para dar Preg. Esta se desplaza rápidamente hacia el RE o es reducida a progesterona en las mitocondrias -mediante una de las isoformas de la 3β -hidroxiesteroide deshidrogenasa (3β -HSD) en asociación con la Δ^{4-5} isomerasa [25]. La conversión final a los neuroesteroides y su posterior catabolismo prosigue mediante pocos pasos sucesivos catalizados por los complejos presentes en el RE, como la 3α -HSD y la 5α -reductasa [17,26]. Esta sencillez de obtención permite su rápida disponibilidad lo que los sitúa como moduladores a demanda. La síntesis de neuroesteroides presenta dimorfismo sexual bien comprobada en modelos animales, con mayores niveles de los mismos, especialmente de THP, en el SNC femenino. El dimorfismo se mantiene ante gonadectomía, lo que implica que tal diferencia se debe al aparato biosintético local y no a la provisión de cualquier esteroide plasmático producido por estas glándulas que podría actuar como precursor, dado que estos se encuentran en niveles muy bajos [27].

Varios blancos, varias respuestas

Los esteroideas son moléculas anfipáticas con marcado predominio hidrofóbico, por ello siempre se hallan unidos a proteínas o lípidos para eludir el entorno acuoso que células y tejidos les presentan, excepto que estén conjugados con grupos polares fuertes como sulfato. Hoy día se sabe que estos lípidos señalizan a través de mecanismos no genómicos rápidos o por mecanismos genómicos lentos [28-30].

Mecanismos mediados por receptores nucleares:

Los mecanismos genómicos, aunque también algunos de los

no genómicos, son mediados por un grupo de proteínas conocidas como receptores nucleares (NR), los cuales se hallan, en el citosol, en las membranas o sobre la cromatina, en forma de macroagregados proteicos [31-33]. Los NR constituyen una superfamilia que en el ser humano comprende 48 miembros muy bien caracterizados [34-36]. Un NR presenta una organización modular compuesta por seis dominios, ordenados de la A a la F desde el extremo N-terminal al C-terminal. Las regiones A/B albergan la función de activación uno (AF-1); le sigue el dominio C, que sirve de unión al DNA o DBD -la región más conservada entre la superfamilia y caracterizada por los dedos de zinc-. A continuación, el dominio D actúa como una bisagra flexible seguida del dominio E de unión al ligando o LBD -con una cavidad central donde se fija el ligando más la función de activación dependiente de ligando (AF-2)-. Finalmente, el dominio F es la región C-terminal variable presente solo en ciertos NR [28,31].

Para producir cambios en la expresión genómica, los NR actúan de dos maneras [28,33,36]:

- como factores de transcripción activados por ligandos o con actividad constitutiva, bajo esta forma se adhieren al material genético sobre secuencias de DNA definidas -los elementos de respuesta al ligando- y reclutan coactivadores o correpresores, enzimas de modificación y moléculas de armazón. Tal organización forma complejos multiméricos de señalización o señalosomas que controlan el despliegue (inducción) o la condensación de la cromatina (represión), así como el funcionamiento de la maquinaria transcripcional.
- como moléculas secuestradoras de factores de transcripción de efecto contrario, bajo esta forma impiden que estos alcancen sus elementos de respuesta sobre el DNA y, en consecuencia, la expresión de sus genes (represión indirecta).

En lo que respecta a la progesterona y los neuroesteroides, es de interés analizar cuatro miembros de esta superfamilia: el receptor de progesterona (PR), el receptor de andrógenos (AR), el receptor de pregnano X (PXR) y el receptor constitutivo de androstano (CAR). Estos reconocen, respectivamente, a la progesterona, a la DHEA, a los α -tetrahidroderivados THP y tetrahidrodesoxicorticosterona o THDOC, y al androstanodiol (un derivado de la DHEA).

PR: Por su amplia distribución corporal, PR explica gran parte de las acciones reproductivas, corporales y conductuales de la progesterona en el contexto de los ritmos biológicos [3,17]. El gen PGR codifica dos isoformas, PR-A, variante corta y PR-B, la proteína completa [27]. PR-B es un potente activador transcripcional responsable de los efectos hormonales y PR-A es un represor pues compite con PR-B y otros NR. Como todo miembro de Clase I, los PR se hallan en el citosol y solo se activan en presencia de progesterona; esta induce un cambio conformacional que los separa de sus chaperonas, les permite dimerizarse y migrar al núcleo [36]. La expresión de los PR varía según el sexo, la etapa de la vida y el tejido. En la mujer fértil se ajusta al ciclo menstrual, con valores máximos en la fase proliferativa uterina, por cebado o *priming* estrogénico, y unas 10 veces menos en la fase lútea debido a la *down regulation* inducida por la propia progesterona. Otros sitios de alta expresión son la glándula mamaria y la placenta, seguidos por el árbol vascular, el tejido

óseo, las células inmunes, el tejido nervioso, el tubo digestivo y el hígado. En el hombre, la máxima expresión se concentra asimismo en los tejidos reproductivos [27,37,38]. En el SNC su expresión es localizada y discreta: se ubica específicamente en el núcleo ventromedial y el área preóptica del hipotálamo, así como en la hipófisis anterior (donde regula el eje gonadal); en la corteza, amígdala e hipocampo (donde ejerce efectos conductuales, neuroprotectores y anabólicos); y de forma escasa en el tálamo y el cerebelo [28,39].

AR: Este NR media las acciones de los andrógenos, las cuales abarcan desde la diferenciación sexual masculina, la virilización y el desarrollo puberal, hasta la regulación del eje gonadal y la conducta sexual, pasando por el trofismo osteomuscular y el crecimiento hormono-dependiente de ciertos tumores [40]. Al ser de Clase I, se halla también chaperonizado en el citosol y se mueve al núcleo cuando se une a sus ligandos. El gen *AR* codifica una proteína receptora canónica y al menos 5 variantes de corte -con LBD modificado o carentes de él- con gran relevancia clínica, pues su aparición promueve la génesis y progresión de carcinomas prostáticos resistentes a la castración o de hepatocarcinomas en el varón [41,42]. La expresión tisular del AR es ubicua pero heterogénea: los valores máximos se observan en próstata y vesículas seminales, seguidos por el músculo esquelético, hueso, corteza adrenal y piel. En el SNC, su distribución es altamente localizada [43]: área preóptica medial del hipotálamo, amígdala, hipocampo y otras regiones límbicas, motoneuronas espinales y parasimpáticas sacras. Las funciones propias del AR en el SNC son las regulatorias y conductuales arriba indicadas, mientras que la diferenciación sexual del neuropilo, la sinaptogénesis y la supervivencia neuronal son mediados en gran medida por el receptor estrogénico alfa (ER- α) ya que localmente parte de los andrógenos se convierten en estrógenos [44,45]. La testosterona y la dihidrotestosterona (DHT) son agonistas totales; en tanto la DHEA, y otros andrógenos adrenales son agonistas parciales [45].

PXR: Este NR ha evolucionado para reconocer una amplia variedad de compuestos hidrofóbicos, tanto endógenos como xenobióticos, para favorecer su eliminación. Al pertenecer a la Clase II de NR, el PXR forma obligatoriamente heterodímeros con RXR (receptor X a retinoides) al unirse a sus elementos de respuesta. PXR-RXR controlan la expresión de múltiples familias de citocromos P450 (CYPs), enzimas de Fase II y superfamilias de transportadores celulares (ABC y SLC) [46]. El gen *NR1I2* codifica una proteína funcional predominante con un LBD amplio y altamente flexible que le permite interactuar con una gran diversidad de compuestos [47]. Su presencia es muy elevada en órganos clave para el metabolismo de primer paso y las barreras hematoisulares: los niveles máximos se hallan en el hígado y el intestino delgado, seguidos por los riñones. En el SNC, su expresión se concentra en el endotelio de la barrera hematoencefálica (BHE) y en los astrocitos [47]. Si bien la función biológica primordial del PXR es la inducción enzimática de mecanismos detoxificantes y de aclaramiento de fármacos, también reconoce neuroesteroides y sus precursores (la Preg es un agonista total, mientras que la DHEA y la THP son agonistas parciales) [48]. Y dado que bajo su control transcripcional se halla TSPO y las oxidorreductasas de síntesis y catabolismo

neuroesteroide, su función ancestral sería la regulación de la producción de estos compuestos con fines adaptativos celulares y/o tisulares ante noxas o variaciones del medio ambiente [49].

CAR: Este es otro NR de Clase II obligado a unirse con RXR α . Al igual que PXR, CAR-RXR están involucrados en la detoxificación celular. Sin embargo, a diferencia de PXR, CAR presenta una elevada actividad transcripcional constitutiva en ausencia de ligando y controla además vías metabólicas clave como la síntesis de porfirinas, la desaturación de ácidos grasos, la β -oxidación y el catabolismo de esteroides endógenos [50,51]. Su gen *NR1/3* codifica la proteína nativa y otras variantes de splicing con menoscabo de su funcionalidad [52]. CAR posee un LBD relativamente estrecho pero flexible. Los barbitúricos son ligandos clásicos, y como inductores desencadenan su desfosforilación y translocación nuclear [53]. En cambio, los derivados de la DHEA (androstenodiol y androstanol) son agonistas inversos que suprimen su actividad constitutiva y limitan su capacidad transactiva [52-54]. Son predominantemente hepáticos, con una menor expresión en el intestino, los riñones y el tejido adiposo. En el SNC, se halla restringido a poblaciones gliales y al endotelio de la BHE [53]. Su función biológica sería la regulación metabólica fina hepato-adiposa, la eliminación sistémica de esteroides circulantes, y ante la exposición a xenobióticos, la protección tisular contra su acumulación [51,54]. Para los neuroesteroides, podría especularse que PXR y CAR actúan de forma coordinada, el primero favorece su síntesis y el segundo modula su catabolismo y eliminación.

Mecanismos debidos a las proteínas sigma:

Durante los años 70 fue caracterizado un supuesto sitio opioide sigma empleando alinormetazocina o (+) SKF10047 radiomarcada [55]. Este nuevo miembro no encajaba bien en la constelación opioide pues su estimulación producía efectos psicotrópicos y reconocía la fenciclidina, por lo que en la década siguiente fue reasignado como parte del receptor glutamatergico NMDA (NMDAR). Sin embargo, a mediados de los 90 fueron identificadas adicionalmente un par de proteínas independientes del NMDAR que tenían gran afinidad por los ligandos sigma, los que a la vez podían modificar sus propiedades. La primera, sigma-1 o $\delta 1R$ mostraba una secuencia exclusiva no perteneciente a otra familia proteica. La segunda sigma-2 o $\delta 2R$ presentaba una secuencia que correspondía a la proteína huérfana TMEM97 [19]. $\delta 1R$ es la única chaperona modulable por ligandos. Presenta una única hélice transmembrana y una cavidad donde pueden unirse varias moléculas xeno o endobióticas [19], entre ellas varios antipsicóticos, antidepresivos, opioides, neuroesteroides y esfingosinas, que modifican su estado de ensamblaje [20,56]. Los antagonistas favorecen su agregación en tetrámeros u oligómeros mayores, mientras que los agonistas propician su disociación o la formación de dímeros o trímeros altamente funcionales. Estos arreglos simples son los activos y operan predominantemente en el RE, la interfaz MAM y el trans Golgi. Allí, modulan el intercambio lipídico entre membranas de organelas y el tráfico de proteínas hacia la membrana plasmática, y como sensores de daño, regulan la dinámica del RE y la homeostasis del calcio evitando el estrés intracelular [20,57,58].

Debido a que esta proteína ha sido implicada en varias patologías neuropsiquiátricas -desde enfermedades degenerativas como Parkinson o esclerosis lateral amiotrófica a trastornos del humor, pasando por dolor lumbar y fenómenos isquémicos- [57], se la ha investigado en modelos experimentales, demostrándose que los agonistas $\delta 1R$ ejercen efectos neuroprotectores, procognitivos y antidepresivos, mientras que los antagonistas mitigan el dolor neuropático a la vez que son antiproliferativos y restauran la inmunidad antitumoral [18,57,58]. Por su parte, $\delta 2R$, es el socio obligado del transportador de colesterol NPC1 (proteína de Niemann-Pick C1), permitiendo la captación de lipoproteínas, el tráfico de lípidos y la dinámica lisosomal. Esta proteína tiene una gran expresión en células con alta tasa proliferativa, por lo que se estudia como biomarcador y blanco terapéutico en oncología [18].

Los ligandos endógenos $\delta 1R$ son lípidos lo cual es consecuente con las funciones descritas [18,20,58]. Aquí debe notarse que las esfingosinas (más afines) se producen en escasa cantidad y fundamentalmente cuando hay estrés o daño celular, lo que induce a informar la situación como perjudicial al destino celular; en cambio, los neuroesteroides (menos afines) se producen constantemente y van pasando por las membranas donde interactúan con sus componentes, lo que estimula a $\delta 1R$ a funcionar como chaperona, desplazando proteínas y lípidos hacia la membrana plasmática. Y aquí puede plantearse una atractiva hipótesis sobre el transporte de los antagonistas fisiológicos (como la progesterona y otras hormonas esteroides) hacia el interior celular considerando que, indefectiblemente, $\delta 1R$ tiene que volver al RE. Aunque se asume que los esteroides difunden pasivamente, la termodinámica del citosol acuso sugiere la existencia de transportadores análogos a los sistemas NPC para esteroides neutros. En este escenario, la fijación de estas hormonas a $\delta 1R$ en la membrana plasmática induciría la oligomerización y su posterior endocitosis/internalización llevando estas hormonas hacia sus NR.

Mecanismos propiciados por canales iónicos:

Desde hace por lo menos tres décadas se conoce que los neuroesteroides libres o conjugados con sulfato se fijan sobre sitios presentes en canales iónicos -sean receptores operados por ligandos (LGICs) o proteínas voltaje dependientes (VGICs)- para modular su ciclo operacional. Los blancos más relevantes son el GABAAR y el NMDAR, pero también otros como el receptor para glicina (GlyR), el AMPA para glutamato (AMPA), los nicotínicos para acetilcolina (nAChR) constituidos por subunidades α_7 y $\alpha_4\beta_2$, los canales de calcio tipo L y tipo T (Ca_v1 y Ca_v3 respectivamente), ciertos canales de potasio (como K_v1 y K_v2) y ciertos miembros de la superfamilia de los Receptores de Potencial Transitorio (TRP) [28,59-63]. Debido a que los canales iónicos dirigen y sustentan las propiedades eléctricas de las células excitables, esta modulación ejerce un control fino sobre la excitabilidad neuronal y la conducción de potenciales de acción. Por lo general, aquellos neuroesteroides considerados inhibidores son moduladores alostéricos positivos (PAM) de canales que conducen corrientes hiperpolarizantes y moduladores alostéricos negativos (NAM) de los que median corrientes despolarizantes; por el contrario, los estimulantes

presentan el perfil opuesto. Por ejemplo, la THP actúa sobre los GABA_AR como un potente PAM, pero como NAM sobre los NMDAR, AMPAR y Ca_v3; mientras que la Preg y, fundamentalmente, su éster sulfatado (Preg-S), ejercen acciones inversas sobre esas mismas macromoléculas [63,64].

GABA_AR: Dentro los LGICs, estos son los mejor caracterizados. Los neuroesteroides actúan sobre ellos como PAM o NAM de acción rápida. Sin embargo, bajo ciertas circunstancias o a concentraciones superiores al rango fisiológico, los α -tetrahidroderivados, THP y THDOC, pueden ejercer un efecto GABA-mimético directo induciendo la apertura del canal aun en ausencia del neurotransmisor [64]. Los GABA_AR son en su mayoría heteropentámeros cuyas subunidades pertenecen a la superfamilia Cys loop. Diecinueve genes agrupados en clusters de expresión característicos codifican las diferentes subunidades que participan en su construcción [65]. Según su capacidad de respuesta a las benzodiazepinas los GABA_AR suelen ser sensibles (~75% de ellos) e insensibles (el 25% restante) [66,67]. Los sensibles se conforman con dos subunidades α de subtipo 1,2,3 y 5; dos β y una γ de subtipo 2, y los insensibles se arman con dos subunidades α de subtipo 4 o 6; dos β y una δ o bien con cinco subunidades ρ . El grueso de los GABA_AR se halla en el SNC, aunque también pueden encontrarse en la periferia (p ej., células inmunes, islote de Langerhans, SN entérico). Su distribución por el SNC es muy amplia; los sensibles se ubican en estructuras sinápticas (modo sináptico), mientras que los insensibles se distribuyen principalmente fuera de las sinapsis siguiendo los árboles dendríticos (modo extrasináptico) [67]. El canal GABA_AR se inserta como una cuña en la membrana con dominios extracelulares grandes y glicosilados que se afina dentro de la membrana para terminar en dominios intracelulares pequeños. Cada subunidad atraviesa la membrana con cuatro segmentos helicoidales o TM, y la TM 2 de cada una cierra el canal aniónico que puede conducir Cl⁻ y HCO₃⁻ bidireccionalmente según los gradientes electroquímicos [68,69]. Pero lo más interesante del GABA_AR son las interfaces entre subunidades, las cuales presentan por lo menos tres sitios posibles de interacción con sustancias, esto da 15 sitios posibles para ligar activadores, inhibidores o moduladores del ciclo operativo del canal [68]. El GABA y las benzodiazepinas se ligan en los dominios extracelulares; el primero lo hace entre las subunidades β y α mientras que las benzodiazepinas requieren la interfaz que brinda la subunidad γ_2 con la α . Esto refuerza la interacción entre subunidades las cuales giran unos 5 grados para abrir el canal [68]. En cambio, los neuroesteroides se unen sobre las TM 1 y 3 de las subunidades α y β en la profundidad de la membrana; los PAM estabilizan el pentámero y favorecen aún más el giro-apertura, mientras que los NAM impiden el desplazamiento -y sus derivados sulfato por su carga negativa pueden además bloquear el canal-. Los neuroesteroides, THP y THDOC, son mucho más afines por los GABA_AR extrasinápticos que por los sinápticos y en ello, podría intervenir la subunidad δ [28,64,70].

NMDAR y AMPAR: Estos LGICs, especialmente NMDAR, resultan relevantes para los efectos de los neuroesteroides [71,72]. Todos muestran una organización tetramérica, cuatro subunidades proteicas emparentadas delimitan un canal de

conducción catiónica bidireccional en función de los gradientes electroquímicos: NMDAR debe formarse obligatoriamente por dos subunidades GluN1 y dos GluN2 (en sus variantes A, B, C o D) o GluN3, mientras que AMPAR es un homo o heterómero formado por combinaciones de las subunidades GluA1, GluA2, GluA3 o GluA4. En cualquiera de estas subunidades se distinguen dos dominios extracelulares muy grandes -el dominio N-terminal (ATD) y el dominio de unión al ligando (LBD)-, otro que atraviesa la membrana plasmática -el dominio transmembrana (TMD)- y uno intracelular -el dominio C-terminal (CTD)-. ATD es crucial para el ensamblaje funcional y la modulación alostérica, LBD tiene forma de “pinza” con subdominios D1 y D2 para la fijación de agonistas, TMD presenta tres TM que atraviesan la bicapa (M1, M3 y M4) más un asa de reentrada (M2) que tapiza el poro e impone la selectividad iónica, y CTD que ancla al receptor al andamiaje sináptico y participa en su regulación [71]. Funcionalmente, cada subunidad debe unir un agonista: al ocuparse los cuatro LBD -en el NMDAR con dos glutamatos y dos glicinas y en el AMPAR con cuatro glutamatos- las pinzas se cierran y el canal se abre [71]. No obstante, el asa M2 condiciona el tipo, velocidad y dirección de la corriente iónica a través del poro. Usualmente, los AMPAR conducen cationes monovalentes en forma bidireccional según gradiente y el potencial de membrana (sodio, a potenciales negativos, potasio a potenciales positivos), lo que causa una despolarización rápida en respuesta al glutamato. En cambio, los NMDAR en reposo se hallan bloqueados por magnesio, pero la despolarización previa mediada por los AMPAR lo remueve propiciando, cuando se activan, la conducción masiva de calcio [71]. Esta característica convierte al NMDAR en un actor fundamental para la LTP o potenciación a largo plazo, un correlato eléctrico de neuroplasticidad, pero también lo vuelve generador de excitotoxicidad cálcica por lo que su actividad debe ser finamente controlada. Los neuroesteroides y otros moduladores endógenos como el zinc y las poliaminas contribuyen a este control [71,73,74]. El sitio de unión para neuroesteroides se halla bien caracterizado en los NMDAR, es un bolsillo hidrófobo muy conservado entre las especies estudiadas; se ubica entre las M3 y M4 justo en la interfase TMD-LBD de las subunidades GluN2B y en contacto con componentes de los *lipids rafts* [75,76]. Aquí, los β -dihidroderivados sulfato, Preg-S y DHEA-S, son PAM y favorecen su apertura; mientras que los α -tetrahidroderivados, THP y pregnanodiol o los derivados desulfatados, actúan como NAM, propiciando su cierre [49,72,76]. En los AMPAR, el sitio de unión es menos definido, los neuroesteroides (tanto la Preg-S como los derivados reducidos) se unen a las subunidades Glu2A en el LBD por fuera del sitio de unión al glutamato y se comportan todos como NAM [77].

TRPs: Los receptores de potencial transitorio son una superfamilia de 27 proteínas pertenecientes a seis familias -canónicos (TRPCs), vanilloides (TRPVs), melastatina (TRPMs), mucolipinas (TRPMLs), policistinas (TRPPs) y repetición de Ankirina (TRPA)- que se agrupan para formar canales catiónicos homo o heterotetraméricos. Son polimodales pues se activan por un amplio rango de estímulos físico-mecánicos (como tracción, temperatura, osmolaridad) o químicos (pH, múltiples sustancias químicas) [78]. Cada subunidad presenta dos do-

minios intracelulares amplios y globulares, el N-terminal y el *C-terminal*, donde reside la interacción con el armazón celular y transducción mecánica, y *seis TM* donde las hélices S5 y S6 contribuyen al poro del canal mientras que el resto de ellas contienen bolsillos específicos quimiosensores [78]. Estos canales se expresan en todas las células del organismo y desde etapas tempranas del desarrollo embrionario; por ello, revisten suma importancia para el neurodesarrollo, la nocicepción, la excitabilidad neuronal, los sentidos, la actividad refleja, la actividad muscular y la secreción endócrina. La Preg-S activa los TRPM1 y 3 [63], accede a la boca del canal y se fija con comodidad sobre S1 de la subunidad D [79,80].

La extensión fisiopatológica del “proyecto progesterona”

La progesterona y los neuroesteroides constituyen una red regulatoria específica, fuerte y fina que coordina conductas y ejerce citoprotección. Prueba de ello, son las distintas influencias que exhiben sobre la fisiología celular y sistémica, y su participación en diversas enfermedades neuropsiquiátricas (revisadas en las refs. 27 a 29). Sin embargo, esta red es también delicada por las múltiples variables -algunas no del todo bien entendidas- que contempla su funcionamiento. Y a este “proyecto” se suma otro que lo refuerza y que está comandado por estrógenos locales a partir de la testosterona circulante [44].

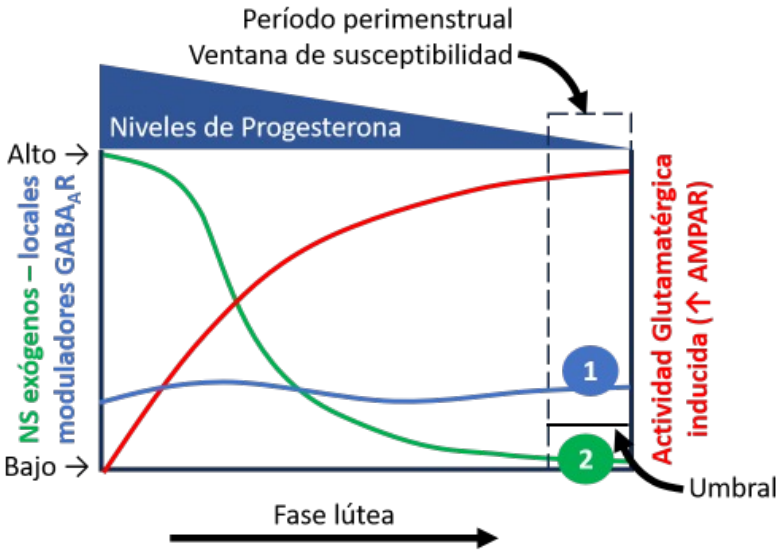
En los párrafos anteriores se describió la formación de esteroides locales en el SNC por síntesis endógena a partir del colesterol o por modificación de los circulantes, su distribución mediante la chaperona-transportadora 1R, y la inserción en las

membranas destino para modular la actividad de canales y receptores ionotrópicos y así favorecer la consolidación funcional y evitar la excitotoxicidad. Por consiguiente, si existe una producción basal local, esta debería compensar las oscilaciones de los esteroides circulantes inducidas por los ritmos biológicos, optimizando los sistemas. Sin embargo, si por circunstancias idiosincrásico-genéticas o ambientales sus niveles caen por debajo de un umbral crítico, es muy probable que se desarrolle un síndrome de abstinencia a neuroesteroides (ver Figura 1). Se propone que este síndrome de abstinencia constituiría la causa subyacente de trastornos de alta prevalencia (pues afectan hasta a un tercio de la población femenina) que abarcan las esferas tocoginecológica y neuropsiquiátrica, tales como el síndrome premenstrual, la depresión posparto, la migraña relacionada con la menstruación y la epilepsia catamenial [81-85]. Por si fuera poco, el uso indiscriminado de finasteride para el tratamiento de la alopecia androgénica en el hombre deja un síndrome parecido al premenstrual, el síndrome post-finasteride [27].

La epilepsia catamenial es un cuadro caracterizado por la exacerbación de las crisis en fases específicas del ciclo menstrual [81]. Para esta condición la caída de los niveles de neuroesteroides por debajo de un umbral crítico (Situación 2 en la Figura 1) ofrece una explicación fisiopatológica plausible. Como se mencionó, el GABA ejerce acciones sinérgicas con los neuroesteroides [28]. Una de las formas más efectivas para atenuar la excitabilidad y reducir el ruido de fondo en los circuitos neuronales es el cortocircuito inhibitorio (*shunting inhibition*) [86]. A nivel extrasináptico, los microdominios estratégicamente distribuidos que concentran GABAAR con subunidad δ ejecutan este cortocircuito bajo el control fino de THP, incluso ante concentraciones casi nulas de GABA [28,86]. El flujo iónico de cloro pequeño pero persistente

Figura 1

Modelo explicativo de ciertas patologías perimenstruales: síndrome premenstrual, epilepsia catamenial y en menor medida migraña. Esto se interpreta como un síndrome de abstinencia ya que, supuestamente, aquellas mujeres que los padecen exhiben una caída franca en los niveles de neuroesteroides que predispone a las manifestaciones (Situación 2) especialmente neuropsiquiátricas. En cambio, aquellas que presentan niveles superiores a un supuesto umbral no las padecen o están protegidas (Situación 1).



resultante de este accionar reduce drásticamente la resistencia de la membrana neuronal, dificultando la sumación espacial y temporal de los potenciales postsinápticos [86], actuando como un sistema de amortiguación eléctrica para conservar el umbral convulsivo. Si la provisión de THP cae por debajo del umbral este sistema fallaría y el cuadro epiléptico catamenial tendría lugar. Adicionalmente, debe incorporarse a esta fisiopatología el efecto genómico que ejercen la progesterona y posiblemente los neuroesteroides. En modelos animales, esta hormona a través de los PR provoca un aumento en la expresión de las subunidades GluA1 y GluA2 en células piramidales hipocámpales CA1 y CA3, a lo largo de la fase lútea [28]; se cree que esto favorece el manejo visuoespacial durante la reproducción y complementa los efectos sinaptogénicos de los estrógenos locales. Sin embargo, también puede ser causa de un aumento inapropiado de la excitabilidad que pueda contribuir al cuadro epiléptico. En esa línea, la progesterona reduce la expresión de las subunidades α_1 y γ_2 de los GABA_AR e incrementa la de δ , en las células granulosas hipocámpales tal vez en un intento de compensar la mayor excitabilidad [28]. Por último, el tratamiento anticonvulsivante que causa inducción enzimática a través de PXR o CAR también podría modificar los niveles locales de neuroesteroides sulfatados estimulantes [48].

El síndrome post-finasteride es un cuadro clínico controvertido [27,87] que abarca síntomas neuropsiquiátricos importantes (embotamiento, alteración de la concentración, ansiedad, ataques de pánico, depresión mayor e ideación suicida), somáticos (fatiga crónica, ginecomastia, dolor testicular y atrofia muscular) y de la esfera sexual (disfunción eréctil, pérdida de la libido, anorgasmia) que emergen durante el tratamiento con esta droga y pueden persistir a pesar de su discontinuación. El finasteride es un inhibidor selectivo de la enzima 5 α -reductasa tipo 2, la cual convierte la testosterona en DHT en tejido cutáneo y prostático. Extensamente utilizado en la hipertrofia benigna prostática, se ha transformado en un estándar terapéutico para la alopecia androgénica, contexto en el cual la exposición inapropiada y el abuso pueden desencadenar el síndrome. A pesar de la preferencia de la droga por la isoforma 2, existen pruebas que el finasteride reduce los niveles de THP en plasma y en tejido cortical, aun cuando en el SNC se expresa la isoforma 1 [27]. Si bien los trastornos somáticos y sexuales podrían explicarse por la carencia de DHT, las manifestaciones neuropsiquiátricas guardan una marcada analogía con el síndrome premenstrual [82,83], por lo que se deduce que la caída de los neuroesteroides constituiría un factor clave del cuadro psiquiátrico en ambos síndromes. La depleción de THP reduciría la inhibición GABAérgica extrasináptica en el hipocampo y la amígdala, aumentando la vulnerabilidad ante estímulos estresores; de forma sostenida, este fenómeno desregularía el eje hipotálamo-hipofisio-adrenal, disminuyendo los niveles centrales de BDNF.

La migraña es una cefalea invalidante unilateral cuya etiología compleja continúa siendo objeto de intenso debate [88]. No obstante, puede conceptualizarse como una forma de inflamación neurogénica desencadenante de dolor nociplástico [89] en la que el sistema trigémino-vascular (TVS) se sensibiliza de manera progresiva y “aprende” a responder ante estímulos desencadenantes de modo unívoco. La marcada influencia hor-

monal en la migraña está ampliamente documentada, dada su mayor prevalencia en mujeres y su exacerbación vinculada a las fluctuaciones del ciclo menstrual o al uso de anticonceptivos, aunque la fisiopatología subyacente no es clara. Más allá de la excitabilidad aumentada ante la caída de estrógenos, progesterona y neuroesteroides [90] que implica el modelo de la Figura 1, se puede plantear una hipótesis interesante basada en la liberación de neuropéptidos por las terminales nerviosas libres del TVS mediada por TRPM: dado que el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) es un mediador fundamental en la génesis de la migraña, su exocitosis resulta crítica [91]; en este contexto, siendo la Preg-S capaz de activar fuertemente los canales TRPM (particularmente TRPM3), cabría postularla como el agente endógeno desencadenante de la liberación antidrómica de CGRP y de la subsiguiente cascada neuroinflamatoria que conduce a esta cefalea [92].

La depresión posparto es una condición grave caracterizada por síntomas somáticos (hipoactividad, fatiga intensa, insomnio, cambios del apetito y disminución del deseo sexual) y neuropsiquiátricos (dificultad para concentrarse, hipotimia, disforia y falta de interés particularmente vinculada al rol materno, disminución de la autoestima y sentimientos de culpa). Puede emerger desde el tercer trimestre del embarazo hasta las cuatro semanas posteriores al parto, y extenderse o agravarse durante varios meses. Este estado sume a la mujer en una intensa vulnerabilidad marcada por pensamientos de inutilidad, los cuales pueden derivar en ideación suicida o infanticida [85]. A pesar de la intensa investigación para resolver su etiología, los resultados no han sido del todo concluyentes. No obstante, se presupone un trasfondo hormonal y neurobiológico con una base idiosincrásico-genética donde la abstinencia de neuroesteroides resulta clave; prueba de ello es que tanto la forma comercial de la THP, brexanolona, como su derivado oral, zuranolona, han sido aprobados para su abordaje terapéutico [28].

Conclusiones y direcciones futuras

El “proyecto progesterona” ha dejado su cuna en la ginecología endócrina y ha avanzado en tándem con los neuroesteroides hacia otros rincones del organismo, despertando un gran interés terapéutico para tratar varias enfermedades neurológicas, psiquiátricas, pero también, metabólicas y cardiovasculares. El reconocimiento de los mecanismos fisiopatológicos y farmacológicos mostrados aquí demuestra la vigencia y traslacionalidad hacia el desarrollo de nuevas moléculas. El hecho que hasta ahora se considere a los neuroesteroides únicamente como moduladores alostéricos no es óbice para que el desarrollo futuro de estas moléculas no incluya agonistas sesgados o inversos de estos u otros nuevos sitios de unión. No obstante, persisten interrogantes críticos que pueden condicionar la agenda experimental y clínica para los próximos años, una farmacología de precisión deberá generar neuroesteroides más seguros sin sedación, hiporreflexia o depresión respiratoria.

Durante más de 50 años se emplea la DHEA-S (como prasterona) para mejorar cuadros de astenia crónica y recuperar pacientes en convalecencia. Es obvio, que a la luz de lo comentado en esta revisión la DHEA-S resulta un neuroesteroide estimulante

y ello explica su indicación terapéutica. En esta línea, el papel de los neuroesteroides sulfato sobre los canales TRP en las terminales nociceptivas, en las células gliales y en las células inmunes abre un campo sumamente prometedor para redefinir el tratamiento farmacológico de varias entidades. Pero también, resulta imperativo buscar y/o definir biomarcadores de vulnerabilidad individual en el ámbito tocoginecológico, que señalen que pacientes experimentarían descompensaciones neuropsiquiátricas ante fluctuaciones hormonales fisiológicas, como el parto, la fase lútea, o la menopausia.

En suma, el “proyecto progesterona” constituye un nexo entre lo molecular y lo clínico. Desentrañar la complejidad de sus interacciones moleculares ampliará los límites de la neurociencia básica y consolidará una plataforma estratégica para la innovación terapéutica. Sin embargo, debido a la fuerte evidencia, tanto experimental como clínica, mostrada en esta revisión sobre los efectos fisiológicos y patológicos de los neuroesteroides sobre múltiples tejidos y órganos más allá del SNC, se justificaría denominarlos holoesteroides, y el Cuadro 1 resume las características necesarias para definirlos como tales.

Cuadro 1.

Características que debería presentar un Holoesteroide Modulador

- Ubicuidad biosintética basal:* Producción constitutiva y generalizada por parte de todos los tejidos de la economía corporal e independiente de los ejes endocrinos clásicos.
- Conservación y simplicidad metabólica:* Presencia de vías de síntesis y degradación universales (amplia preservación onto y filogenética) caracterizadas por rutas enzimáticas cortas, directas y de bajo costo energético.
- Acción homeostática localizada:* Persistencia y actividad biológica en concentraciones basales mínimas (rango nM), destinadas exclusivamente a la regulación de carácter autocrino, paracrino e intracrino en toda célula nucleada.
- Saturabilidad termodinámica diferencial:* Interacción preferencial con blancos moleculares de membrana con distribución ubicua (como canales y receptores).
- Modulación alostérica frente a la transcripción clásica:* Su mecanismo de acción primordial no es la modificación de la transcripción génica a largo plazo, sino la modificación conformacional rápida de complejos proteicos o señalosomas pre-existentes.
- Dependencia de la topología de membrana:* Su actividad no depende de la libre difusión citosólica, sino de su partición física en microdominios lipídicos (balsas lipídicas o MAMs) o del traslado mediante chaperonas.

Bibliografía

- 1) Corner GW Sr. The early history of progesterone. *Gynecol Invest* 1974; 5(2): 106-12. doi: 10.1159/000301641.
- 2) O'Malley BW, Sherman MR, Toft DO. Progesterone "receptors" in the cytoplasm and nucleus of chick oviduct target tissue. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1970; 67(2): 501-8. doi: 10.1073/pnas.67.2.501.
- 3) Ali S, Balachandran K, O'Malley B. 90 Years of progesterone: Ninety years of progesterone: The 'other' ovarian hormone. *J Mol Endocrinol* 2020; 65(1): E1-E4. doi: 10.1530/JME-20-0145.
- 4) Corpéchet C, Robel P, Axelson M, Sjövall J, Baulieu EE. Characterization and measurement of dehydroepiandrosterone sulfate in rat brain. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1981; 78(8): 4704-7. doi: 10.1073/pnas.78.8.4704.
- 5) Baulieu EE, Robel P. Dehydroepiandrosterone (DHEA) and dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS) as neuroactive neurosteroids. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998; 95(8): 4089-91. doi: 10.1073/pnas.95.8.4089.
- 6) Paul SM, Purdy RH. Neuroactive steroids. *FASEB J* 1992; 6(6): 2311-22.
- 7) Koenig HL, Schumacher M, Ferzaz B, Thi AN, Ressouches A, Guennoun R, Jung-Testas I, Robel P, Akwa Y, Baulieu EE. Progesterone synthesis and myelin formation by Schwann cells. *Science* 1995; 268(5216): 1500-3. doi: 10.1126/science.7770777.
- 8) Callachan H, Cottrell GA, Hather NY, Lambert JJ, Nooney JM, Peters JA. Modulation of the GABAA receptor by progesterone metabolites. *Proc R Soc Lond B Biol Sci* 1987; 231(1264): 359-69. doi: 10.1098/rspb.1987.0049.
- 9) Belelli D, Lambert JJ. Neurosteroids: Endogenous regulators of the GABA(A) receptor. *Nat Rev Neurosci* 2005; 6(7): 565-75. doi: 10.1038/nrn1703.
- 10) Dechêne, JP. Alphathesin, a new steroid anaesthetic agent. *Canad Anaesth Soc J* 1976; 23: 163-9. doi: 10.1007/BF03005687.
- 11) Kaufman Y, Carlini SV, Deligiannidis KM. Advances in pharmacotherapy for postpartum depression: A structured review of standard-of-care antidepressants and novel neuroactive steroid antidepressants. *Ther Adv Psychopharmacol* 2022; 12: 20451253211065859. doi: 10.1177/20451253211065859.
- 12) Miller WL. Steroid hormone synthesis in mitochondria. *Mol Cell Endocrinol* 2013; 379(1-2): 62-73. doi: 10.1016/j.mce.2013.04.014.
- 13) Granner DK. Hormonas de la corteza suprarrenal. En: Murray RK, Mayes PA, Granner DK, Rodwell VW, editores. *Bioquímica de Harper* 15a ed. México DF: El Manual Moderno; 2001 p. 657-71.
- 14) Granner DK. Hormonas de las gónadas. En: Murray RK, Mayes PA, Granner DK, Rodwell VW, editores. *Bioquímica de Harper* 15a ed. México DF: El Manual Moderno; 2001 p. 679-95.
- 15) Papadopoulos V, Baraldi M, Guilarte TR, Knudsen TB, Lacapère JJ, Lindemann P, Norenberg MD, Nutt D, Weizman A, Zhang MR, Gavi-sh M. Translocator protein (18kDa): New nomenclature for the peripheral-type benzodiazepine receptor based on its structure and molecular function. *Trends Pharmacol Sci* 2006; 27(8): 402-9. doi: 10.1016/j.tips.2006.06.005.
- 16) Zamora-Sánchez CJ, Camacho-Arroyo I. Allopregnanolone: Metabolism, mechanisms of action, and its role in cancer. *Int J Mol Sci.* 2022; 24(1): 560. doi: 10.3390/ijms24010560.
- 17) Guennoun R. Progesterone in the brain: Hormone, neurosteroid and neuroprotectant. *Int J Mol Sci* 2020; 21(15): 5271. doi: 10.3390/ijms21155271.
- 18) Tesei A, Cortesi M, Zamagni A, Arienti C, Pignatta S, Zanoni M, Paolillo M, Curti D, Rui M, Rossi D, Collina S. Sigma receptors as endoplasmic reticulum stress "gatekeepers" and their modulators as emerging new weapons in the fight against cancer. *Front Pharmacol* 2018; 9: 711. doi: 10.3389/fphar.2018.00711.
- 19) Schmidt HR, Zheng S, Gurbinar E, Koehl A, Manglik A, Kruse AC. Crystal structure of the human σ_1 receptor. *Nature* 2016; 532(7600): 527-30. doi: 10.1038/nature17391.
- 20) Katz JL, Hiranita T, Hong WC, Job MO, McCurdy CR. A role for Sig-

ma receptors in stimulant self-administration and addiction. *Handb Exp Pharmacol* 2017; 244: 177-218. doi: 10.1007/164_2016_94.

- 21) Romero L, Merlos M, Vela JM. Antinociception by Sigma-1 receptor antagonists: Central and peripheral effects. *Advances in Pharmacology* 2016; 75: 179-215. doi: 10.1016/bs.Alpha.2015.11.003.
- 22) Soccio RE, Adams RM, Maxwell KN, Breslow JL. Differential gene regulation of StarD4 and StarD5 cholesterol transfer proteins. Activation of StarD4 by sterol regulatory element-binding protein-2 and StarD5 by endoplasmic reticulum stress. *J Biol Chem* 2005; 280(19): 19410-8. doi: 10.1074/jbc.M501778200.
- 23) Rodriguez-Agudo D, Malacrida L, Kakiyama G, Sparrer T, Fortes C, Maceyka M, Subler MA, Windle JJ, Gratton E, Pandak WM, Gil G. StarD5: An ER stress protein regulates plasma membrane and intracellular cholesterol homeostasis. *J Lipid Res* 2019; 60(6): 1087-98. doi: 10.1194/jlr.M091967.
- 24) Prasad M, Kaur J, Pawlak KJ, Bose M, Whittall RM, Bose HS. Mitochondria-associated endoplasmic reticulum membrane (MAM) regulates steroidogenic activity via steroidogenic acute regulatory protein (StAR)-voltage-dependent anion channel 2 (VDAC2) interaction. *J Biol Chem* 2015; 290(5): 2604-16. doi: 10.1074/jbc.M114.605808.
- 25) Rone MB, Fan J, Papadopoulos V. Cholesterol transport in steroid biosynthesis: Role of protein-protein interactions and implications in disease states. *Biochim Biophys Acta* 2009; 1791(7): 646-58. doi: 10.1016/j.bbalip.2009.03.001.
- 26) Stocco DM. Tracking the role of a star in the sky of the new millennium. *Mol Endocrinol* 2001; 15(8): 1245-54. doi: 10.1210/mend.15.8.0697.
- 27) Diviccaro S, Cioffi L, Falvo E, Giatti S, Melcangi RC. Allopregnanolone: An overview on its synthesis and effects. *J Neuroendocrinol* 2022; 34(2): e12996. doi: 10.1111/jne.12996.
- 28) Kapur J, Joshi S. Progesterone modulates neuronal excitability bidirectionally. *Neurosci Lett* 2021; 744: 135619. doi: 10.1016/j.neulet.2020.135619.
- 29) Lloyd-Evans E, Waller-Evans H. Biosynthesis and signalling functions of central and peripheral nervous system neurosteroids in health and disease. *Essays Biochem* 2020; 64(3): 591-606. doi: 10.1042/EBC20200043.
- 30) Menazza S, Murphy E. The expanding complexity of estrogen receptor signaling in the cardiovascular system. *Circ Res* 2016; 118(6): 994-1007. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.305376.
- 31) Weikum ER, Liu X, Ortlund EA. The nuclear receptor superfamily: A structural perspective. *Protein Sci* 2018; 27(11): 1876-92. doi: 10.1002/pro.3496.
- 32) Pratt WB, Toft DO. Steroid receptor interactions with heat shock protein and immunophilin chaperones. *Endocr Rev* 1997; 18(3): 306-60. doi: 10.1210/edrv.18.3.0303.
- 33) Johnson AB, O'Malley BW. Steroid receptor coactivators 1, 2, and 3: critical regulators of nuclear receptor activity and steroid receptor modulator (SRM)-based cancer therapy. *Mol Cell Endocrinol* 2012; 348(2): 430-9. doi: 10.1016/j.mce.2011.04.021.
- 34) Burris TP, de Vera IMS, Cote I, Flaveny CA, Wanninayake US, Chatterjee A, Walker JK, Steinauer N, Zhang J, Coons LA, Korach KS, Cain DW, Hollenberg AN, Webb P, Forrest D, Jetten AM, Edwards DP, Grimm SL, Hartig S, Lange CA, Richer JK, Sartorius CA, Tetel M, Billon C, Elgendy B, Hegazy L, Griffett K, Peinetti N, Burnstein KL, Hughes TS, Sitaula S, Staybrook KR, Culver A, Murray MH, Finck BN, Cidlowski JA. International Union of Basic and Clinical Pharmacology CXIII: Nuclear Receptor Superfamily-Update 2023. *Pharmacol Rev* 2023; 75(6): 1233-318. doi: 10.1124/pharmrev.121.000436.
- 35) Evans RM. The nuclear receptor superfamily: A rosetta stone for physiology. *Mol Endocrinol* 2005; 19(6): 1429-38. doi: 10.1210/me.2005-0046.
- 36) Klinge C, Rao C. The Steroid Hormone Receptors. *Glob Libr Women's Med* (ISSN: 1756-2228) 2008. doi: 10.3843/GLOWM.10281.
- 37) Kolatorova L, Vitku J, Suchopar J, Hill M, Parizek A. Progesterone: A steroid with wide range of effects in physiology as well as human medicine. *Int J Mol Sci* 2022; 23(14): 7989. doi: 10.3390/ijms23147989.
- 38) Oettel M, Mukhopadhyay AK. Progesterone: The forgotten hormone in men? *Aging Male* 2004; 7(3): 236-57. doi: 10.1080/13685530400004199.
- 39) Brinton RD, Thompson RF, Foy MR, Baudry M, Wang J, Finch CE, Morgan TE, Pike CJ, Mack WJ, Stanczyk FZ, Nilsen J. Progesterone receptors: Form and function in brain. *Front Neuroendocrinol* 2008; 29(2): 313-39. doi: 10.1016/j.ynfe.2008.02.001.
- 40) Tan MH, Li J, Xu HE, Melcher K, Yong EL. Androgen receptor: Structure, role in prostate cancer and drug discovery. *Acta Pharmacol Sin* 2015; 36(1): 3-23. doi: 10.1038/aps.2014.18.
- 41) Kong D, Sethi S, Li Y, Chen W, Sakr WA, Heath E, Sarkar FH. Andro-

gen receptor splice variants contribute to prostate cancer aggressiveness through induction of EMT and expression of stem cell marker genes. *Prostate* 2015; 75(2): 161-74. doi: 10.1002/pros.22901.

- 42) Montgomery EJ, Xing E, Campbell MJ, Li PK, Blachly JS, Tsung A, Coss CC. Constitutively active androgen receptor in hepatocellular carcinoma. *Int J Mol Sci* 2022; 23(22): 13768. doi: 10.3390/ijms232213768.
- 43) Mhaouty-Kodja S. Role of the androgen receptor in the central nervous system. *Mol Cell Endocrinol* 2018; 465: 103-12. doi: 10.1016/j.mce.2017.08.001.
- 44) Srivastava DP, Woolfrey KM, Penzes P. Insights into rapid modulation of neuroplasticity by brain estrogens. *Pharmacol Rev* 2013; 65(4): 1318-50. doi: 10.1124/pr.111.005272.
- 45) Alemany M. The Roles of androgens in humans: Biology, metabolic regulation and health. *Int J Mol Sci* 2022; 23(19): 11952. doi: 10.3390/ijms231911952.
- 46) Ekins S, Reschly EJ, Hagey LR, Krasowski MD. Evolution of pharmacologic specificity in the pregnane X receptor. *BMC Evol Biol* 2008; 8: 103. doi: 10.1186/1471-2148-8-103.
- 47) Lamba V, Yasuda K, Lamba JK, Assem M, Davila J, Strom S, Schuetz EG. PXR (NR1I2): Splice variants in human tissues, including brain, and identification of neurosteroids and nicotine as PXR activators. *Toxicol Appl Pharmacol* 2004; 199(3): 251-65. doi: 10.1016/j.taap.2003.12.027.
- 48) Liang JJ, Rasmussen AM. Overview of the molecular steps in steroidogenesis of the gabaergic neurosteroids allopregnanolone and pregnanolone. *Chronic Stress (Thousand Oaks)* 2018; 2: 2470547018818555. doi: 10.1177/2470547018818555.
- 49) Fedotcheva TA, Shimanovsky NL. Neurosteroids Progesterone and dehydroepiandrosterone: Molecular mechanisms of action in neuroprotection and neuroinflammation. *Pharmaceuticals (Basel)* 2025; 18(7): 945. doi: 10.3390/ph18070945.
- 50) Torres-Vergara P, Ho YS, Espinoza F, Nualart F, Escudero C, Penny J. The constitutive androstane receptor and pregnane X receptor in the brain. *Br J Pharmacol* 2020; 177(12): 2666-82. doi: 10.1111/bph.15055.
- 51) Tolson AH, Wang H. Regulation of drug-metabolizing enzymes by xenobiotic receptors: PXR and CAR. *Adv Drug Deliv Rev* 2010; 62(13): 1238-49. doi: 10.1016/j.addr.2010.08.006.
- 52) Lamba J, Lamba V, Schuetz E. Genetic variants of PXR (NR1I2) and CAR (NR1I3) and their implications in drug metabolism and pharmacogenetics. *Curr Drug Metab* 2005; 6(4): 369-83. doi: 10.2174/1389200054633880.
- 53) Mutoh S, Sobhany M, Moore R, Perera L, Pedersen L, Sueyoshi T, Negishi M. Phenobarbital indirectly activates the constitutive active androstane receptor (CAR) by inhibition of epidermal growth factor receptor signaling. *Sci Signal* 2013; 6(274): ra31. doi: 10.1126/scisignal.2003705.
- 54) De Battistis F, Djordjevic AB, Saso L, Mantovani A. Constitutive androstane receptor, liver pathophysiology and chemical contaminants: Current evidence and perspectives. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2025; 16: 1472563. doi: 10.3389/fendo.2025.1472563.
- 55) Su TP, London ED, Jaffe JH. Steroid binding at sigma receptors suggests a link between endocrine, nervous, and immune systems. *Science* 1988; 240(4849): 219-21. doi: 10.1126/science.2832949.
- 56) Su TP, Su TC, Nakamura Y, Tsai SY. The Sigma-1 Receptor as a pluri-competent modulator in living systems. *Trends Pharmacol Sci* 2016; 37(4): 262-78. doi: 10.1016/j.tips.2016.01.003.
- 57) Yang K, Wang C, Sun T. The roles of intracellular chaperone proteins, sigma receptors, in Parkinson's disease (PD) and major depressive disorder (MDD). *Front Pharmacol* 2019; 10: 528. doi: 10.3389/fphar.2019.00528.
- 58) Chu UB, Ruoho AE. Biochemical Pharmacology of the Sigma-1 Receptor. *Mol Pharmacol*. 2016 Jan;89(1):142-53. doi: 10.1124/mol.115.101170.
- 59) Zorumski CF, Paul SM, Izumi Y, Covey DF, Mennerick S. Neurosteroids, stress and depression: Potential therapeutic opportunities. *Neurosci Biobehav Rev* 2013; 37(1): 109-22. doi: 10.1016/j.neubiorev.2012.10.005.
- 60) Wang Q, Wang L, Wardwell-Swanson J. Modulation of cloned human neuronal voltage-gated potassium channels (hKv1.1 and hKv2.1) by neurosteroids. *Pflugers Arch* 1998; 437(1): 49-55. doi: 10.1007/s004240050745.
- 61) Majewska MD. Steroids and brain activity. Essential dialogue between body and mind. *Biochem Pharmacol* 1987; 36(22): 3781-8. doi: 10.1016/0006-2952(87)90437-0.
- 62) Rebas E, Radzik T, Boczek T, Zylinska L. Calcium-engaged mechanisms of nongenomic action of Neurosteroids. *Curr Neuropharmacol*. 2017 Nov 14;15(8):1174-1191. doi: 10.2174/1570159X15666170329091935.
- 63) Harteneck C. Pregnenolone sulfate: From steroid metabolite to TRP

- channel ligand. *Molecules* 2013; 18(10): 12012-28. doi: 10.3390/molecules181012012.
- 64) Carver CM, Reddy DS. Neurosteroid interactions with synaptic and extrasynaptic GABA(A) receptors: Regulation of subunit plasticity, phasic and tonic inhibition, and neuronal network excitability. *Psychopharmacology (Berl)* 2013; 230(2): 151-88. doi: 10.1007/s00213-013-3276-5.
 - 65) Ghit A, Assal D, Al-Shami AS, Hussein DEE. GABAA receptors: Structure, function, pharmacology, and related disorders. *J Genet Eng Biotechnol* 2021; 19(1): 123. doi: 10.1186/s43141-021-00224-0.
 - 66) Belelli D, Lambert JJ. Neurosteroids: Endogenous regulators of the GABA(A) receptor. *Nat Rev Neurosci* 2005; 6: 565-75. doi: 10.1038/nrn1703.
 - 67) Chen ZW, Olsen RW. GABAA receptor associated proteins: A key factor regulating GABAA receptor function. *J Neurochem* 2007; 100: 279-94. doi: 10.1111/j.1471-4159.2006.04206.x.
 - 68) Masiulis S, Desai R, Ucha ski T, Serna Martin I, Lavery D, Karia D, Malinauskas T, Zivanov J, Pardon E, Kotecha A, Steyaert J, Miller KW, Aricescu AR. GABAA receptor signalling mechanisms revealed by structural pharmacology. *Nature* 2019; 565: 454-9. doi: 10.1038/s41586-018-0832-5. Erratum in: *Nature* 2019; 566: E8. doi: 10.1038/s41586-019-0929-5.
 - 69) Sun MK, Alkon DL. Carbonic anhydrase gating of attention: Memory therapy and enhancement. *Trends Pharmacol Sci* 2002; 23(2): 83-9. doi: 10.1016/s0165-6147(02)01899-0.
 - 70) Mortensen M, Bright D, Fagotti J, Dorovykh V, Cerna B, Smart TG. Forty years searching for neurosteroid binding sites on GABAA receptors. *Neuroscience* 2024; 578: 6-24. doi: 10.1016/j.neuroscience.2024.06.002.
 - 71) Traynelis SF, Wollmuth LP, McBain CJ, Menniti FS, Vance KM, Ogden KK, Hansen KB, Yuan H, Myers SJ, Dingledine R. Glutamate receptor ion channels: Structure, regulation, and function. *Pharmacol Rev* 2010; 62(3): 405-96. doi: 10.1124/pr.109.002451. Erratum in: *Pharmacol Rev* 2014; 66(4): 1141.
 - 72) Wu FS, Gibbs TT, Farb DH. Pregnenolone sulfate: A positive allosteric modulator at the N-methyl-D-aspartate receptor. *Mol Pharmacol* 1991; 40(3): 333-6.
 - 73) Mathis C, Paul SM, Crawley JN. The neurosteroid pregnenolone sulfate blocks NMDA antagonist-induced deficits in a passive avoidance memory task. *Psychopharmacology (Berl)*. 1994 Oct;116(2):201-6. doi: 10.1007/BF02245063.
 - 74) Smith CC, Gibbs TT, Farb DH. Pregnenolone sulfate as a modulator of synaptic plasticity. *Psychopharmacology (Berl)* 2014; 231(17): 3537-56. doi: 10.1007/s00213-014-3643-x.
 - 75) Cameron K, Bartle E, Roark R, Fanelli D, Pham M, Pollard B, Borkowski B, Rhoads S, Kim J, Rocha M, Kahlson M, Kangala M, Gentile L. Neurosteroid binding to the amino terminal and glutamate binding domains of ionotropic glutamate receptors. *Steroids* 2012; 77(7): 774-9. doi: 10.1016/j.steroids.2012.03.011.
 - 76) Kang H, Steigerwald R, Ullman EZ, Epstein M, Paladugu S, Liotta DC, Traynelis SF, Furukawa H. Mechanism of conductance control and neurosteroid binding in NMDA receptors. *Nature*. 2025 Dec;648(8092):220-228. doi: 10.1038/s41586-025-09695-4.
 - 77) Spivak V, Lin A, Beebe P, Stoll L, Gentile L. Identification of a neurosteroid binding site contained within the GluR2-S1S2 domain. *Lipids* 2004; 39(8): 811-9. doi: 10.1007/s11745-004-1301-8.
 - 78) Huang J, Korsunsky A, Yazdani M, Chen J. Targeting TRP channels: Recent advances in structure, ligand binding, and molecular mechanisms. *Front Mol Neurosci* 2024; 16: 1334370. doi: 10.3389/fnmol.2023.1334370.
 - 79) Yin Y, Park CG, Feng S, Guan Z, Lee HJ, Zhang F, Sharma K, Borgnia MJ, Im W, Lee SY. Molecular basis of neurosteroid and anticonvulsant regulation of TRPM3. *Nat Struct Mol Biol* 2025; 32(5): 828-40. doi: 10.1038/s41594-024-01463-8.
 - 80) Brandmeier N, Rössler OG, Thiel G. Stimulation of transient receptor potential channels TRPM3 and TRPM8 increases human prostaglandin Endoperoxide Synthase-2 promoter activity. *Molecules* 2025; 30(16): 3320. doi: 10.3390/molecules30163320.
 - 81) Maguire MJ, Nevitt SJ. Treatments for seizures in catamenial (menstrual-related) epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2021; 9(9): CD013225. doi: 10.1002/14651858.CD013225.pub3.
 - 82) Sundström I, Bäckström T, Wang M, Olsson T, Seippel L, Bixo M. Premenstrual syndrome, neuroactive steroids and the brain. *Gynecol Endocrinol* 1999; 13(3): 206-20. doi: 10.3109/09513599909167557.
 - 83) Dennerstein L, Lehert P, Heinemann K. Global study of women's experiences of premenstrual symptoms and their effects on daily life. *Menopause Int* 2011; 17(3): 88-95. doi: 10.1258/mi.2011.011027.
 - 84) Rustichelli C, Bellei E, Bergamini S, Monari E, Lo Castro F, Baraldi C, Tomasi A, Ferrari A. Comparison of pregnenolone sulfate, pregnanolone and estradiol levels between patients with menstrually-related migraine and controls: An exploratory study. *J Headache Pain* 2021; 22(1): 13. doi: 10.1186/s10194-021-01231-9.
 - 85) Fernandes-Moll M, Matos A, Beirigo-Borges G, Arena-Ventura CA, Pires-Bernardinelli FC, da Silva-Martins T. Ocorrência y factores asociados con la depresión posparto en un área urbana de Brasil. *Enferm glob [Internet]* 2023 [citado 2026 Jul 24]; 22(69): 134-66. doi: 10.6018/eglobal.525191.
 - 86) Vida I, Bartos M, Jonas P. Shunting inhibition improves robustness of gamma oscillations in hippocampal interneuron networks by homogenizing firing rates. *Neuron* 2006; 49(1): 107-17. doi: 10.1016/j.neuron.2005.11.015.
 - 87) Diviccaro S, Melcangi RC, Giatti S. Post-finasteride syndrome: An emerging clinical problem. *Neurobiol Stress* 2019; 12: 100209. doi: 10.1016/j.ynstr.2019.100209.
 - 88) Ashina M. Migraine. *N Engl J Med* 2020; 383(19): 1866-76. doi: 10.1056/NEJMr1915327.
 - 89) Freynhagen R, Parada HA, Calderon-Ospina CA, Chen J, Rakhmawati Emril D, Fernández-Villacorta FJ, Franco H, Ho KY, Lara-Solares A, Li CC, Mimenza Alvarado A, Nimmaanrat S, Dolma Santos M, Ciampi de Andrade D. Current understanding of the mixed pain concept: A brief narrative review. *Curr Med Res Opin* 2019; 35(6): 1011-8. doi: 10.1080/03007995.2018.1552042.
 - 90) Koverech A, Cicione C, Lionetto L, Maestri M, Passariello F, Sabbatini E, Capi M, De Marco CM, Guglielmetti M, Negro A, Di Menna L, Simmaco M, Nicoletti F, Martelletti P. Migraine and cluster headache show impaired neurosteroids patterns. *J Headache Pain*. 2019 May 27;20(1):61. doi: 10.1186/s10194-019-1005-0.
 - 91) Santos-Lasaosa S, Belvis R, Cuadrado ML, Díaz-Insa S, Gago-Veiga A, Guerrero-Peral AL, Huerta M, Irimia P, Láinez JM, Latorre G, Leira R, Pascual J, Porta-Etessam J, Sánchez Del Río M, Viguera J, Pozo-Rosich P. Calcitonin gene-related peptide in migraine: From pathophysiology to treatment. *Neurologia (Engl Ed)* 2022; 37(5): 390-402. doi: 10.1016/j.nrleng.2019.03.025.
 - 92) Reducha PV, Nielsen LKS, Jensen MN, Edvinsson JCA, Kazantzi S, Wæver SL, Lylloff T, Westgate CSJ, Edvinsson L, Haanes KA. TRPM3 activation causes CGRP release in trigeminal neurons: Implications for migraine mechanisms. *Headache* 2026; 66(3): 672-87. doi: 10.1111/head.15082.

Tabaquismo en la mujer: bases clínicas, formas actuales de exposición y oportunidades de intervención en ginecología y obstetricia

Resumen

El tabaquismo continúa siendo uno de los principales factores modificables de morbilidad prevenible y adquiere una relevancia particular en la salud de la mujer. Su impacto excede el daño respiratorio, cardiovascular u oncológico general, ya que atraviesa distintas áreas de la práctica ginecológica y obstétrica: salud reproductiva, fertilidad, anticoncepción, embarazo, puerperio, lactancia, climaterio y salud de la descendencia.

En la actualidad, el abordaje clínico del tabaquismo no puede limitarse al consumo de cigarrillos convencionales. La exposición a tabaco y nicotina incluye cigarrillos manufacturados, cigarrillos armados, tabaquismo pasivo, humo de tercera mano, cigarrillos electrónicos, vapeadores, productos de tabaco calentado, uso dual y otras formas emergentes de consumo. Esta diversidad obliga a actualizar la anamnesis, la estimación del riesgo y las estrategias de intervención.

El tabaquismo en la mujer debe entenderse como un fenómeno clínico complejo, en el que interactúan dependencia neurobiológica, factores de sexo biológico, determinantes de género, vulnerabilidad emocional, contexto social, exposición ambiental y consecuencias reproductivas. La nicotina y otros componentes del humo de tabaco pueden participar en mecanismos de estrés oxidativo, inflamación, disfunción endotelial, hipoxia tisular, alteraciones endocrinas y daño vascular, con potencial relevancia sobre la función ovárica, la receptividad endometrial, la placentación, el crecimiento fetal y el riesgo cardiovascular asociado a determinadas decisiones anticonceptivas.

La consulta ginecológica y obstétrica representa una oportunidad privilegiada para la detección y el abordaje del tabaquismo. La indicación anticonceptiva, la búsqueda de embarazo, el control prenatal, el puerperio y la lactancia son momentos clínicos en los que el consumo de tabaco adquiere implicancias específicas. En cada uno de ellos, el profesional puede identificar exposición activa o pasiva, estratificar riesgo, ofrecer consejo breve, seleccionar métodos anticonceptivos seguros, promover cesación preconceptual, acompañar el embarazo y prevenir recaídas después del parto.

Este artículo propone una revisión introductoria y clínica del tabaquismo en la mujer, con énfasis en sus bases biológicas, psicosociales y asistenciales, las formas actuales de exposición y las oportunidades de intervención en ginecología y obstetricia. El objetivo es aportar una base conceptual y práctica para integrar el abordaje del tabaquismo al cuidado integral de la salud femenina.

Palabras clave

tabaquismo; mujer; ginecología; obstetricia; nicotina; cigarrillo electrónico; vapeo; tabaco calentado; anticoncepción; embarazo; cesación tabáquica; salud reproductiva.

Introducción

El tabaquismo continúa siendo uno de los principales factores modificables de morbilidad prevenible y mantiene una relevancia particular en la salud de la mujer. Su impacto excede el daño respiratorio, cardiovascular u oncológico general, ya que atraviesa distintas dimensiones de la práctica ginecológica y obstétrica: salud reproductiva, fertilidad, elección anticonceptiva, embarazo, puerperio, lactancia, climaterio y salud de la descendencia (1,2).

En la mujer, el consumo de tabaco no puede ser abordado únicamente como un hábito nocivo ni como una variable dicotómica entre fumadora y no fumadora. La exposición actual a tabaco y nicotina incluye cigarrillos convencionales, cigarrillos armados, tabaquismo pasivo, cigarrillos electrónicos, vapeadores, productos de tabaco calentado, uso dual y otras formas emergentes de consumo. Esta diversidad obliga a actualizar la anamnesis clínica, la estimación del riesgo y las estrategias de prevención, especialmente en mujeres en edad reproductiva (3).

Desde una perspectiva fisiopatológica, los componentes del humo de tabaco y de otros productos liberadores de nicotina pueden participar en mecanismos de dependencia, estrés oxidativo, inflamación, disfunción endotelial, hipoxia tisular, alteraciones endocrinas y daño vascular. Estos mecanismos resultan relevantes para comprender su posible impacto sobre la función ovárica, la calidad ovocitaria, la receptividad endometrial, la placentación, el crecimiento fetal y el riesgo cardiovascular asociado a determinadas decisiones anticonceptivas. Aunque cada uno de estos aspectos requiere un desarrollo específico, todos comparten un punto de partida común: la necesidad de detectar y caracterizar adecuadamente la exposición al tabaco en la consulta gineco-obstétrica (1, 2,4).

Asimismo, el tabaquismo en la mujer está atravesado por factores de sexo biológico y de género. Las diferencias en metabolismo, respuesta neurobiológica, función vascular y contexto hormonal interactúan con determinantes sociales, estrés psicosocial, roles de cuidado, estigma, preocupación por el peso, comorbilidad ansioso-depresiva, convivencia con fumadores y acceso desigual a tratamientos de cesación. Por ello, una intervención limitada a informar riesgos suele ser insuficiente si no considera la función subjetiva del cigarrillo y las condiciones concretas en las que la paciente fuma.

La consulta ginecológica y obstétrica representa una oportunidad privilegiada para intervenir. La indicación anticonceptiva, la búsqueda de embarazo, el control prenatal, el puerperio y la lactancia son momentos clínicos en los que el tabaquismo adquiere implicancias específicas. En cada uno de ellos, el profesional puede detectar exposición activa o pasiva, estratificar riesgo, ofrecer consejo breve, seleccionar métodos anticonceptivos seguros, promover cesación preconcepcional, acompañar el embarazo y prevenir recaídas después del parto. En mujeres que utilizan anticoncepción hormonal combinada, por ejemplo, el tabaquismo adquiere especial relevancia en la evaluación del riesgo cardiovascular, particularmente a partir de los 35 años (5).

El objetivo de este artículo es ofrecer una revisión introductoria y clínica del tabaquismo en la mujer, con énfasis en sus bases biológicas, psicosociales y asistenciales, las formas actuales de exposición y las oportunidades de intervención en ginecología y obstetricia. Este enfoque busca establecer una base conceptual para integrar el abordaje del tabaquismo al cuidado integral de la salud femenina y para orientar, en desarrollos posteriores, el análisis específico de fertilidad, anticoncepción, embarazo y salud reproductiva.

1. Tabaquismo en la mujer: dimensión clínica, biológica y social

El tabaquismo en la mujer debe comprenderse como un fenómeno clínico complejo, en el que convergen dependencia neurobiológica, exposición a tóxicos ambientales, determinantes de sexo biológico, factores de género y consecuencias específicas sobre la salud ginecológica, reproductiva y obstétrica. Si bien el consumo de tabaco comparte mecanismos generales con otras formas de dependencia, su impacto en la mujer adquiere particularidades que resultan relevantes para la práctica clínica cotidiana.

Desde una perspectiva asistencial, la mujer puede entrar en contacto con el sistema de salud en momentos especialmente sensibles para la prevención: controles ginecológicos, indicación anticonceptiva, búsqueda de embarazo, consulta por fertilidad, control prenatal, puerperio, lactancia, climaterio y seguimiento de patologías ginecológicas. En cada una de estas situaciones, el tabaquismo puede modificar la estimación del riesgo, la toma de decisiones y la orientación preventiva. Por ello, no debería registrarse solo como un antecedente general, sino como una variable clínica dinámica, capaz de cambiar a lo largo del tiempo y de adquirir distinta relevancia según la etapa vital.

La dependencia al tabaco se sostiene por la acción de la nicotina sobre circuitos cerebrales de recompensa, aprendizaje, memoria, estrés y regulación afectiva. Luego de la inhalación, la nicotina alcanza rápidamente el sistema nervioso central y activa receptores nicotínicos de acetilcolina, favoreciendo la liberación de dopamina en vías mesolímbicas. Sin embargo, reducir el tabaquismo a un fenómeno exclusivamente dopaminérgico sería insuficiente. El consumo se consolida también por rituales cotidianos, condicionamientos conductuales, alivio transitorio del malestar, regulación emocional, presión social, preocupación por el peso, disponibilidad del producto y contexto familiar o laboral.

En mujeres, diversos estudios han señalado que los motivos para fumar y las barreras para dejar de hacerlo pueden estar vinculados con estrés, afectividad negativa, soledad, sobrecarga de roles, preocupación por el aumento de peso, experiencias de estigmatización y necesidad de apoyo no culpabilizante (6,7). Esta dimensión no debe interpretarse como una diferencia absoluta entre mujeres y varones, sino como un elemento clínico relevante para adaptar la intervención. Una recomendación aislada, centrada solo en informar riesgos, puede resultar insuficiente si no se considera la función subjetiva que cumple el cigarrillo en la vida de la paciente.

Desde el punto de vista biológico, el tabaquismo femenino tiene relevancia no solo por sus efectos sistémicos conocidos —enfermedad cardiovascular, enfermedad respiratoria, cáncer y mortalidad prematura—, sino también por sus posibles efectos sobre tejidos y procesos reproductivos. El humo de tabaco contiene sustancias capaces de inducir estrés oxidativo, inflamación, disfunción endotelial, toxicidad ovárica, alteraciones endocrinas, daño del ADN y modificaciones epigenéticas. Estas vías pueden impactar sobre la función ovárica, la calidad ovocitaria, la receptividad endometrial, la función tubaria, la placentación y el desarrollo fetal (1,2).

La dimensión vascular adquiere especial importancia en la mujer en edad reproductiva. El tabaco favorece vasoconstricción, daño endotelial, activación inflamatoria, estrés oxidativo y cambios protrombóticos. Estos mecanismos tienen implicancias directas en dos áreas centrales de la ginecología y la obstetricia: la elección anticonceptiva y la evolución del embarazo. En mujeres que utilizan anticonceptivos hormonales combinados, especialmente a partir de los 35 años, el tabaquismo puede modificar la evaluación del riesgo cardiovascular y condicionar la indicación del método (5). Durante la gestación, el compromiso vascular, la hipoxia relativa y la alteración del intercambio materno-fetal pueden contribuir a desenlaces adversos que requieren seguimiento específico.

También debe considerarse la transformación actual de las formas de exposición. El consumo de cigarrillos convencionales convive con cigarrillos armados, vapeadores, cigarrillos electrónicos, productos de tabaco calentado, uso dual, exposición pasiva y otras formas de contacto con nicotina. Estos productos no son equivalentes entre sí, pero comparten un problema clínico: pueden sostener dependencia, generar una percepción errónea de seguridad o dificultar la identificación real de la exposición. En mujeres en edad reproductiva, estas nuevas modalidades obligan a actualizar el lenguaje clínico y la forma de registrar el consumo (3,4).

En síntesis, el tabaquismo en la mujer debe abordarse como un fenómeno transversal: adictivo, vascular, reproductivo, obstétrico, familiar y social. Esta mirada permite integrar la prevención del daño sistémico con decisiones concretas de la práctica ginecológica y obstétrica. El objetivo no es culpabilizar a la paciente, sino reconocer que cada consulta puede transformarse en una oportunidad de detección, orientación y acompañamiento.

1.1. Particularidades del consumo de tabaco en mujeres

El consumo de tabaco en mujeres presenta particularidades clínicas que deben ser consideradas al momento de evaluar riesgo, aconsejar e intervenir. Estas diferencias no implican asumir una conducta homogénea en todas las mujeres, ni establecer una oposición rígida con los varones, sino reconocer que los motivos de inicio, mantenimiento y abandono del consumo pueden estar atravesados por factores biológicos, psicológicos, vinculares y socioculturales específicos. En este sentido, una estrategia exclusivamente “neutral” frente al género

puede resultar insuficiente en determinadas pacientes o contextos asistenciales.

Una de las particularidades más relevantes es la relación entre tabaquismo y regulación emocional. En muchas mujeres, el cigarrillo puede funcionar como una herramienta subjetiva de afrontamiento frente a ansiedad, estrés, tristeza, soledad, sobrecarga de responsabilidades o malestar cotidiano. Este alivio suele ser transitorio y refuerza el ciclo de dependencia: el consumo reduce momentáneamente la tensión o los síntomas de abstinencia, pero mantiene la necesidad de repetir la conducta. Por eso, cuando el tabaco cumple una función de regulación afectiva, el consejo médico aislado suele ser insuficiente si no se ofrecen alternativas concretas para el manejo del estrés, la ansiedad o el craving.

La ambivalencia es otro elemento frecuente. Muchas pacientes desean dejar de fumar y conocen los riesgos del tabaco, pero al mismo tiempo temen perder una herramienta de afrontamiento, aumentar de peso, fracasar nuevamente o atravesar síntomas de abstinencia. Esta ambivalencia puede intensificarse en momentos de alta demanda emocional, como la búsqueda de embarazo, la gestación, el puerperio o la crianza temprana. En esas etapas, la motivación para proteger la salud propia o fetal puede coexistir con culpa, vergüenza, ansiedad y temor a no poder sostener la abstinencia.

El temor al aumento de peso merece una mención específica. En algunas mujeres, el cigarrillo se asocia con control del apetito, regulación ponderal o temor a modificar la imagen corporal después de dejar de fumar. Este aspecto ha sido identificado en programas de cesación dirigidos a mujeres, aunque las intervenciones centradas exclusivamente en el peso no siempre logran mejores tasas de abandono (6). En la práctica clínica, esto implica que el tema debe ser explorado sin reforzar estigmas corporales. La cesación tabáquica puede integrarse con recomendaciones sobre alimentación, actividad física, sueño y manejo del estrés, evitando que el miedo al aumento de peso se transforme en un obstáculo absoluto para intentar dejar de fumar.

La comorbilidad ansioso-depresiva también puede condicionar el consumo y la cesación. El tabaquismo puede coexistir con síntomas de ansiedad, depresión, insomnio, consumo de alcohol u otras sustancias. En algunos casos, la paciente utiliza el cigarrillo como una forma de automedicación subjetiva frente al malestar. Aunque esa percepción no modifica el carácter nocivo del consumo, sí debe ser tenida en cuenta para planificar la intervención. Indicar una suspensión abrupta sin evaluar dependencia, estado de ánimo, red de apoyo, intentos previos y síntomas de abstinencia puede favorecer recaídas o abandono del seguimiento.

Las responsabilidades de cuidado y los mandatos sociales también influyen en la relación de muchas mujeres con el tabaco. En determinados contextos, el cigarrillo puede aparecer asociado a momentos breves de pausa, autonomía o control personal dentro de rutinas marcadas por exigencias laborales, familiares o domésticas. Al mismo tiempo, la mujer fumadora puede experimentar mayor estigmatización, especialmente si

está embarazada o es madre. Esta tensión entre función subjetiva del cigarrillo y culpa social puede favorecer ocultamiento, minimización del consumo o dificultad para pedir ayuda.

Los estudios cualitativos han mostrado que algunas mujeres describen el tabaquismo en relación con soledad, ansiedad, múltiples responsabilidades, culpa vinculada al rol materno y, a la vez, con ideas de libertad o autonomía influenciadas por normas sociales y mensajes comerciales (8). Este punto es clínicamente importante: el consumo no siempre se sostiene por desconocimiento del riesgo, sino por la función que cumple en una determinada biografía. Por ello, la consejería debe ser clara en el mensaje sanitario, pero cuidadosa en la forma de comunicación.

La etapa reproductiva modifica el significado clínico del consumo. En adolescentes y mujeres jóvenes, el tabaquismo puede asociarse con pertenencia grupal, impulsividad, control del peso, consumo social o exposición a nuevas formas de nicotina. En mujeres que solicitan anticoncepción, el tabaco modifica la evaluación del riesgo cardiovascular, especialmente cuando existen otros factores asociados. En quienes buscan embarazo, representa una oportunidad de intervención preconcepcional. Durante la gestación, la cesación puede estar atravesada por culpa, presión externa y temor fetal. En el puerperio, la prevención de recaídas adquiere especial relevancia, ya que el cansancio, la fragmentación del sueño, los cambios emocionales y la convivencia con fumadores pueden dificultar la abstinencia sostenida.

Otro aspecto relevante es la necesidad de apoyo no culpabilizante. En estudios sobre barreras para dejar de fumar, las mujeres han señalado la importancia de recibir acompañamiento, positividad y asistencia sin juicio moral (7). Esto no significa debilitar el mensaje médico ni minimizar los riesgos del tabaco. Significa reconocer que la culpa aislada rara vez produce cambios sostenidos y que, en cambio, la alianza terapéutica puede mejorar la disposición a hablar del consumo real, aceptar ayuda, planificar intentos de cesación y retomar el proceso luego de una recaída.

Desde la neurobiología de la dependencia, también se han descrito diferencias relacionadas con craving, respuesta al estrés, efectos subjetivos de la nicotina y respuesta a tratamientos de cesación en mujeres (9). Sin embargo, estas diferencias deben interpretarse con prudencia, ya que no explican por sí solas el consumo y pueden variar según edad, contexto hormonal, intensidad del tabaquismo, comorbilidades, ambiente familiar y acceso a tratamiento. Lo central para la práctica clínica es que la evaluación debe ser individualizada y no limitarse a cuantificar cigarrillos por día.

En síntesis, las particularidades del tabaquismo en mujeres obligan a integrar dependencia, emoción, contexto social, etapa reproductiva y condiciones de acceso al tratamiento. La intervención más útil no es la que solo informa riesgo, sino la que identifica la función del cigarrillo, explora barreras concretas, evalúa dependencia, ofrece alternativas de afrontamiento y acompaña los intentos de cesación sin culpabilizar. Esta perspectiva resulta especialmente relevante en ginecología

y obstetricia, donde el contacto periódico con la paciente permite transformar una recomendación general en un proceso clínico sostenido.

1.2. Sexo biológico y género en el tabaquismo

El análisis del tabaquismo en la mujer requiere distinguir entre dos dimensiones relacionadas, pero no equivalentes: el sexo biológico y el género. El sexo biológico remite a variables como cromosomas, hormonas, metabolismo, composición corporal, función vascular, respuesta inmune, farmacocinética y farmacodinamia de la nicotina. El género, en cambio, refiere a roles sociales, normas culturales, desigualdades, exposición a estrés psicosocial, responsabilidades de cuidado, estigma, autonomía económica, acceso al sistema de salud y modos subjetivos de interpretar el consumo y la cesación.

Esta distinción resulta útil porque el tabaquismo femenino no puede explicarse solo desde la biología ni solo desde el contexto social. Desde el punto de vista biológico, se han descrito diferencias relacionadas con metabolismo de la nicotina, respuesta al estrés, circuitos de recompensa, influencia de hormonas ováricas, síntomas de abstinencia, craving y vulnerabilidad vascular. Estas variables pueden modificar la experiencia del consumo, la progresión de la dependencia y la respuesta a determinadas intervenciones de cesación (9,10).

A su vez, el género condiciona la forma en que el consumo se inicia, se sostiene y se abandona. Las normas sociales, la publicidad dirigida, el ideal de delgadez, la sobrecarga de cuidados, la exposición a violencia, la precariedad económica, el estrés cotidiano o la menor disponibilidad de apoyo pueden influir tanto en el riesgo de fumar como en las posibilidades reales de dejar de hacerlo. Por este motivo, una intervención que solo informe riesgos puede ser insuficiente si no considera las condiciones concretas en las que la paciente fuma.

En la práctica ginecológica y obstétrica, diferenciar sexo biológico y género permite ordenar el razonamiento clínico. El sexo biológico ayuda a comprender los efectos del tabaco sobre metabolismo de nicotina, toxicidad ovárica, función vascular, riesgo trombotico, embarazo, placenta y lactancia. El género permite comprender la función subjetiva del cigarrillo, las barreras para la cesación, el temor al aumento de peso, la influencia de la pareja o convivientes, la carga de cuidado y el posible ocultamiento del consumo por culpa o estigma.

Esta perspectiva evita dos reduccionismos. El primero sería explicar el tabaquismo en la mujer únicamente por diferencias hormonales o neurobiológicas. El segundo sería atribuirlo solo a factores culturales o sociales, sin reconocer que existen mecanismos biológicos que pueden modificar dependencia, craving, abstinencia y riesgo vascular. En realidad, ambos planos interactúan de manera continua: la biología influye en la experiencia del consumo, pero el contexto social condiciona la exposición, la persistencia del hábito, la búsqueda de ayuda y la posibilidad de sostener la abstinencia.

En el campo de las adicciones, algunas revisiones han señalado que las mujeres pueden presentar, en determinadas

sustancias y contextos, una progresión más rápida desde el inicio del consumo hasta la aparición de problemas clínicamente significativos, fenómeno conocido como “efecto tele-scoping” (10). Aunque este concepto no debe aplicarse de manera mecánica a todas las pacientes ni a todos los patrones de tabaquismo, resulta útil para recordar que la trayectoria del consumo puede diferir según sexo, género, edad de inicio, contexto emocional, comorbilidades y exposición ambiental.

Por lo tanto, hablar de tabaquismo en la mujer no implica asumir que todas las mujeres fuman por los mismos motivos ni que existe una única vulnerabilidad femenina. Implica reconocer que la exposición al tabaco y la posibilidad de abandonarlo están influidas por la interacción entre biología, etapa vital, contexto social y trayectoria personal. Esta mirada permite identificar riesgos fisiopatológicos reales sin perder de vista las condiciones subjetivas y sociales que sostienen el consumo.

1.3. Formas actuales de exposición

El abordaje clínico del tabaquismo en la mujer requiere ampliar la mirada más allá del cigarrillo convencional. En la actualidad, la exposición a tabaco y nicotina puede producirse a través de múltiples formas: cigarrillos manufacturados, cigarrillos armados, tabaquismo pasivo, humo de tercera mano, cigarrillos electrónicos, vapeadores, productos de tabaco calentado, uso dual o combinado de productos y, en algunos contextos, productos de tabaco sin humo o bolsas de nicotina. Esta diversidad modifica la forma de estimar riesgo, interpretar el consumo y orientar la prevención.

El cigarrillo convencional sigue siendo la forma paradigmática de exposición. Su combustión genera una mezcla compleja de sustancias que incluye nicotina, monóxido de carbono, alquitrán, hidrocarburos aromáticos policíclicos, nitrosaminas, metales pesados, oxidantes y material particulado. Desde el punto de vista reproductivo y obstétrico, su relevancia no depende solo de la nicotina, sino también de la hipoxia inducida por monóxido de carbono, el daño oxidativo, la disfunción endotelial, la inflamación y la exposición a compuestos con potencial carcinogénico y epigenético. Por ello, reducir el problema del cigarrillo únicamente a “dependencia a nicotina” sería una simplificación: la nicotina sostiene la adicción, pero el humo de tabaco aporta múltiples tóxicos con impacto sistémico, vascular y potencialmente reproductivo.

Los cigarrillos armados o de liar merecen una consideración específica. Muchas personas los perciben como más “naturales” o menos industrializados, pero siguen implicando combustión de tabaco e inhalación de sustancias tóxicas. Además, su modo de preparación puede dificultar la cuantificación del consumo real, ya que no siempre existe equivalencia directa entre número de cigarrillos armados, cantidad de tabaco utilizado, profundidad de inhalación y exposición acumulada. En mujeres en edad reproductiva, esta modalidad puede subestimarse si solo se registra el número de cigarrillos comerciales o paquetes diarios. Un estudio poblacional de 10 años en mujeres de 18 a 45 años en Inglaterra mostró cambios relevantes en los patrones de uso de nicotina, incluyendo aumento

del vapeo y desplazamiento hacia cigarrillos armados entre quienes fumaban, lo que refuerza la necesidad de reconocer modalidades concretas de consumo (3).

El tabaquismo pasivo o exposición al humo ambiental constituye otra forma clínicamente relevante de exposición. Incluye la inhalación del humo exhalado por una persona fumadora y del humo generado por la combustión del cigarrillo, aun cuando la paciente no fume activamente. En ginecología y obstetricia, este punto es central porque la exposición puede ocurrir en el hogar, en la pareja, en convivientes, en el trabajo o en espacios sociales. Durante el embarazo y el puerperio, además, el humo ambiental puede comprometer no solo la salud materna, sino también la exposición fetal y neonatal.

También debe considerarse el llamado humo de tercera mano, que corresponde a residuos de nicotina y otros compuestos del tabaco que permanecen en superficies, ropa, muebles, cortinas, vehículos o ambientes interiores luego de que el humo visible desaparece. Aunque su impacto específico sobre salud reproductiva requiere más investigación, su existencia tiene importancia preventiva, especialmente en hogares con embarazadas, recién nacidos y niños pequeños. Desde una perspectiva de salud familiar, la recomendación no debería limitarse a “fumar lejos” o “ventilar”, sino promover hogares y vehículos libres de humo.

El cigarrillo electrónico y los vapeadores representan un desafío creciente. A diferencia del cigarrillo convencional, no producen humo por combustión de tabaco, sino un aerosol generado por el calentamiento de líquidos que pueden contener nicotina, propilenglicol, glicerina vegetal, saborizantes y otros aditivos. Esta diferencia tecnológica ha contribuido a la percepción de menor daño. Sin embargo, menor exposición a algunos productos de combustión no equivale a ausencia de riesgo. El aerosol puede contener nicotina, partículas ultrafinas, compuestos carbonílicos, metales y sustancias irritantes o potencialmente tóxicas. Además, la concentración de nicotina varía ampliamente entre productos, lo que dificulta estimar la exposición real.

En mujeres en edad reproductiva, el vapeo plantea varios problemas clínicos. Puede funcionar como vía de inicio de dependencia nicotínica, utilizarse como estrategia informal de reducción del cigarrillo convencional, sostener el consumo dual o generar una falsa sensación de seguridad durante la búsqueda de embarazo o la gestación. La evidencia sobre cigarrillo electrónico en embarazo aún es menos robusta que la disponible para cigarrillo convencional, pero no permite considerarlo inocuo. En una revisión sistemática y metaanálisis reciente, el uso de cigarrillo electrónico durante el embarazo se asoció con mayor riesgo de parto prematuro y menor peso al nacer en comparación con el no uso, mientras que el uso dual mostró asociaciones desfavorables adicionales (4).

El uso dual es especialmente relevante desde el punto de vista clínico. Muchas pacientes no sustituyen completamente el cigarrillo convencional por vapeo, sino que alternan ambos productos según contexto, disponibilidad, restricciones ambientales o intención de reducir daño. Esta modalidad puede

perpetuar la dependencia nicotínica y mantener exposición a tóxicos derivados de la combustión. En embarazadas, una revisión sistemática y metaanálisis que evaluó la prevalencia de uso dual de cigarrillos combustibles y cigarrillos electrónicos identificó esta situación como un problema clínico y de salud pública, dada la combinación entre riesgos conocidos del cigarrillo convencional e incertidumbres persistentes sobre la seguridad de los cigarrillos electrónicos (11).

Los productos de tabaco calentado constituyen otra categoría emergente. A diferencia del cigarrillo electrónico, estos dispositivos calientan tabaco procesado para generar un aerosol inhalable con nicotina, sin alcanzar las temperaturas de combustión del cigarrillo convencional. Esta diferencia suele ser utilizada comercialmente para sugerir menor daño. No obstante, “calentar” tabaco no significa eliminar toxicidad. Los aerosoles de estos productos pueden contener nicotina y otros compuestos potencialmente nocivos. Una revisión sobre composición y toxicidad de productos de tabaco calentado señaló que, aunque algunos tóxicos pueden encontrarse en menor cantidad que en el humo de cigarrillo, también se han identificado componentes dañinos o potencialmente dañinos, algunos en concentraciones superiores a las del cigarrillo convencional, y que los datos de seguridad a largo plazo siguen siendo insuficientes (12).

Los productos de tabaco sin humo y las bolsas de nicotina tienen menor presencia en algunos países, pero forman parte de la discusión contemporánea. Incluyen presentaciones que liberan nicotina por vía oral o mucosa, sin combustión ni inhalación de humo. Aunque evitan algunos tóxicos generados por combustión, pueden sostener dependencia nicotínica y exponer a nitrosaminas, metales u otros compuestos según el producto. En el campo reproductivo, el punto central es que la ausencia de humo no implica ausencia de riesgo biológico. La nicotina puede tener efectos cardiovasculares, neurobiológicos y potencialmente reproductivos, por lo que estos productos no deberían invisibilizarse en mujeres que consultan por anticoncepción, fertilidad, embarazo o lactancia.

La terapia de reemplazo nicotínico (TRN) se sitúa en una categoría conceptual y clínica distinta. A diferencia de los productos de tabaco comercial o los dispositivos de vapeo recreativo, los parches, chicles, comprimidos o inhaladores de nicotina se emplean exclusivamente con fines terapéuticos en procesos de cesación tabáquica. Su uso se realiza mediante dosis controladas y seguras dentro de un programa de salud pautado, con un cronograma definido de inicio y finalización, y bajo estándares de fabricación de la industria farmacéutica. El objetivo de la TRN es mitigar los síntomas de abstinencia y facilitar la cesación al evitar la exposición a los productos de la combustión. No obstante, su indicación debe individualizarse según la situación clínica, edad, comorbilidades cardiovasculares, embarazo, lactancia y nivel de dependencia. En definitiva, es preciso discernir rigurosamente entre la exposición recreativa no supervisada a la nicotina y su uso terapéutico protocolizado para ayudar a dejar de fumar.

Desde una perspectiva preventiva, el mensaje clínico debe ser equilibrado. No todos los productos tienen la misma composición

ni el mismo nivel de evidencia sobre daño, pero esa diferencia no debe confundirse con seguridad. Para una mujer no fumadora, iniciar vapeo, tabaco calentado o productos con nicotina no ofrece beneficio sanitario. Para una mujer fumadora, cambiar parcialmente de producto puede ser insuficiente si persiste el uso dual. Para una mujer embarazada o en búsqueda de embarazo, la meta clínica debería ser evitar la exposición al tabaco, al humo ambiental y a productos recreativos con nicotina, ofreciendo apoyo terapéutico adecuado para la cesación.

En síntesis, las formas actuales de exposición obligan a actualizar el lenguaje clínico. El tabaquismo ya no puede ser entendido solo como consumo de cigarrillos convencionales. La paciente puede fumar, vapear, alternar productos, exponerse pasivamente o utilizar dispositivos que no identifica como tabaco. En ginecología y obstetricia, reconocer esta diversidad es indispensable para estimar riesgo reproductivo, orientar la elección anticonceptiva, intervenir antes y durante el embarazo, proteger al recién nacido y evitar mensajes falsamente tranquilizadores frente a productos nuevos o percibidos como inocuos.

1.4. La consulta ginecológica como oportunidad clínica

La consulta ginecológica y obstétrica constituye un espacio privilegiado para transformar el tabaquismo de un antecedente pasivo en un problema clínico abordable. Muchas mujeres mantienen contacto periódico con el sistema de salud a través de controles ginecológicos, solicitud de anticoncepción, estudios de fertilidad, controles prenatales, seguimiento del puerperio, lactancia, climaterio o pesquisa de patología cervical y mamaria. Esta continuidad permite que el consumo de tabaco no sea registrado como un dato aislado, sino como una variable evolutiva que puede modificarse a lo largo del tiempo y adquirir distinta relevancia según la etapa vital y reproductiva.

En este marco, la detección no debería entenderse solo como identificación del consumo, sino como el primer paso de una secuencia clínica: reconocer la exposición, estimar su relevancia en la situación particular de la paciente, vincularla con decisiones concretas y ofrecer una intervención posible. El valor de la consulta no reside únicamente en obtener información, sino en convertir esa información en una oportunidad preventiva. La misma conducta —por ejemplo, fumar pocos cigarrillos por día— puede tener implicancias distintas en una adolescente, en una mujer mayor de 35 años que solicita anticoncepción hormonal combinada, en una paciente que busca embarazo o en una gestante con restricción del crecimiento fetal.

La consulta anticonceptiva es uno de los momentos más relevantes para este abordaje. En mujeres que solicitan métodos hormonales combinados, especialmente a partir de los 35 años, el tabaquismo modifica la evaluación del riesgo cardiovascular y puede condicionar la elección del método. Por lo tanto, identificar consumo de tabaco no es un requisito administrativo, sino parte del razonamiento clínico. Además, esta instancia permite introducir una conversación preventiva más amplia sobre salud vascular, fertilidad futura, riesgo obstétrico y cesación tabáquica, sin reducir el encuentro a una contraindicación o prohibición (5).

La consulta preconcepcional ofrece otra oportunidad central. En mujeres que desean embarazo, el tabaquismo debería abordarse antes de la concepción, cuando aún es posible intervenir sobre hábitos, exposición ambiental, consumo de la pareja, comorbilidades, salud mental y planificación del seguimiento. Este enfoque anticipatorio evita que la cesación aparezca recién como una urgencia moral o médica al confirmarse la gestación, momento en el que pueden coexistir ansiedad, culpa, abstinencia, náuseas, ambivalencia y temor a dañar al feto.

Durante el embarazo, el abordaje debe ser sistemático, claro y no culpabilizante. Algunas mujeres suspenden el consumo espontáneamente, otras lo reducen, otras lo mantienen y otras sustituyen parcialmente el cigarrillo por productos alternativos. En todos los casos, el objetivo clínico es conocer la situación real para poder intervenir. Una comunicación centrada exclusivamente en la advertencia puede favorecer ocultamiento o minimización del consumo. En cambio, una actitud firme pero empática permite sostener la alianza terapéutica y aumentar las posibilidades de cambio.

La evidencia muestra que las intervenciones de cesación durante el embarazo pueden ser útiles, especialmente las estrategias de consejería y algunas intervenciones psicosociales. Una revisión sistemática y metaanálisis actualizada identificó efectividad para incentivos financieros, consejería y terapia de reemplazo nicotínico de largo plazo, aunque las intervenciones no farmacológicas siguen siendo centrales en esta población (13). A su vez, una revisión de alcance sobre intervenciones en embarazadas atendidas en atención primaria encontró que distintas estrategias —educación, consejería, autoayuda e incentivos— pueden contribuir a aumentar la cesación o reducir el consumo, y remarcó que la accesibilidad del primer nivel de atención lo vuelve un espacio apropiado para este tipo de abordaje (14).

El puerperio debe ser considerado una etapa de alto riesgo de recaída. Muchas mujeres que suspenden el tabaco durante el embarazo vuelven a fumar después del parto, en un contexto de sueño fragmentado, sobrecarga de cuidado, cambios emocionales, estrés, retorno laboral o convivencia con fumadores. Por eso, el seguimiento posparto no debería limitarse a lactancia, anticoncepción y recuperación física. También debería incluir prevención de recaídas, protección del recién nacido frente al humo ambiental, apoyo familiar y planificación de estrategias concretas para sostener la abstinencia.

La consulta ginecológica también permite detectar situaciones en las que el tabaquismo se asocia con mayor vulnerabilidad clínica o psicosocial. Ansiedad, depresión, violencia de pareja, consumo de alcohol u otras sustancias, trastornos alimentarios, soledad, precariedad económica o baja red de apoyo pueden dificultar la cesación. En estas pacientes, el consejo aislado suele ser insuficiente. Se requiere un enfoque escalonado: explorar la función del cigarrillo, evaluar motivación, estimar dependencia, ofrecer estrategias conductuales, considerar tratamiento farmacológico cuando corresponda y derivar si existen comorbilidades psiquiátricas o adictológicas significativas.

La intervención breve puede integrarse a la consulta sin transformarla en una consulta especializada de cesación. Un esquema simple incluye preguntar, aconsejar, evaluar disposición al cambio, ayudar con una estrategia inicial y acordar seguimiento. El mensaje debe ser breve, personalizado y repetido. No alcanza con decir “debería dejar de fumar”; conviene vincular el consejo con la situación clínica concreta: anticoncepción, búsqueda de embarazo, fertilidad, embarazo, lactancia, HPV, riesgo cardiovascular o climaterio. Cuanto más específico sea el mensaje, más probable es que la paciente lo perciba como relevante.

El rol del profesional no consiste en culpabilizar, sino en transformar una conducta de riesgo en un problema clínico abordable. Esto exige firmeza y empatía al mismo tiempo. Firmeza para transmitir que no existe un nivel seguro de exposición al humo de tabaco durante el embarazo, que el tabaquismo modifica el riesgo anticonceptivo y que los productos alternativos con nicotina no deben considerarse inocuos. Empatía para reconocer que dejar de fumar puede ser difícil, que la dependencia es real, que las recaídas son frecuentes y que muchas pacientes requieren más de un intento antes de lograr abstinencia sostenida.

En síntesis, la consulta ginecológica y obstétrica no debería limitarse a registrar el tabaquismo como antecedente. Debe utilizarse como una oportunidad de detección activa, estratificación de riesgo, intervención breve, selección segura de anticoncepción, consejo preconcepcional, acompañamiento durante el embarazo y prevención de recaídas en el puerperio. Incorporar esta práctica de manera sistemática permite pasar de una recomendación general a una intervención clínica concreta, sostenida y adaptada a cada etapa de la vida reproductiva.

Cuadro 1. Formas actuales de exposición a tabaco y nicotina en mujeres

Forma de exposición	Características principales	Relevancia clínica en ginecología y obstetricia	Mensaje práctico
Cigarrillo convencional	Combustión de tabaco con exposición a nicotina, monóxido de carbono, hidrocarburos aromáticos policíclicos, nitrosaminas, metales, oxidantes y material particulado entre otros.	Asociado a dependencia, daño vascular, estrés oxidativo, inflamación, riesgo cardiovascular, posibles efectos reproductivos y desenlaces obstétricos adversos.	Sigue siendo la forma principal de exposición tóxica. No debe reducirse solo a dependencia nicotínica.
Cigarrillo armado o de liar	Combustión de tabaco preparado manualmente. Puede percibirse erróneamente como más “natural” o menos nocivo.	Puede dificultar la cuantificación real del consumo y subestimarse en la anamnesis.	Debe registrarse específicamente, sin asumir equivalencia directa con cigarrillos comerciales.
Tabaquismo pasivo	Inhalación de humo ambiental generado por otros fumadores. Puede ocurrir en hogar, trabajo, pareja, convivientes o espacios sociales.	Relevante en embarazo, puerperio y lactancia por exposición fetal, neonatal y familiar.	Preguntar por convivencia con fumadores y promover hogares y vehículos libres de humo.
Humo de tercera mano	Residuos de nicotina y otros compuestos que permanecen en ropa, muebles, cortinas, superficies, vehículos o ambientes cerrados.	Su impacto reproductivo específico requiere más evidencia, pero tiene importancia preventiva en hogares con embarazadas, recién nacidos y niños.	Ventilar o fumar en otra habitación no elimina completamente la exposición residual.
Cigarrillo electrónico/vapeo	Aerosol generado por calentamiento de líquidos con nicotina, saborizantes, propilenglicol, glicerina y otros aditivos.	Puede iniciar o sostener dependencia nicotínica, favorecer percepción de menor riesgo y utilizarse durante búsqueda de embarazo o gestación.	No debe considerarse inocuo, especialmente en mujeres embarazadas o en edad reproductiva.
Uso dual	Combinación de cigarrillo convencional con cigarrillo electrónico u otros productos.	Puede perpetuar dependencia y mantener exposición a tóxicos de combustión.	Reducir cigarrillos pero continuar vapeando no equivale necesariamente a cesación o menor daño.
Tabaco calentado	Dispositivos que calientan tabaco procesado y generan aerosol con nicotina sin combustión clásica.	Puede percibirse como alternativa segura, aunque contiene nicotina y otros compuestos potencialmente nocivos.	Menor combustión no significa ausencia de toxicidad. No debe recomendarse como producto seguro.
Productos sin humo o bolsas de nicotina	Liberación de nicotina por vía oral o mucosa, sin combustión ni humo inhalado.	Contienen nicotina y son altamente adictivos y existe exposición a otros compuestos según el producto.	La ausencia de humo no implica ausencia de riesgo biológico.
Terapia de reemplazo nicotínico	Parches, chicles, comprimidos u otras formas utilizadas con finalidad terapéutica para cesación tabáquica. (Indicados por profesional de salud)	Puede reducir exposición a productos de combustión, pero su indicación debe individualizarse, especialmente en embarazo y lactancia.	Debe diferenciarse del uso recreativo de nicotina. Requiere criterio clínico y seguimiento.

Conclusiones

El tabaquismo en la mujer debe entenderse como un fenómeno clínico transversal, en el que interactúan dependencia neurobiológica, factores de sexo biológico, determinantes de género, vulnerabilidad emocional, condiciones sociales y exposición a múltiples productos con tabaco o nicotina. Esta complejidad obliga a superar una mirada limitada al número de cigarrillos diarios o a la simple clasificación entre fumadora y no fumadora.

Las formas actuales de exposición han modificado el escenario clínico. El cigarrillo convencional continúa siendo central, pero convive con cigarrillos armados, vapeadores, cigarrillos electrónicos, productos de tabaco calentado, uso dual, exposición pasiva, humo de tercera mano y productos sin humo. Algunos de estos dispositivos pueden ser percibidos como menos dañinos o incluso inocuos, lo que dificulta la detección y puede sostener la dependencia nicotínica. En mujeres en edad reproductiva, embarazo o lactancia, esta percepción debe ser abordada con claridad y prudencia.

La consulta ginecológica y obstétrica representa una oportunidad privilegiada para intervenir. La indicación anticonceptiva, la búsqueda de embarazo, la consulta por fertilidad, el control prenatal, el puerperio, la lactancia y el climaterio son momen-

tos en los que el tabaquismo adquiere implicancias específicas. En cada uno de ellos, el profesional puede identificar exposición activa o pasiva, estratificar riesgo, ofrecer consejo breve, seleccionar métodos anticonceptivos seguros, promover cesación preconcepcional, acompañar durante el embarazo y prevenir recaídas después del parto.

El abordaje clínico debe ser firme en el mensaje sanitario, pero no culpabilizante. Muchas mujeres conocen los riesgos del tabaco y, aun así, no logran suspenderlo por dependencia, craving, síntomas de abstinencia, ansiedad, tristeza, temor al aumento de peso, sobrecarga de cuidado, convivencia con fumadores o baja red de apoyo. Por ello, la intervención más útil no es la advertencia aislada, sino el acompañamiento sostenido, personalizado y adaptado a la etapa vital de cada paciente.

Incorporar el tabaquismo como una variable clínica dinámica en ginecología y obstetricia permite transformar un antecedente frecuentemente subregistrado en una oportunidad concreta de prevención. Este enfoque no solo tiene impacto sobre la salud general de la mujer, sino también sobre la salud reproductiva, vascular, obstétrica, fetal, neonatal y familiar. El desafío para la práctica clínica es integrar su detección y abordaje de manera sistemática, con lenguaje actualizado, criterio preventivo y continuidad asistencial.

BIBLIOGRAFÍA

1. De Angelis C, Nardone A, Garifalos F, Pivonello C, Sansone A, Conforti A, et al. Smoke, alcohol and drug addiction and female fertility. *Reprod Biol Endocrinol*. 2020;18:21. Disponible en: <https://consensus.app/papers/smoke-alcohol-and-drug-addiction-and-female-fertility-angelis-nardone/1472acfe80fb514cbd2aa14446707cab/>
2. Av ar TS, McLeod H, Jackson L. Health outcomes of smoking during pregnancy and the postpartum period: an umbrella review. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2021;21:254. Disponible en: <https://consensus.app/papers/health-outcomes-of-smoking-during-pregnancy-and-the-avar-mcleod/995c863c4a41513c94e088ad728bd253/>
3. Jackson SE, Brown J, Notley C, Shahab L, Cox S. Characterising smoking and nicotine use behaviours among women of reproductive age: a 10-year population study in England. *BMC Med*. 2024;22.
4. Sukhato K, Anothaisintawee T, Chawla N, Boonmanunt S, Tansawet A, Pornsuriyasak P, et al. Comparative effects of electronic cigarettes and dual use of electronic and conventional cigarettes on adverse pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health*. 2025;25.
5. Nguyen AT, Curtis KM, Tepper NK, Kortsmid K, Brittain AW, Snyder EM, et al. U.S. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use, 2024. *MMWR Recomm Rep*. 2024;73(4):1-126. <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/73/rr/rr7304a1.htm>
6. Gruber A, Braverman A, deRuiter W, Rodak T, Greaves L, Poole N, et al. Smoking cessation programs for women in non-reproductive contexts: a systematic review. *Womens Health Issues*. 2025.
7. Dieleman LA, van Peet PG, Vos H. Gender differences within the barriers to smoking cessation and the preferences for interventions in primary care: a qualitative study using focus groups in The Hague, The Netherlands. *BMJ Open*. 2021;11.
8. Rodríguez-Bolaños R, Caballero M, Ponciano-Rodríguez G, González-Robledo LM, Cartujano-Barrera F, Reynales-Shigematsu L, et al. Gender-related beliefs and attitudes about tobacco use and smoking cessation in Mexico. *Health Psychol Behav Med*. 2021;9:547-566.
9. Hahm S, Kim H, Lee E. Smoking and smoking cessation in women. *J Korean Soc Res Nicotine Tob*. 2022.
10. Towers EB, Williams IL, Qillawala EI, Rissman E, Lynch WJ. Sex/gender differences in the time-course for the development of substance use disorder: a focus on the telescoping effect. *Pharmacol Rev*. 2022;75:217-249.
11. Gaidhane A, Bushi G, Khatib N, Balaraman A, Ballal S, Bansal P, et al. Prevalence of dual use of combustible tobacco and E-cigarettes among pregnant smokers: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health*. 2024;24.
12. Upadhyay S, Rahman M, Johanson G, Palmberg L, Ganguly K. Heated tobacco products: insights into composition and toxicity. *Toxics*. 2023;11. Disponible en:
13. Vila-Farinas A, Pérez-Ríos M, Montes-Martínez A, Ruano-Raviña A, Forray A, Rey-Brandariz J, et al. Effectiveness of smoking cessation interventions among pregnant women: an updated systematic review and meta-analysis. *Addict Behav*. 2023;148:107854.
14. Connolly N, Kelly D, O'Donnell P, Hyde S. Effectiveness of smoking cessation interventions in pregnant women attending primary