

# Obstetricia y Ginecología

Serie

Código Respuesta Rápida  
(Quick Response Code, QR)

Volumen 23, Número 5, Enero 2013

	Página
Índice, Conexiones Temáticas .....	3
Dirección, Comité de expertos, Fuentes científicas .....	4
Contacto directo .....	5

**Artículos distinguidos**

<b>A - Fisiopatología y Tratamiento de la Atrofia Genitourinaria en Mujeres</b> <i>Camil Castelo-Branco, SIIC</i> .....	6
--	---

**Informes seleccionados****Reseñas seleccionadas**

<b>1 - Modulación Endocrina del Cerebro en los Adolescentes: Una Revisión</b> <i>Vigil P, Orellana R, Klaus H y colaboradores</i> <i>Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology</i> 24(6):330-337, Abr 2011 .....	14
<b>2 - Significado Pronóstico del Subtipo Histológico Adenocarcinoma en las Mujeres con Cáncer de Cuello de Útero</b> <i>Galic V, Herzoq T, Wright J y colaboradores</i> <i>Gynecologic Oncology</i> 125(2):287-291, May 2012 .....	16
<b>3 - La Expresión de Resistina en el Cáncer de Mama como Marcador Pronóstico y para la Estratificación de la Terapia Hormonal</b> <i>Lee Y, Chen Y, Yuan S</i> <i>Gynecologic Oncology</i> 125(3):742-750, Jun 2012 .....	17
<b>4 - Cerclaje Cervical: Una Revisión de la Información Actual</b> <i>Abbott D, Meekai T, Shennan A</i> <i>ANZJOG</i> 52(3):220-223, Jun 2012 .....	19
<b>5 - Análisis Optimizado del Líquido Amniótico en las Pacientes con Sospecha de Infección/Inflamación Intrauterina</b> <i>Ford C, Genc M</i> <i>Journal of Perinatal Medicine</i> 40(1):33-37, 2012 .....	20
<b>6 - Papilomavirus Humano en los Niños: Transmisión, Prevalencia y Persistencia</b> <i>Lacour D, Trimble C</i> <i>Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology</i> 25(2):93-97, Abr 2012 .....	23

**Novedades seleccionadas**

<b>7 - Los Neonatos Nacidos de Madres Adolescentes Tienen una Alta Tasa de Internación en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales</b> <i>Sandal G, Erdeve O, Dilmen U y colaboradores</i> <i>Journal of Maternal-Fetal &amp; Neonatal Medicine</i> 24(8):1019-1021, Ago 2011 .....	25
---	----

	Página
<b>8 - Evalúan la Utilidad del Índice de Pulsatilidad de la Arteria Uterina para Pesquisar el Riesgo de Preeclampsia y de Resultados Adversos de la Gestación en Embarazos Gemelares</b> <i>Klein K, Mailath-Pokorny M, Worda C y colaboradores</i> <i>American Journal of Obstetrics and Gynecology</i> 205(6):549-549, Dic 2011 .....	25
<b>9 - Presencia de Variantes Oncogénicas de HPV en la Pesquisa de Cáncer Cervical de Pacientes Posmenopáusicas</b> <i>Gyllensten U, Gustavsson I, Lindell M, Wilander E</i> <i>Gynecologic Oncology</i> 125(2):343-5, May 2012 .....	27
<b>10 - Estudian la Relación entre la Violencia Doméstica y la Depresión Posparto en Embarazadas</b> <i>Zhang Y, Zou S, Cao Y, Zhang Y</i> <i>International Journal of Gynecology &amp; Obstetrics</i> 113(1):26-30, Abr 2011 .....	28

Más Novedades seleccionadas .....	29-31
Autoevaluaciones de lectura, Respuestas correctas .....	34

**Conexiones Temáticas**

Los artículos de Trabajos Distinguidos, Serie Obstetricia y Ginecología, pueden ser aprovechados por otras especialidades. A continuación se citan las comprendidas en esta edición:

Especialidades	Artículos, números
Administración Hospitalaria .....	5
Anatomía Patológica .....	1-3, 5, 6, 9, 12
Atención Primaria .....	A, 2, 5, 6, 8-11
Bioquímica .....	1-3, 5, 6
Cirugía .....	12
Dermatología .....	6
Diagnóstico por Imágenes .....	8
Diagnóstico por Laboratorio .....	2, 3, 5, 6, 9
Endocrinología y Metabolismo .....	1, 3
Epidemiología .....	2, 3, 5, 6, 8, 10, 11, 13
Farmacología .....	3, 13
Genética Humana .....	2, 3
Geriatría .....	2, 9
Infectología .....	2, 5, 6, 9
Medicina Familiar .....	A, 4, 6-11
Medicina Interna .....	A, 8, 10, 11
Medicina Reproductiva .....	A, 4-6, 8
Neurología .....	1
Odontología .....	6
Oncología .....	2, 3, 6, 9, 12, 13
Otorrinolaringología .....	6
Pediatría .....	1, 5-8, 11
Salud Mental .....	1, 10
Salud Pública .....	5-8, 10, 11
Urología .....	A, 6



**Dirección Científica**

Graciela Scagliotti, Roberto Elizalde

**Directores Honorarios**

Eduardo Mario Baldi †, Armando F. Mendizabal †

**Comité de Expertos (OyG)**

Lorenzo Abad Martínez, Carlos Abel, José Acosta, Arturo Alfonsín, Vardeli Alves de Moraes, Francisco Arcia Romero, Vicente Renato Bagnoli, Carlos Baistrocchi, Eduardo Juan Baldi, Mario Adolfo Baldi, Carlos Barbosa Montenegro, Susana Bassol Mayagoitia, Pedro Barri Ragué, Paulo Belfort, Edgardo Bernardello, Rodolfo Bértola, Héctor Bianconi, Germán Bluvstein, Ronald Bossemeyer, Grato Eleodoro Bur, Dante Calandra, Manuel Calbis Pascual, Luiz Camano, Aroldo Fernando Camarco, José Camavena, Thelma Canto de Cetina, Jesús Cárdenas Sánchez, Angel Carranza, José Carrera Maciá, Florencio Casavilla, Francisco Chagas Oliveira, Sonia Maria Coelho, Rafael Comino, Mario Comparato, Oscar Contreras Ortiz, Enrique Coppolillo, Elsmar Coutinho, Pedro Daguerre, José de Barros Leal, Jaime de la Garza, Laurival de Luca, René del Castillo, José María de Magalhães Neto, Gustavo de Souza, Enrique Curt Gadow, Francisco E. Gago, Juan Marcos Garau, Tobias Goldsman, Francisco Escudero Fernández, Ernesto Fabrè González, José Daniel Farah, Anibal Faúndes, Mirta M. Fernández, Luiz Ferraz de Sampaio Júnior, Cícero Ferreira Fernandes, Pedro Figueroa Casas, Enrique Curt Gadow, Francisco E. Gago, Juan Marcos Garau, Tobias Goldsman, Francisco González Gómez, Antonio González González, Jesús González Merlo, Hans Wolfgang Halbe, Mónica Graciela Heredia, José Hernández García, José Hernández Martínez, Gerardo Hernández Muñoz, Javier Iglesias Guiu, Ricardo Illia, Javier Inglesi, Jorge Itala, Carlos Jakob, Ernesto Jordán, Graciela Keklikian, Eduardo Lane, Paulina Araceli Lantigua Cruz, Enrique H. R. Lastreto, Carlos Lavarello, Roberto Lede, Baltazar Lema, Leo Lencioni, Eduardo Lombardi, Antonio Lorusso, Guillermo Lovazzano, Marcelo Lumgruber, João Bosco Machado da Silveira, João Carlos Mantese, Carlos Marchese, Maribel Martínez Díaz, José María Méndez Ribas, Javier Moleón Alegre, José Antonio Nascimento Filho, J. Navarro Clemente, Bussamãra Neme, Roberto Nicholson, Jorge Novelli, Alejandro Novo Domínguez, Silvia Oizerovich, Carlos Ortega Soler, María Celeste Osorio Wender, Osvaldo Parada, Sérgio Pereira da Cunha, Rosires Pereira de Andrade, Bautista Pérez Ballester, Patricia Perfumo, Suzana Pessini, Rafael Pineda, Araken Irere Pinto, João Pinto e Silva, Mario Fábio Prata Lima, Miguel Prats Esteve, Héctor Rodríguez Mesa, Edgardo Daniel Rolla, Alberto Roseto, Antonio Rubino de Azevedo, Maurício M. Sabino de Freitas, Antonio Salomão, Carlos Salvatore, João Sampaio Goes, Carlos Sánchez Basurto, Juan San Román Terán, Jorge Souen, Giuseppe Sperotto, Gerardo Strada Sáenz, Carlos Alberto Tidone, José Savino Trezza, Graciela Scagliotti, Alberto Szereszewsky, Francisco Uranga Imaz, José Usandizaga, J. Vanrell Díaz, Umberto Veronesi, Luiz Carlos Viana, Raúl Winograd, Silvina Witis, Marcelo Zugaib

**Fuentes científicas (OyG)**

Acta Ginecológica	European Journal of Endocrinology	Lancet
Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica	European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology	Maturitas
Actualización Gineco Obstétrica	European Urology	Mayo Clinic Proceedings
Agencia Sistema de Noticias Científicas (aSNC)	Fertility and Sterility	Médecine et Hygiène
American Family Physician	Geriatrics	Medicina Clínica
American Journal of Clinical Nutrition	Gynaecology Forum	Medicina-Buenos Aires
American Journal of Clinical Pathology	Gynecologic and Obstetric Investigation	Menopausal Medicine
American Journal of Medicine	Gynecologic Oncology	Menopause
American Journal of Obstetrics and Gynecology	Gynecological Endocrinology	New England Journal of Medicine
Annals of Internal Medicine	Hormone Research	New Zealand Medical Journal
Annals of Pharmacotherapy	Hospital Practice	Nutrition
ANZJOG	Human Reproduction	Obstetrical and Gynecological Survey
Archives of Family Medicine	Hypertension	Obstetricia y Ginecología Latino-Americana
Archives of Internal Medicine	Hypertension in Pregnancy	Obstetrics & Gynecology
Archives of Medical Research	Infectious Diseases in Clinical Practice	Obstetrics and Gynecology Clinics of North America
Archives of Pediatric & Adolescent Medicine	International Journal of Cancer	Osteoporosis International
Arquivos da Maternidade Dr. Alfredo Costa	International Journal of Epidemiology	Pediatrics
Artemis	International Journal of Fertility	Perspectives on Sexual and Reproductive Health
Arthritis and Rheumatism	International Journal of Gynecological Cancer	Pharmacotherapy
Arzneimittel Forschung (Drug Research)	International Journal of Gynecological Pathology	Placenta
Atherosclerosis	International Journal of Obstetric Anesthesia	Plastic and Reconstructive Surgery
Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology	International Journal of Urogynecology and Pelvic Floor Dysfunction	Postgraduate Medicine
BMJ	International Urogynecology Journal	Prenatal Diagnosis
Brazilian Journal of Infectious Diseases	JAMA	Public Health
British Medical Journal of Obstetrics and Gynaecology (ex-BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology)	Journal of Bone and Mineral Research	QJM
Bulletin du Cancer	Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism	Radiotherapy and Oncology
Bulletin of the World Health Organization	Journal of Clinical Oncology	Reproduction
Calcified Tissue International	Journal of Endocrinology	Reviews in Endocrine & Metabolic Disorders
Canadian Medical Association Journal	Journal of Family Planning and Reproductive Health Care	Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia
Cancer	Journal of Formosan Medical Association	Revista Colombiana de Menopausia
Cancer Causes and Control	Journal of Human Hypertension	Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecologia
Chinese Medical Journal	Journal of Infectious Diseases	Revista Cubana de Higiene y Epidemiologia
Climateric	Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine	Revista de Colposcopia
Clinical Endocrinology	Journal of Medical Ultrasound	Revista de Obstetricia y Ginecología de Buenos Aires
Clinical Infectious Diseases	Journal of Nutrition	Revista del Instituto Nacional de Cancerologia
Clinical Nutrition	Journal of Obstetrics and Gynaecology	Revista Ginecologia y Obstetricia de México
Clinical Oncology	Journal of Obstetrics, Gynecology and Neonatal Nursing	Revista Panamericana de Salud Pública
Clinical Therapeutics	Journal of Pediatric Nursing	Salud(i)Ciencia
Contemporary Obstetrics and Gynecology	Journal of Perinatal Medicine	São Paulo Medical Journal
Contraception	Journal of Perinatology	Scandinavian Journal of Infectious Diseases
Critical Care Medicine	Journal of Reproductive Medicine	Sexually Transmitted Diseases
Current Obstetrics & Gynaecology	Journal of the American Association of Gynecologic Laparoscopists	Southern Medical Journal
Current Therapeutic Research	Journal of the American Board of Family Practice	Time of Implantation of the Conceptus and Loss of Pregnancy
Current Women's Health Reports	Journal of the Society for Gynecologic Investigation	Trabajos Distinguidos Cardiología
Diabetes Care	Journal of Ultrasound in Medicine	Trabajos Distinguidos Cirugía
Drug Safety	Journal of Urology	Trabajos Distinguidos Clínica Médica
Drugs	Journal of Women's Health	Trabajos Distinguidos Factores de Riesgo
Endocrine Reviews	Journal of Women's Health & Gender-Based Medicine	Trabajos Distinguidos Pediatría
European Journal of Clinical Nutrition	Kaohsiung Journal of Medical Sciences	Toxicological Sciences
European Journal of Contraception and Reproductive Health Care		Ultrasound in Obstetrics and Gynecology
		West Indian Medical Journal

 <p><b>Sociedad Iberoamericana de Información Científica</b></p> <p><b>Rafael Bernal Castro</b> Presidente</p> <p><b>Rosa María Hermitte</b> Directora PEMC-SIIC</p> <p><b>Consultor Honorario</b> Carlos Bertolasi †</p>	 <p>Información adicional en <a href="http://www.siic.salud.com">www.siic.salud.com</a></p>  <p>Artículo completo en <a href="http://www.siic.info">www.siic.info</a></p>	<p><b>Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC)</b></p> <p>Consejo de Dirección: Edificio Calmer Avda. Belgrano 430 (C1092AAR), Buenos Aires, Argentina. Tel.: +54 11 4342 4901, <a href="mailto:comunicaciones@siic.salud.com">comunicaciones@siic.salud.com</a> <a href="http://www.siic.info">www.siic.info</a></p>	<p>Los artículos de Trabajos Distinguidos (TD) fueron seleccionados de la base de datos SIIC <i>Data Bases</i> por Laboratorios Bagó. Los artículos de la colección TD son objetivamente resumidos por el Comité de Redacción Científica de SIIC. El contenido de TD es responsabilidad de los autores que escribieron los textos originales. Los médicos redactores no emiten opiniones o comentarios sobre los artículos que escriben. Laboratorios Bagó no se hace responsable por los conceptos que se expresan en esta publicación.</p> <p>Prohibida la reproducción total o parcial por cualquier medio o soporte editorial sin previa autorización expresa de SIIC. Impreso en la República Argentina, enero de 2013. Registro Nacional de la Propiedad Intelectual en trámite. Hecho el depósito que establece la Ley N° 11.723.</p>
--	---	---	--

## Contacto directo con expertos

Los lectores de *Trabajos Distinguidos* pueden formular consultas a los integrantes de los comités científicos, columnistas, corresponsales y consultores médicos de SIIC cuyos nombres se citan en la página [www.siicsalud.com/main/geo.htm](http://www.siicsalud.com/main/geo.htm).

Las consultas a expertos de habla no hispana o portuguesa deben redactarse en inglés. SIIC supervisa los textos en idioma inglés para acompañar a los lectores y facilitar la tarea de los expertos consultados.

Médico o institución consultante .....

Correo electrónico (e-mail).....

Domicilio profesional .....

C.P..... Localidad..... País..... Teléfono .....

desea consultar al Dr.....lo siguiente:

.....

.....

.....

.....

.....

(en caso de que el espacio de consulta resulte insuficiente, amplíela en una página adicional)

.....  
Firma

.....  
Aclaración

Las solicitudes de fotocopias, consultas a bases de datos, etc., no corresponde canalizarlas por Contacto directo.

### con autores distinguidos

Para relacionarse con los autores cuyos artículos fueron seleccionados en esta edición, cite a la Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), a la colección *Trabajos Distinguidos* y a esta serie temática específica.

TD N°	Título	Dirección
A	Fisiopatología y Tratamiento de la Atrofia...	● Dr. C. Castelo-Branco, Institut Clínic de Ginecologia, Obstetrícia i Neonatologia, Hospital Clínic de Barcelona; Facultad de Medicina, Universidad de Barcelona, IDIBAPS, 08036, Barcelona, España
1	Modulación Endocrina del Cerebro...	● Dr. P. Vigil. Unidad de Reproducción y Desarrollo, Departamento de Fisiología, Facultad de Ciencias Biológicas, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile
2	Significado Pronóstico del Subtipo...	● Dr. V. Galic. Department of Obstetrics and Gynecology, Columbia University College of Physicians and Surgeons, NY 10032, Nueva York, EE.UU.
3	La Expresión de Resistina en el Cáncer...	● Dr. Y. C. Lee. Graduate Institute of Medicine, College of Medicine, Kaohsiung Medical University, Kaohsiung, Taiwán
4	Análisis Optimizado del Líquido Amniótico...	● Dr. M. R. Genc. Departments of Obstetrics and Gynecology, Weill Cornell Medical College, NY 10065, Boston, Massachusetts, EE.UU.
5	Cerclaje Cervical: Una Revisión...	● Dr. D. Abbott. Women's Academic Health Centre, King's College London, St. Thomas Hospital, SE1 7EH, Londres, Reino Unido
6	Papilomavirus Humano en los Niños...	● Dr. D. E. Lacour. Department of Gynecology and Obstetrics, Johns Hopkins School of Medicine, Baltimore, EE.UU.
7	Los Neonatos Nacidos de Madres...	● Dr. G. Sandal. Neonatal Intensive Care, Zekai Tahir Burak Maternity Teaching Hospital, Ankara, Turquía
8	Evalúan la Utilidad del Índice...	● Dr. K. Klein. Department of Obstetrics and Gynecology, Medical University of Vienna, Viena, Austria
9	Presencia de Variantes Oncogénicas...	● Dr. U. Gyllensten. Department of Immunology, Genetics and Pathology, University of Uppsala, S-751 85, Uppsala, Suecia
10	Estudian la Relación entre la Violencia...	● Dr. Y. Zhang. Central South University, 410011, Changsha, China
11	Analizan los Factores de Riesgo Maternos...	● Dr. G. C. Di Renzo. Department of Obstetrics and Gynecology and Centre for Perinatal and Reproductive Medicine, Santa Maria della Misericordia University Hospital, 06132 San Sisto, Perugia, Italia
12	Describen un Caso de Carcinoma <i>in Situ</i> ...	● Dr. R. B. Parkar. PO Box 520, Sarit Center, Nairobi, Kenia
13	Ventajas del Agregado de Quimioterapia...	● Dr. J. Tang. Department of Gynecologic Oncology, Hunan Provincial Tumor Hospital, Changsha, China

## Artículos distinguidos

<http://www.siicsalud.com/main/expinv.htm>

Las normas de divulgación biomédica acotan las posibilidades de comunicación de los investigadores o los someten a rígidos esquemas editoriales que, en oportunidades, limitan la redacción y, en consecuencia, la posterior comprensión de los lectores. SIIC invita a renombrados médicos del mundo para que relaten sus investigaciones de manera didáctica y amena.

Las estrictas supervisiones científicas y literarias a que son sometidos los Artículos distinguidos aseguran documentos de calidad, en temas de importancia estratégica.

## A - Fisiopatología y Tratamiento de la Atrofia Genitourinaria en Mujeres



Camil Castelo-Branco

Sociedad Iberoamericana de Información Científica

**Función que desempeña:** Doctor en Medicina y Cirugía, Jefe Unidad Endocrinología Ginecológica, Institut Clínic de Ginecologia, Obstetrícia i Neonatologia, Hospital Clínic de Barcelona, Facultad de Medicina, Universidad de Barcelona, Barcelona, España

Acceda a este artículo en siicsalud

Código Respuesta Rápida  
(Quick Response Code, QR)



+ Bibliografía completa, especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales del autor.

### Abstract

*The involution of the female genital tract seems to reflect a built-in biologic life expectancy interrelated with the hypothalamic-hypophyseal-ovarian axis. Lower levels of estradiol have a number of adverse effects, including those on the lower urinary tract. The major universal change is vaginal atrophy, the vaginal mucosa becomes thinner and dry, which can produce vaginal discomfort, dryness, burning, itching, and dyspareunia. The vaginal epithelium may turn into inflammatory and be a contributing factor to urinary symptoms such as frequency, urgency, dysuria, incontinence, along with recurrent infections. Moreover, it has been suggested that reduced estrogen levels may affect periurethral tissues and contribute to pelvic laxity and stress incontinence. Related to hypoestrogenemia, changes in vaginal pH and vaginal flora may predispose postmenopausal women to urinary tract infection. Local hormonal therapy in the form of vaginal creams, tablets or suppositories have been the basis of treatment. Additionally, other routes of hormones administration also have proven to be successful resulting both, local and systemic, effective in maturation of the vaginal epithelium. However, despite the fact that the benefits of estrogen replacement in preventing vaginal atrophy and reducing the incidence of related symptoms are well established, such therapy is contraindicated in some women and is not an acceptable option for others. And in addition, the optimal HT administration route, the dosage regimen, and non-hormonal alternatives for improving symptoms and quality of life of the postmenopausal female population have not been well studied. This review focuses on the changes of vaginal aging and efforts to present a synopsis of the pathophysiology and therapy of atrophic vaginitis and vaginal atrophy.*

### Resumen

La involución del tracto genital femenino refleja su integración con los cambios que sufre el eje hipotálamo-hipofisario-ovárico. El descenso de los niveles de estradiol conlleva una serie de efectos adversos, incluidos los relativos a las vías urinarias inferiores. El cambio más importante es la atrofia vaginal: la mucosa vaginal se vuelve más fina y seca, lo cual puede producir incomodidad vaginal, sequedad, quemazón, prurito y dispareunia. El epitelio vaginal puede presentar cambios inflamatorios y ser un factor que contribuya a los síntomas urinarios, tales como frecuencia, urgencia, disuria, incontinencia, e infecciones recurrentes. Por otra parte, se ha sugerido que los niveles bajos de estrógenos pueden afectar los tejidos periuretrales y contribuir a la laxitud de la pelvis y la incontinencia de esfuerzo. Relacionados con el hypoestrogenismo, los cambios en el pH y la flora vaginal pueden predisponer a las mujeres posmenopáusicas a las infecciones del tracto urinario. La terapia hormonal local en forma de cremas, comprimidos o supositorios es la base del tratamiento de la atrofia genital. Además, otras vías de administración de hormonas, tanto local como sistémica, también han demostrado ser válidas. Sin embargo, a pesar de que los beneficios del reemplazo con estrógenos en la prevención de la atrofia vaginal y la reducción de la incidencia de los síntomas están bien establecidos, este tipo de tratamiento está contraindicado en algunas mujeres y no es una opción aceptable para otras. Pero además, la ruta óptima de administración del tratamiento hormonal, el régimen, las dosis, y las alternativas no hormonales para mejorar los síntomas y la calidad de vida de la población posmenopáusica no han sido completamente estudiados. Esta revisión se centra en los cambios del envejecimiento vaginal e intenta presentar una sinopsis de la fisiopatología y el tratamiento de la atrofia vaginal y la vaginitis atrófica.

### Introducción

Más de un 40% de las mujeres posmenopáusicas presentan síntomas urogenitales, pero estos también pueden aparecer en mujeres de cualquier edad con una deficiencia transitoria o definitiva de la función ovárica. De forma fisiológica, pueden aparecer durante el parto o la lactancia. Asimismo, también

en mujeres con una ooforectomía quirúrgica, o en tratamiento con fármacos de efecto antiestrogénico indicados por la presencia de miomas, endometriosis o cáncer de mama. En un estudio longitudinal, la prevalencia de sequedad vaginal en mujeres en edad reproductiva, fase inicial y final de climaterio, y menopausia tardía fue, respectivamente, del 3%, 4%, 21% y 47%.<sup>1</sup>

La vaginitis atrófica se define como un adelgazamiento y pérdida de elasticidad del epitelio vaginal, que puede causar prurito, sequedad, sangrado, leucorrea, dispareunia y signos inflamatorios. También se relaciona con la presencia de sintomatología miccional como la disuria, la incontinencia urinaria y la aparición de infecciones urinarias de repetición. Los cambios del epitelio atrófico predisponen a infecciones vaginales que exacerban la sintomatología, y contribuyen a la disfunción sexual, afectando así de forma negativa la calidad de vida. La dispareunia disminuye el deseo sexual, la frecuencia coital y, consecuentemente, la lubricación vaginal. A pesar de la influencia de las diferencias culturales en la vida sexual, en mujeres chinas se informó un descenso de la actividad sexual en la menopausia de hasta un 90%, cifra que alcanza el 67% en la población norteamericana.<sup>2</sup>

Los síntomas vasomotores mejoran con el tiempo, pero los síntomas urogenitales empeoran por la deficiencia continuada de estrógenos. La vagina, la vulva, la uretra y el triángulo tienen receptores estrogénicos, y la terapia hormonal es de elección. A pesar de la elevada prevalencia de la atrofia genitourinaria entre las mujeres, sólo una cuarta parte de ellas consultan. Influencias culturales, religiosas y sociales modulan estos porcentajes, así como la idea de que estos síntomas son esperados y necesarios en esta etapa de la vida.<sup>3</sup>

La terapia hormonal disminuye el pH vaginal, aumenta la revascularización del epitelio e incrementa el número de células superficiales revirtiendo la atrofia. La eficacia de dicho tratamiento está demostrada, pero está contraindicada en algunas pacientes, y no es aceptada por otras. Existen diversas alternativas, como los tratamientos homeopáticos, la fitoterapia, el uso de lubricantes o hidratantes vaginales que pueden desempeñar un papel en el alivio de los síntomas.

El hábito de fumar está asociado a un empeoramiento de la atrofia vaginal, además de que las mujeres fumadoras inician la menopausia a edades más tempranas y refieren sintomatología genitourinaria desde el inicio de esta etapa. Esto se explica porque el tabaco tiene un efecto directo sobre el epitelio escamoso vaginal, disminuye la biodisponibilidad de los estrógenos y reduce la perfusión sanguínea. Parece, además, que tiene un efecto tóxico sobre las células germinales y altera el metabolismo estrogénico.<sup>4</sup>

Teniendo en cuenta que la esperanza de vida de la mujer se incrementa de forma significativa, y que la edad promedio de inicio de la menopausia es entre los 47 y los 50 años, muchas mujeres pasan más de un tercio de sus vidas en la posmenopausia. Por lo tanto, es imperativo centrar la atención en la sintomatología y las alteraciones, aunque fisiológicas, derivadas del cese de la función ovárica.<sup>5</sup>

### Fisiopatología

La vaginitis atrófica posmenopáusica está causada por una deficiencia de estrógenos. Éstos controlan diversas vías clave en la regulación de la proliferación celular y la función de barrera epitelial. Análisis con *microarrays* a partir de biopsias vaginales antes y después de la administración de estrógenos transdérmicos, identificaron más de 3 000 genes reguladores de estradiol, implicados en mecanismos que regulan la fisiología de la mucosa vaginal.<sup>6</sup>

El estradiol es el estrógeno circulante predominante en las mujeres premenopáusicas y es producido por los folículos ováricos a partir de la aromatización de la androstendiona a estrona, y posteriormente, la conversión de ésta en estradiol. Durante la menopausia, existe una reducción drástica de la

producción de estrógenos, cuya concentración decae hasta un 95%.<sup>1</sup>

Existen receptores estrogénicos en la vulva, la vagina y los músculos del piso pelviano.<sup>7</sup> El número de receptores estrogénicos en la mucosa vaginal disminuye después de la menopausia; sin embargo, estos receptores nunca desaparecen y, en respuesta a los estrógenos exógenos, el número de receptores estrogénicos retorna a concentraciones normales.<sup>8</sup>

Los estrógenos que actúan a nivel de los receptores en la vulva y la vagina mantienen el colágeno del epitelio, conservando su grosor y elasticidad; a su vez, mantienen los mucopolisacáridos y el ácido hialurónico, que son responsables de la superficie epitelial; por último, mantienen el flujo sanguíneo óptimo vaginal. La disminución de estrógenos debilita las *tight junctions* intercelulares del epitelio vaginal y cervical e incrementa la resistencia del espacio lateral intercelular. Esto explicaría el descenso de la permeabilidad que provoca una disminución de la lubricación del tracto genital inferior en las mujeres posmenopáusicas.<sup>9</sup> Las secreciones vaginales disminuyen desde 4 g/4 h a 1.7 g/4 h.

En consecuencia, en la vaginitis atrófica, el epitelio se vuelve seco y poco elástico, causando inflamación, sangrado, prurito y dispareunia. El canal vaginal se vuelve estrecho y poco distensible. La piel de la vulva se adelgaza, los labios menores se fusionan, y el clítoris, útero y ovarios disminuyen su tamaño.

Las estructuras del tracto urinario también derivan de los mismos orígenes embrionarios que el tracto vaginal. Así, el triángulo vesical, la uretra, el piso pelviano y la fascia endopelvíana también tienen receptores de estrógenos. Los síntomas de la atrofia de estas estructuras causan molestias urinarias, polaquiuria, disuria, tenesmo y hematuria, así como una tendencia a las infecciones urinarias.

### Etiología y factores de riesgo

La menopausia es la causa principal de la vaginitis atrófica. Sin embargo, cualquier otra condición que provoque un estado hipoestrogénico puede causar atrofia vaginal. Algunos ejemplos serían la ooforectomía bilateral; la insuficiencia ovárica prematura; la quimioterapia, radioterapia o embolización de las arterias uterinas, que pueden causar insuficiencia ovárica temporal o permanente; el uso de medicación con efecto antiestrogénico; la reducción de producción estrogénica en el posparto y durante la lactancia, y la hiperprolactinemia.<sup>2</sup>

Como factores moduladores se encuentran el hábito de fumar, la nuliparidad vaginal, la cirugía vaginal previa y el cese de la actividad coital, pues la actividad sexual ayuda a preservar el epitelio vaginal y previene la contractura y la rigidez.

### Diagnóstico

En la Tabla 1 se resumen los procedimientos para llegar al diagnóstico de la atrofia vaginal y la vaginitis atrófica. La sospecha clínica basada en la edad de la paciente, la sintomatología que refiere y la historia clínica es el primer paso para establecer el diagnóstico. Es importante que durante el interrogatorio se conozca el uso de sustancias que puedan producir síntomas semejantes, como perfumes, jabones, etcétera.

En la exploración física, inspeccionaremos la vulva de forma detallada para descartar signos de distrofia vulvar o lesiones malignas. Respecto de la vagina, los labios

Tabla 1. Algoritmo diagnóstico.

SOSPECHA CLÍNICA	
<p><b>↓Estradiol</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- menopausia</li> <li>- lactancia</li> <li>- ooforectomía</li> <li>- tratamiento con análogos GnRH</li> </ul>	<p><b>Factores que ↑ atrofia</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- tabaquismo</li> <li>- niveles ↓andrógenos</li> <li>- ↓relaciones sexuales/virginidad</li> </ul>
CONFIRMACIÓN CLÍNICA	
<p><b>Síntomas vaginales</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>sequedad</li> <li>quemazón</li> <li>prurito</li> <li>leucorrea</li> <li>dispareunia</li> </ul>	<p><b>Síntomas tracto urinario inferior</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>urgencia urinaria</li> <li>poliuria</li> <li>inestabilidad vesical</li> <li>incontinencia urinaria</li> <li>infecciones urinarias de repetición</li> </ul>
DIAGNÓSTICO	
<p><b>Exploración genital</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Vulva: irritación, distrofia, lesiones malignas/premalignas.</li> <li>- Labios mayores: disminución de grosor, irritación, friabilidad.</li> <li>- Vagina: <ul style="list-style-type: none"> <li>a) atrofia: palidez, disminución de rugosidad, sequedad, brillo.</li> <li>b) vaginitis: eritema, petequias, aumento de vascularización, sangrado.</li> </ul> </li> <li>- Uretra: carúnculas uretrales proliferativas, prolapso y pólipos uretrales.</li> </ul>	<p><b>pH vaginal</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- aumentado</li> </ul>
	<p><b>Citología vaginal</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- aumento de la proporción de células parabasales e intermedias</li> </ul>

mayores disminuyen su grosor y aumenta su friabilidad. El epitelio vaginal aparece brillante, pálido, liso y seco. Signos inflamatorios como las petequias, eritema, sangrado, leucorrea y vascularización aumentada sugieren infección (vaginitis). Equimosis y laceraciones alrededor del introito pueden presentarse después del coito o tras la exploración con espéculo, provocando sangrado vaginal.

Puede aparecer un tejido prominente en el meato uretral (carúncula uretral), así como pólipos uretrales o signos de prolapso uretral. Estos síntomas pueden observarse también en situaciones de infección, vaginitis inflamatoria descamativa, o reacciones alérgicas secundarias a jabones, lubricantes, espermicidas, desodorantes o tejidos sintéticos.<sup>5</sup>

El pH vaginal se encuentra aumentado en la vaginitis atrófica y puede medirse fácilmente colocando una tira reactiva en la vagina. Es necesario descartar la presencia de restos de semen o infecciones vaginales para la correcta interpretación del pH vaginal. El pH vaginal durante la menopausia suele ser mayor de 5. El glucógeno es el sustrato de los lactobacilos de Döderlein, que convierten la glucosa en ácido láctico. Así, crean un ambiente ácido que protege el área urogenital de las infecciones. Un epitelio atrófico, pobre en glucógeno, presenta un pH vaginal mayor que favorece el crecimiento de patógenos procedentes de la piel y la flora rectal así como por *Candida*, *Trichomonas* y vaginosis bacteriana<sup>10</sup> (Tabla 2).

Tabla 2. Microorganismos vaginales hallados en mujeres sanas.

Microorganismo	Prevalencia
<i>Lactobacillus</i> spp	98%
<i>Corynebacterium</i> spp	95%
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	93%
<i>Staphylococcus aureus</i>	28%
Enterobacterias ( <i>E. coli</i> )	47%
Anaerobios gramnegativos	42%
Anaerobios grampositivos	40%
<i>Streptococcus</i> B hemolítico	6%
<i>Streptococcus</i> grupo D	50%
<i>Gardnerella vaginalis</i>	15%
<i>Candida albicans</i>	30%
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	17%-42%

El extendido de Papanicolaou puede confirmar la presencia de atrofia vaginal, al mostrar un aumento del porcentaje de células parabasales e intermedias en relación con las células superficiales. Mediante citología vaginal se calcula un índice medio de estos tres tipos celulares a partir de 100 células del frotis. La terapia hormonal aumenta de forma significativa el porcentaje de células superficiales. Este aumento del índice de maduración celular es similar al obtenido a partir de una citología afectada por una neoplasia escamosa intraepitelial (SIL), pues el epitelio atrófico se caracteriza por cambios nucleares que constituyen criterios diagnósticos de células atípicas escamosas (ASC-US) y neoplasia intraepitelial de bajo grado (L-SIL).

Los hallazgos de laboratorio muestran valores elevados de hormona foliculoestimulante (FSH) y hormona luteinizante (LH), y una disminución del nivel de estradiol. Ni el estudio hormonal ni la realización de cultivos vaginales, son imprescindibles para el diagnóstico de atrofia vaginal. Un endometrio lineal (< 4-5 mm), medido por ecografía transvaginal, sugiere un estado hipostrogénico y apoya el diagnóstico clínico de atrofia vaginal.<sup>5</sup>

En la evaluación microscópica de un frotis vaginal se identifica la pérdida de células superficiales asociada a la atrofia y, al mismo tiempo, descarta una posible infección concomitante que justifique la sintomatología de vaginitis. El frotis muestra células epiteliales parabasales pequeñas y redondeadas, caracterizadas por presentar grandes núcleos. La flora, anteriormente dominada por lactobacilos, es reemplazada por una flora mixta con bacilos gramnegativos y cocos grampositivos. El número de leucocitos polimorfonucleares aumenta, sobre todo si coexiste infección.

El diagnóstico diferencial debe hacerse en relación con infecciones, reacciones locales a agentes ambientales, tales como perfumes, desodorantes, jabones, espermicidas, lubricantes, o tejidos sintéticos; liquen plano vaginal; neoplasia cervicales o vaginales, sobre todo si existe metrorragia poscoital.

Para valorar de forma más precisa la repercusión de la sintomatología de la atrofia vaginal en las mujeres posmenopáusicas, se ha descrito la "prueba de salud vaginal" (*vaginal health index*) (Tabla 3). A menor puntuación, mayor grado de atrofia. Este dato puede ser útil para valorar la gravedad de la atrofia y la respuesta al tratamiento.

### Tratamiento

Los objetivos del tratamiento son aliviar los síntomas causados por la atrofia vaginal y revertir los cambios anatómicos de la atrofia (Tabla 4).

### Terapia hormonal sustitutiva sistémica y local

La terapia estrogénica es la más efectiva para las mujeres que refieren sintomatología moderada a grave derivada de la atrofia vaginal. Los estrógenos revierten los cambios anatómicos propios de la atrofia, disminuyen el pH y la sequedad vaginal, revascularizan el epitelio e incrementan las secreciones vaginales y el número de células superficiales en la citología. Así, restauran la flora vaginal normal y reducen la frecuencia de infecciones vaginales y del tracto urinario.<sup>11</sup>

Existen diversas vías de administración de terapia estrogénica, tanto a nivel sistémico (oral, transdérmica, implantes cutáneos) como local (óvulos, supositorios, cremas, anillos). Diversas revisiones muestran que todas las rutas son igualmente efectivas para el tratamiento de la atrofia vaginal,

**Tabla 3. Vaginal Health Index.**

	Elasticidad media	Fluidez y consistencia de la secreción	pH	Mucosa epitelial	Hidratación
1	Ausente	Ausente	6.1	Petequial antes del contacto	Ausente, mucosa inflamada
2	Escasa	Escasa, amarilla	5.5-6.0	Sangrado con contacto leve	Ausente, mucosa no inflamada
3	Suficiente	Superficial, fina, blanca	5.1-5.5	Sangrado con rascado	Mínima
4	Buena	Moderada, fina, blanca	4.7-5.0	No friable, mucosa delgada	Moderada
5	Excelente	Normal (blanca)	≤ 4.6	No friable, mucosa normal	Normal

A menor puntuación mayor grado de atrofia urogenital.

**Bachmann GA.** Vulvovaginal complaints. New York: Raven Press; 1994.

**Tabla 4. Tratamiento de la atrofia vaginal.**

Terapia hormonal		
Estrógenos		
	Sistémicos	Comprimidos, parches, geles e implantes
	Locales	Cremas, geles, óvulos y anillos vaginales
Tibolona		
Terapias no hormonales		
Geles policarbofílicos		
Fitoterapia	Belladonna, <i>Licopodium</i> , <i>Brionia</i> , Nettle, raíz del Dong Quai, raíces de <i>comfrey</i> , tintura de palma, <i>wild yam</i> (ñame silvestre), cápsulas acidófilas	
Vitaminas	Vit. D, vit. E, vit. A	
Análogos de la PTH		
Hidratantes y lubricantes		

se debe elegir una vía u otra según las preferencias y el perfil de la paciente.<sup>12</sup>

La dosis y la duración del tratamiento también deben ser una decisión individualizada de acuerdo con la sintomatología. La literatura apoya que dosis bajas e incluso ultrabajas de terapia hormonal garantizan eficacia terapéutica minimizando los efectos adversos. La tendencia actual es usar la mínima dosis efectiva que combine el máximo efecto terapéutico con el mínimo número de efectos secundarios (Tabla 5).

**Tabla 5. Dosis de preparados estrogénicos de la THS.**

	Dosis			
	Ultrabaja	Baja	Normal	Alta
17-β-estradiol	0.5 mg	1 mg	2 mg	4 mg
Valerianato de estradiol	-	1 mg	2 mg	-
Estradiol transdérmico	14 µg	25-37.5 µg	50 µg	75-100 µg
Estrógenos equinos conjugados			0.625 mg	1.25 mg

Con la administración local de estrógenos, el grado de absorción sistémico es bajo, inicialmente debido al epitelio atrófico, pero se incrementa al aumentar la vascularización por el efecto estrogénico. Bajas dosis de estrógenos están asociadas con un menor grado de efectos sistémicos, tales como tensión mamaria, *spotting* o estimulación del endometrio. Sin embargo, las bajas dosis de estrógenos locales recomendadas para el tratamiento de la atrofia vaginal no alcanzan valores suficientes para paliar la sintomatología vasomotora o prevenir la pérdida de masa ósea.<sup>1</sup> La combinación de tratamiento hormonal oral y local puede ser útil en algunos casos. Existen numerosos preparados de estrógenos en el mercado. Un metanálisis que estudió la eficacia de la vía oral y la vía vaginal, concluyó que todas las presentaciones son igualmente efectivas para paliar los

síntomas de la vaginitis atrófica.<sup>15</sup> La vía vaginal minimiza el grado de absorción sistémica, aunque puede incrementar sustancialmente los niveles plasmáticos de estrógenos.<sup>16</sup>

El gel transdérmico de estradiol, que supone un aporte de 0.0125 mg de estradiol diario con una dosis de 0.87 g/día, es un ejemplo de dosis ultrabaja: la mínima dosis efectiva para el tratamiento de los síntomas vasomotores y la atrofia vulvovaginal en las mujeres posmenopáusicas.<sup>17</sup>

Los parches transdérmicos consiguen una absorción estable y prolongada de los estrógenos y progestágenos.<sup>18</sup> Un parche transdérmico de 14 µg/día tiene un efecto sobre el pH vaginal y los índices de maduración similar al anillo vaginal de 7.5 µg/día. Tras dos años de tratamiento con 14 µg/día de estradiol (sin oposición) o placebo, las tasas de hiperplasia y de sangrados vaginales irregulares fueron similares.<sup>19</sup>

Existen dos tipos de anillos vaginales impregnados con estradiol. El primero supone la opción de menor dosis de estrógeno local disponible, con una liberación de 6 a 9 µg de estradiol diariamente durante 3 meses. Sólo un 10% es absorbido sistémicamente, lo que supone una frecuencia mínima de efectos secundarios. Cambiándolo cada 3 meses, tiene un efecto similar al de los estrógenos orales, revirtiendo la citología vaginal hacia la típica de una mujer premenopáusica. El segundo anillo libera entre 50 y 100 µg diariamente, y está indicado para el tratamiento de la sintomatología vasomotora y la atrofia genitourinaria. Speroff<sup>20</sup> observó que el anillo de estrógenos mejoraba la sequedad vaginal, la dispareunia y la disfunción sexual evaluada con el *Greene Climateric Questionnaire*.

También existen comprimidos de estrógenos vaginales de diversas dosis, desde 10 µg a 25 µg de estradiol, que se administran diariamente durante dos semanas, y dos veces por semana, posteriormente. Los niveles plasmáticos de estradiol no llegan sobrepasar los normales en la posmenopausia.

Otra opción son las cremas vaginales. Las dosis recomendadas varían entre 0.3 y 0.5 g de estrógenos conjugados o estradiol cristalizado, que modifican la citología y no incrementan los estrógenos plasmáticos sustancialmente. La dosis de 2 g sí eleva los niveles plasmáticos de estrógenos y no se recomienda su uso de forma prolongada. Como acotación, los hombres expuestos a cremas vaginales de estrógenos durante las relaciones sexuales, los absorben, pero no de forma clínicamente significativa.<sup>17</sup>

Otra revisión Cochrane sobre 19 estudios aleatorizados en los que se utilizaron preparados de estrógenos vaginales, con un total de 4 162 mujeres posmenopáusicas, demostró que tanto las tabletas vaginales como el anillo de estradiol y la crema de estrógenos equinos conjugados, son claramente más efectivos que el placebo.<sup>14</sup> Uno de los estudios demostró mayores efectos secundarios con la administración de las cremas de conjugados equinos que con las pastillas vaginales; igualmente, al comparar las cremas de estrógenos equinos con los anillos vaginales, estos últimos presentan menor estimulación endometrial.<sup>13</sup>

Con la administración local de estrógenos en dosis bajas no parece necesaria la administración de progestágenos para evitar la hiperplasia endometrial. Todas las formas de administración local han sido evaluadas midiendo la línea endometrial mediante ecografía.<sup>18</sup> Algún estudio con mujeres tratadas con 0.3 mg de estrógenos conjugados locales mostró un caso de hiperplasia endometrial mediante biopsia,<sup>21</sup> lo que sugiere ser cautos con la administración de estos tratamientos hormonales. Sin embargo, con preparados de dosis estándar,

aunque administrados por vía vaginal (4 g de crema equivalen a 0.625 mg de estrógenos conjugados), los estrógenos plasmáticos se elevan hasta 500 pg/ml, disminuyendo la concentración de gonadotropinas e induciendo alteración endometrial. En estos casos, sí es necesario añadir progestágenos para prevenir la hiperplasia de endometrio en mujeres no hysterectomizadas.<sup>1</sup>

### Tibolona

La tibolona reduce de forma significativa los síntomas vasomotores y la atrofia genital. Sus propiedades estrogenoandrogénicas provocan una mejora en la función sexual de las mujeres posmenopáusicas, y se ha observado un aumento del flujo sanguíneo vaginal en la respuesta a fantasías eróticas, sugiriendo así un doble mecanismo de acción en la respuesta sexual femenina. La literatura revela una reducción significativa de los síntomas urinarios tales como la nicturia y la urgencia miccional cuando se compara con el placebo.<sup>16</sup>

### Terapias vaginales no hormonales

En algunos casos, las terapias estrogénicas están contraindicadas o se consideran de riesgo a largo plazo. Además, algunas mujeres no quieren usar tratamientos hormonales. En estas situaciones, existen lubricantes y cremas hidratantes vaginales para combatir la sequedad vaginal y los síntomas de atrofia genital.<sup>22</sup>

La Sociedad Norteamericana de Menopausia recomienda el uso de lubricantes y cremas hidratantes vaginales de forma regular como tratamiento para las mujeres que refieren sintomatología leve. Estos productos mejoran el coito y mantienen las secreciones vaginales aliviando la sequedad vaginal, aunque no revierten los cambios anatómicos en la mucosa.<sup>25</sup>

Los geles vaginales policarbofílicos crean una capa húmeda sobre el tejido vaginal. Utilizados tres veces por semana también han demostrado su utilidad en el tratamiento de la atrofia vaginal en mujeres posmenopáusicas, disminuyendo la sequedad y restaurando el pH vaginal, incluso cuando se han comparado con los estrógenos. Sin embargo, no modifican la morfología vaginal. Fueron diseñados dos estudios para investigar la eficacia de los geles que contienen ácido hialurónico, liposomas, fitoestrógenos derivados del extracto de *Humulus lupulus* y vitamina E.

Los liposomas son pequeñas microesferas recubiertas de una capa lipídica que almacenan agua en su interior para luego liberarla lentamente. De este modo garantizan la hidratación vaginal durante un período de tiempo prolongado. Los liposomas son capaces de atravesar las membranas celulares, lo que les permite hidratar las capas más profundas del tejido vaginal.

El ácido hialurónico también aporta hidratación. Es capaz de acumular mil veces su peso en agua para liberarla posteriormente. Además, forma una película líquida con las siguientes propiedades: protección, lubricación y regeneración tisular. La película protege el epitelio vaginal permitiendo la reducción de la irritación cutánea, que causa prurito y escozor; dicha película mejora la lubricación, y la película líquida cubre y aísla las zonas del epitelio dañado, así como favorece la cicatrización.

Los componentes vegetales naturales del extracto de lúpulo refuerzan la acción del ácido hialurónico al estabilizar y proteger la mucosa vaginal. También favorecen la

regeneración del epitelio vaginal durante los síntomas de la menopausia.

La vitamina E es un antioxidante que protege las membranas celulares frente a los radicales libres nocivos derivados del tabaquismo, el estrés y el ejercicio físico intenso, entre otros.<sup>16</sup>

Otra opción es la administración de *Lactobacillus* en forma de cápsula de gel, que se introduce en la vagina, o bien en forma de pesario que contiene lactobacilos en forma sólida.<sup>16</sup>

Estos productos se consideran alternativas seguras y efectivas para el tratamiento de la atrofia genital en mujeres posmenopáusicas, sobre todo cuando la terapia hormonal está contraindicada.<sup>2</sup>

La vaselina no es una buena opción para las vaginitis atróficas y se desaconseja cuando se usan preservativos, pues es incompatible con el látex. Otra opción inadecuada es el uso de yogur cuando la sequedad vaginal es consecuencia de una falta de lubricación.<sup>26</sup>

### Fitoterapia

Para el tratamiento de la atrofia se han propuesto terapias alternativas, pero ninguna de ellas ha demostrado su eficacia en ensayos aleatorizados y controlados con placebo.<sup>26</sup> Ni una dieta rica en soja ni la administración de isoflavonas han demostrado diferencias en el estudio citológico en comparación con placebo.<sup>27</sup>

Entre los productos de fitoterapia u homeopatía destinados al tratamiento de la vaginitis atrófica se incluyen la brionia, el licopodio y la belladona. La infusión de ortiga (250 ml al día) rehidrata los tejidos vaginales, y las raíces de *Symphytum* mejoran la lubricación en el momento del coito. La raíz de *Angelica sinensis* parece mejorar el grosor de la pared vaginal y la lubricación. Finalmente, otros productos naturales usados para este fin son la tintura de palma, *Dioscorea villosa*, la camomila, la flor de caléndula y el té verde.

### Otros tratamientos

La vitamina D es un promotor de la diferenciación de los queratinocitos y modula su proliferación en la epidermis. Un estudio demostró que la vitamina D3 inducía la proliferación del epitelio vaginal en ratas ooforectomizadas.<sup>28</sup> La vitamina E parece aliviar la sequedad y la irritación vaginal, en dosis orales de 100 a 600 UI diarias o mediante su administración tópica. La vitamina A también ha sido utilizada en pacientes menopáusicas con atrofia vaginal.

La diferenciación del epitelio escamoso es un proceso complejo y cada paso se caracteriza por la expresión de genes específicos que incluyen diversas proteínas y queratinas. Las cornifinas son una familia de precursores de dichas proteínas, y diversos estudios preliminares indican que los niveles de expresión de cornifinas cambian en estadios avanzados de malignidad del epitelio cervical. Así, las cornifinas podrían ser un buen marcador del estadio de malignidad en el tracto genital femenino.<sup>29</sup>

Una nueva posibilidad en el tratamiento de la atrofia vaginal incluye la administración del análogo de la PTH, que regula la proliferación celular e induce la síntesis de ADN *in vivo*.<sup>30</sup>

La actividad sexual, incluida la masturbación, ayuda a mantener un epitelio vaginal sano, preservando la elasticidad vaginal e impidiendo la estenosis del introito. El beneficio aparente de las relaciones sexuales no parece estar relacionado con los niveles de estrógenos, pero sí con los de andrógenos y gonadotropinas, que mantendrían el epitelio vaginal en ausencia de los primeros. Sin embargo, el mecanismo de

acción de estos factores no está claramente establecido en algunos estudios observacionales.<sup>31</sup>

### Casos especiales

**Cáncer de mama.** Las mujeres tratadas con tamoxifeno suelen informar un aumento del flujo vaginal. El tamoxifeno tiene efecto estrogénico sobre el epitelio vaginal de las mujeres posmenopáusicas, y éstas no suelen presentar síntomas atróficos en esta zona. Sin embargo, tiene efecto antiestrogénico en mujeres premenopáusicas.

La dispareunia y la sequedad vaginal son efectos secundarios de los tratamientos con inhibidores de la aromataza.<sup>32</sup> En los últimos años ha aumentado el interés acerca de las consecuencias de la deficiencia estrogénica en mujeres con antecedentes de cáncer de mama. Encuestas publicadas en la literatura revelan que hasta un 62.5% de las mujeres sobrevivientes de cáncer de mama presentan síntomas vasomotores, considerados graves hasta en el 50% de los casos. Las usuarias de inhibidores de la aromataza se quejan debido a la presencia de disfunción sexual, sequedad vaginal y disminución de la libido.<sup>32</sup>

La terapia estrogénica, administrada de forma sistémica o local es el tratamiento de elección para la atrofia genital. Pero, desafortunadamente, la seguridad de los estrógenos sistémicos en las sobrevivientes de cáncer de mama ha sido seriamente cuestionada.<sup>33,34</sup>

Actualmente se ha demostrado que dosis bajas y ultrabajas de estrogenoterapia, como 10 µg de estradiol en comprimidos o cremas vaginales, son suficientes para controlar los síntomas de atrofia genital, con una absorción sistémica mínima. Los niveles plasmáticos de estrógenos con estas dosis son similares a los niveles fisiológicos de las mujeres posmenopáusicas. A pesar de esto, no existe actualmente evidencia sobre la absorción y eficacia de la estrogenoterapia en dosis ultrabajas en las mujeres con antecedentes de cáncer de mama. Un estudio italiano<sup>32</sup> comparó los valores plasmáticos de estrógenos en un grupo de mujeres con antecedentes de cáncer de mama, que se trataron durante tres semanas con 0-25 mg de estriol en crema, 12.5 µg de hemihidrato de estradiol micronizado, o con 2.5 g de geles policarbofílicos, aplicados dos veces por semana. No se encontraron diferencias significativas en cuanto a los niveles plasmáticos de estrógenos ni en el grosor endometrial. Sin embargo, el pH vaginal fue más ácido en las mujeres tratadas con estrógenos vaginales, también presentaron mejoría de los síntomas genitales, incluso tras suspender el tratamiento tópico.

Un estudio realizado en mujeres con cáncer de mama que recibieron tratamiento con comprimidos de 25 µg de estradiol, demostró que la supresión estrogénica sistémica conseguida con los inhibidores de la aromataza era revertida con el tratamiento estrogénico, tanto por vía sistémica como por vía tópica.<sup>23</sup>

En conclusión, aunque la dosis ultrabaja de estrógenos vaginales parece efectiva para el tratamiento de la atrofia genital en mujeres con antecedentes de cáncer de mama, su seguridad sigue siendo controvertida en la actualidad. Estudios con largas series de pacientes, así como métodos de detección de estrógenos plasmáticos ultrasensibles son necesarios para resolver la controversia. Asimismo, las terapias estrogénicas están contraindicadas en las mujeres en tratamiento con inhibidores de la aromataza, y la seguridad de las nuevas terapias debe ser probada. Las alternativas no hormonales alivian los síntomas de forma transitoria en estas pacientes.

**Sintomatología urinaria.** Hasta un 70% de las mujeres con incontinencia urinaria inician dicha sintomatología al inicio de la menopausia. Además del déficit estrogénico, existen otros factores de riesgo tales como la colonización vaginal por *Escherichia coli*, neuropatía periférica diabética, antecedentes de histerectomía, historia de infecciones urinarias de repetición, obesidad, estreñimiento crónico u otras enfermedades crónicas.<sup>35</sup>

El tracto urinario inferior es sensible a los estrógenos y tiene un origen embriológico común con el tracto genital femenino: el seno urogenital. El efecto de la terapia hormonal sobre el tracto urinario es controvertido, pues el progestágeno podría tener efectos adversos; sin embargo, las preparaciones vaginales de estrógenos alivian la sintomatología atrófica evitando los efectos adversos.<sup>36</sup>

En una reciente revisión Cochrane<sup>37</sup> sobre el efecto de la terapia hormonal combinada sobre la incontinencia urinaria, se incluyeron 33 estudios con un total de 19 313 mujeres incontinentes. Se concluyó que la administración sistémica de estrógenos empeoraba la incontinencia. Otro estudio aleatorizado en el que participaron 27 347 mujeres también concluyó que la incontinencia en mujeres que recibían tratamiento con estrógenos sistémicos sin oposición con progestágenos había empeorado.<sup>38</sup>

La revisión Cochrane acerca del efecto de los estrógenos vaginales sobre los síntomas urinarios mostró también una mejoría de la mucosa vaginal, la dispareunia y la sequedad genital y un descenso de las infecciones urinarias.<sup>39</sup> **Incontinencia de esfuerzo.** El pesario con 1 mg y 0.5 mg de estriol vaginal, y los 2 g de crema vaginal, mejoran objetivamente la incontinencia urinaria de esfuerzo, así como incrementan la presión uretral de cierre, media y máxima, y la transmisión de la presión abdominal hacia la uretra proximal. Valorando el Doppler color, la estrogenoterapia oral y vaginal disminuye el índice de pulsatilidad de los vasos periuretrales y del cuello vesical.<sup>35</sup>

**Hiperactividad del detrusor.** Los síntomas de hiperactividad del detrusor incluyen urgencia miccional, con incontinencia urinaria o sin ella, con frecuencia miccional y nicturia. La prevalencia de la vejiga hiperactiva aumenta con la edad, y los estrógenos tienen un efecto positivo sobre la mucosa uretral, el músculo liso y el tono adrenérgico. Los estrógenos exógenos modifican la calidad y cantidad de la capa de mucopolisacáridos de revestimiento de la vejiga y la uretra, incrementando el tono y la contractibilidad del músculo liso visceral. Además, tienen una función de neuromodulación, al aumentar la densidad de los nervios del sistema simpático. Estudios en modelos con animales sugieren que estos efectos neuromoduladores reducen la amplitud y la frecuencia de las contracciones espontáneas del músculo detrusor.<sup>40</sup>

Las recomendaciones del *National Institute of Clinical Excellence* (NICE) incluyen el uso de estrógenos vaginales para el tratamiento de la vejiga hiperactiva. Existen estudios con 0.625 mg de estrógenos conjugados equinos en forma de crema vaginal, así como de 25 µg de comprimidos vaginales de 17β-estradiol, que sugieren mejoría en la urgencia miccional, disminución de contracciones vesicales no inhibidas, o aumento de la capacidad vesical al primer deseo miccional.<sup>35</sup> **Infecciones urinarias recurrentes.** Se estima que entre un 5% y un 15% de mujeres mayores de 60 años sufren infecciones urinarias a repetición. Además de la falta de estrógenos, existen otros factores de riesgo, tales como el cistocele, cambios en la flora vaginal, incontinencia urinaria o el residuo

posmiccional. Se postula que el pH uretral mimetiza el pH vaginal, y disminuye con la estrogenoterapia. Los estrógenos facilitan la colonización de la vagina por lactobacilos, que producen ácido láctico y mantienen el pH ácido para inhibir el crecimiento de uropatógenos. Al igual que la atrofia vaginal, la atrofia uretral provoca urgencia, frecuencia y disuria a pesar de la ausencia de microorganismos.

Tanto el anillo como la crema de estríol reducen significativamente la incidencia de infecciones urinarias en las mujeres posmenopáusicas, aunque el efecto desaparece al abandonar el tratamiento. El tratamiento con 25 µg de comprimidos vaginales de 17β-estradiol en el preoperatorio de la cirugía del prolapso genital reduce la prevalencia de cistitis y bacteriuria.<sup>35</sup>

## Conclusiones

La terapia con estrógenos vaginales es el tratamiento de primera elección para la atrofia genital. La administración de bajas dosis de estrógenos en forma de anillos, comprimidos o cremas es igualmente efectiva para la sintomatología vulvovaginal. Los anillos y los comprimidos vaginales tienen máxima aceptación entre las mujeres debido a su comodidad. Los síntomas urológicos no sólo son debidos a la privación estrogénica, y aunque mejoran con los estrógenos tópicos, pueden ser menos resolutivos. Los niveles plasmáticos resultantes de la terapia local dependen de la dosis administrada, y las bajas dosis no se asocian con efectos adversos sistémicos como el engrosamiento endometrial, por lo que no se recomienda el tratamiento concomitante con progestágenos. Actualmente, no existe evidencia de la seguridad para tratar la atrofia genital de las mujeres con antecedentes de cáncer de mama con tratamientos hormonales, aunque los tratamientos tópicos con dosis

**Tabla 6.** Recomendaciones de la *Canadian Obstetrics and Gynecology Society*.

Indicaciones del <i>Joint Committee-Clinical Practice Gynaecology and Urogynaecology of the Canadian Obstetrics and Gynecology Society</i>
1. Deben valorarse de forma rutinaria los síntomas y signos de atrofia urogenital en mujeres posmenopáusicas, ya que es una problemática común que tiene efectos negativos en calidad de vida (III-C).
2. La actividad sexual regular puede recomendarse para mantener la salud vaginal (II-2B).
3. La ingesta de jugo de arándanos o limón puede disminuir el riesgo de infecciones del tracto urinario en aquellas mujeres con infecciones recurrentes (I-A).
4. Los hidratantes vaginales aplicados de forma regular tienen idéntica eficacia que el reemplazo hormonal en el tratamiento de síntomas urogenitales, como la quemazón vaginal, la irritación y la dispareunia, y pueden ser sugeridos a las mujeres que no deseen terapia hormonal (I-A).
5. En el tratamiento de la atrofia genital cualquiera de las siguientes terapias sustitutivas de estrógenos es eficaz: cremas de estrógenos equinos conjugados, anillos intravaginales liberadores de estradiol (I-A) o comprimidos con bajas dosis de estrógenos (I-A).
6. A pesar del riesgo de una mínima absorción sistémica de estrógenos en las preparaciones tópicas, no existen datos suficientes para recomendar la vigilancia endometrial en pacientes asintomáticas que utilizan estrógenos locales (III-C).
7. Se puede sugerir el tratamiento con estrógenos vaginales a las mujeres posmenopáusicas que experimentan infecciones urinarias de repetición y que no tienen contraindicación para la terapia local hormonal (I-A).

Tomado de Johnson et al.<sup>19</sup>

ultrabajas de estrógenos parecen prometedoras.

Se debe garantizar una normativa que regule los criterios de tratamiento farmacológico y no farmacológico de la atrofia genital, así como qué medidas son clínicamente relevantes. El tratamiento debe ser individualizado, y los clínicos deben estar familiarizados con los trastornos de las mujeres posmenopáusicas y los tratamientos ofrecidos (Tabla 6).

El autor no manifiesta conflictos de interés.

Recepción: 4/11/2011 - Aprobación: 1/6/2012

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2012  
www.sicisalud.com

## Bibliografía

- Mehta A, Bachmann G. Vulvovaginal complaints. *Clin Obst Gynecol* 51:549, 2008.
- Castelo-Branco C, Rostro F. Treatment of atrophic vaginitis. *Therapy* 4:349-353, 2007.
- Al-Baghdadi O, Ewies A. Topical estrogen therapy in the management of postmenopausal vaginal atrophy: an up-to-date overview. *Climacteric* 12:91-105, 2009.
- Castelo-Branco C, Cancelo MJ, Villero J et al. Management of post-menopausal vaginal atrophy and atrophic vaginitis. *Maturitas* 52 S1:546, 2005.
- Castelo-Branco C, Cancelo MJ. Compounds for the treatment of atrophic vaginitis. *Expert Opin Ther Patents* 18:1385, 2008.
- Cotreau MM, Chennathukuzhi VM, Harris HA et al. A study 17-beta-estradiol regulated genes in the vaginal of postmenopausal women with vaginal atrophy. *Maturitas* 58:366, 2007.
- Chen GD, Oliver RH, Leung BS et al. Estrogen receptor alpha and beta expression in the vaginal walls and uterosacral ligaments of premenopausal and postmenopausal women. *Fertil Steril* 71:1099, 1999.
- Cavallini A, Dinero E, Giocolano A, et al. Estrogen receptor (ER) and ER-related receptor expression in normal and atrophic human vagina. *Maturitas* 20:219, 2008.
- Gorodski GI. Aging and estrogen effects on trans-cervical-transvaginal epithelial permeability. *J Clin Endocrinol Metab* 90:345, 2005.
- Lepargneur JP, Rousseau V. Protective role of the Doderlein flora. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 5:485, 2002.
- Wilson JD, Lee RA, Balen AH et al. Bacterial vaginal flora in relation to changing oestrogens levels. *Int J STD AIDS* 18:308, 2007.
- Willhite LA, O'Connell MB. Urogenital atrophy prevention and treatment. *Pharmacotherapy* 21:464, 2001.
- Lethaby A, Suckling J, Barlow D et al. Hormone replacement therapy in postmenopausal women: Endometrial hyperplasia and irregular bleeding. *Cochrane database Syst Rev* 3:CD000402, 2004.
- Suckling J, Lethaby A, Kennedy R. Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 8:CD001500, 2006.
- Cardozo L, Bachmann G, McClish D et al. Meta-analysis of estrogen therapy in the management of urogenital atrophy in postmenopausal women: second report of the Hormones and Urogenital Therapy Committee. *Obstet Gynecol* 92:722, 1998.
- Castelo-Branco C, Cancelo MJ. Compounds for the treatment of atrophic vaginitis. *Expert Opin Ther Patents* 8(12):1385-1394, 2008.
- Simon JA, Bouchard C, Waldbaum A et al (2007) Low dose of postmenopausal estradiol gel for treatment symptomatic of postmenopausal women a randomized control trial. *Obstet Gynecol* 109:588, 2007.
- Kunihiko M, Kenichi H, Masahiro Y. U.S. Classification 424449000;514170000; 2004.
- Johnson SR, Ettinger B, Macer JL et al. Uterine and vaginal effects of unopposed ultra-low dose of transdermal estradiol. *Obstet Gynecol* 105(4):779-787, 2005.
- Ballagh SA. Vaginal rings for menopausal symptom relief. *Drugs Aging* 21(12):757-766, 2004.
- Bygdeman M, Swahn ML. Replens versus dienestrol cream in symptomatic treatment of vaginal atrophy in post-menopausal women. *Maturitas* 23:259, 1996.
- Archer DF. Efficacy and tolerability of local estrogen therapy for urogenital atrophy. *Menopause* 17(1):194-203, 2010.
- Kendall A, Dowsett M, Folkler E et al. Vaginal estradiol appears to be contraindicated in post menopausal women on adjuvant aromatase inhibitors. *Ann Oncol* 17:584, 2006.
- Swanson SG, Drosman S, Helmond FA et al. Tibolone for the treatment of moderate to severe vasomotor symptoms and genital atrophy in post-menopausal women: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Menopause* 13:917, 2006.
- The role of local vaginal estrogen for treatment of vaginal atrophy in postmenopausal women: position statement of The North American Menopausal Society. *Menopause* 14:357, 2007.
- Castelo-Branco C. Atrofia genitourinaria. *Siete Días Médicos* N° 729, 2007.
- D'Anna R, Cannata ML, Atteritano M et al. Effects of phytoestrogen genistein on hot flushes, endometrium, and vaginal epithelium in post-menopausal women: a 1-year randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Menopause* 14:648, 2007.
- Abban G, Yildirim NB, Jetten AM. Regulation of the vitamin D receptor and cornifin beta expression in vaginal epithelium of the rats through vitamin D3. *Eur J Histochem* 52:107, 2008.
- Jetten AM, De Luca LM, Nelson K et al. Regulation of cornifin-alpha-expression in the vaginal and uterine epithelium by estrogen and retinoid acid. *Mol Cell Endocrinol* 123(1):7-15, 1996.

Amplíe el contenido  
del ejemplar impreso.

Acceda  
a la *edición virtual* de

Trabajos Distinguidos  
de Obstetricia y Ginecología



Ingrese a

[www.siicsalud.com/main/trabajosdistinguidos.php](http://www.siicsalud.com/main/trabajosdistinguidos.php)

Consulte los números anteriores en

[www.trabajosdistinguidos.com](http://www.trabajosdistinguidos.com)

Actualícese en castellano,  
con artículos originales  
e informes seleccionados por expertos  
provistos por las mejores fuentes internacionales.



Sociedad Iberoamericana  
de Información Científica

# Informes seleccionados

Amplias reseñas y trabajos de extensión convencional seleccionados de la literatura médica universal, resumidos en una o dos páginas. Los textos se redactan en español en base a las pautas de estilo editorial de los resúmenes SIIIC que sintetizamos en los siguientes principios: calidad literaria, brevedad, objetividad y fidelidad a las opiniones de los autores.

## Reseñas seleccionadas

### 1 - Modulación Endocrina del Cerebro en los Adolescentes: Una Revisión

Vigil P, Orellana R, Klaus H y colaboradores

Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile

[*Endocrine Modulation of the Adolescent Brain: A Review*]

**Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology** 24(6): 330-337, Abr 2011

*La conducta de los adolescentes se atribuye a un estado neurológico específico. El incremento de las hormonas sexuales se correlaciona con el remodelado de circuitos cerebrales. Las hormonas esteroideas modifican la mielinización, la apoptosis y el remodelado dendrítico.*

#### Introducción

Se han descrito diferentes modificaciones fisiológicas que determinan, durante la adolescencia, el fenotipo sexual (masculino o femenino) y la fertilidad. Se observa que algunas capacidades intelectuales aún se encuentran en desarrollo en esta etapa, por lo cual estas funciones cognitivas pueden resultar superiores o inferiores a las informadas durante la edad adulta. En esta revisión, se exponen los efectos de las hormonas sexuales en términos del desarrollo cerebral, ya que las modificaciones de estas sustancias en los adolescentes permiten una oportunidad especial para comprender los cambios encefálicos que se vinculan con la conducta.

#### Cambios endocrinos

El crecimiento y el desarrollo en la adolescencia son modulados por diversas modificaciones endocrinas que se inician hacia la pubertad, la cual se define como el período en el cual un individuo adquiere la madurez sexual. En las mujeres, esta fase se inicia hacia los 8 a 10 años y culmina con la menarca, a los 12 a 13 años. En los varones, la pubertad suele comenzar un año después que en las mujeres y concluye con la espermatogénesis. De todos modos, no se conocen con certeza los mecanismos endocrinos que regulan el comienzo de la pubertad. Se admite que una de las principales vías de señalización corresponde al incremento de los niveles de leptina, una hormona asociada con la regulación de la homeostasis de los lípidos y de la adiposidad. Se acota que la elevación de la leptina se correlaciona con un incremento del tejido adiposo durante la pubertad. Uno de los eventos vinculados con esta etapa es la activación del eje hipotálamo-hipofisario-gonadal. En el hipotálamo se inician los pulsos de liberación de hormona liberadora de gonadotropinas, la cual estimula la secreción en la adenohipófisis de hormona foliculoestimulante y hormona luteinizante. Estos productos actúan sobre las gónadas para regular la biosíntesis y secreción de estrógenos, progesterona y testosterona. El incremento de los niveles de estas hormonas desencadena la expresión de los caracteres sexuales secundarios.

Por otra parte, se reconoce la adolescencia como el período de transición de la niñez a la edad adulta, que incluye los

cambios psicológicos, sociales y fisiológicos propios de cada individuo, entre los que se menciona la capacidad para una conducta sexual madura. Asimismo, resulta característica de la adolescencia la modulación de los circuitos límbico-corticales que da lugar a los patrones adultos de cognición y al establecimiento de las conductas sociales.

#### Conducta adolescente

Durante la adolescencia se observan distintos patrones de conducta que tienden a desaparecer en la vida adulta. La rápida sucesión de cambios físicos y psicológicos suele provocar confusión en los adolescentes, lo que da lugar a conductas erráticas. Estos jóvenes pueden tomar decisiones irracionales y adoptar conductas de riesgo que incluyen el consumo de sustancias adictivas, la participación en deportes extremos y la promiscuidad sexual, con riesgo de infecciones de transmisión sexual y de embarazos no planificados.

Asimismo, se señala que los adolescentes se caracterizan por egocentrismo, definido como la incapacidad para diferenciar los límites en la interacción entre el sujeto y los objetos. El egocentrismo de la adolescencia se asocia con la percepción por parte del individuo de su condición especial y única, aunque otros adolescentes enfocan el egocentrismo en la apariencia y la conducta. Por otra parte, además de vincularse con la falta de sentido común en la toma de decisiones y el razonamiento, el egocentrismo de los adolescentes se asocia con excitabilidad, en el marco del proceso de maduración de la función cognitiva.

Se reconoce que las conductas se originan en forma exógena (generada por estímulos externos, como las percepciones sensoriales o las respuestas emocionales) o endógena (desencadenadas a partir del control cognitivo que involucra conductas planificadas y dirigidas a un objetivo). Las conductas endógenas requieren la participación de una mayor cantidad de regiones cerebrales; estas conductas son adquiridas durante etapas tempranas de la vida del individuo para continuar durante la adolescencia y, probablemente, durante el resto de la vida.

Se señala además que cada etapa del desarrollo se relaciona con cierta velocidad en el procesamiento de la información sensorial. Tanto las conductas exógenas como las endógenas requieren una velocidad específica de procesamiento para asegurar la generación de respuestas correctas; la velocidad óptima se adquiere en la adolescencia y permite lograr un equilibrio entre ambas modalidades conductuales. Por consiguiente, ciertas tareas lógicas o cognitivas pueden resultar difíciles en esta etapa de ajustes. Se destaca que el control de los impulsos representa otra característica de la conducta de la adolescencia, que puede interferir con la posibilidad de alcanzar ciertos objetivos, como el desempeño escolar. En esta etapa de la vida se reconocen conductas irracionales y dificultades para la inhibición selectiva de los impulsos. Esta incapacidad se asocia con una tendencia a llevar a cabo conductas vinculadas con la gratificación inmediata, aun a costa de ciertos riesgos, dado que estas conductas resultan más atractivas que aquellas que se relacionan con la gratificación a largo plazo. De este modo, se postula que

la adolescencia se caracteriza por un desarrollo incompleto de las funciones encefálicas que determinan las conductas endógenas voluntarias, con influencia exacerbada de los incentivos inmediatos o a corto plazo.

### El cerebro adolescente

El neurodesarrollo en la adolescencia se vincula con la adquisición de controles cognitivos y capacidad de modulación afectiva. Las áreas encefálicas que se activan durante la elaboración de respuestas difieren en los adolescentes y los adultos. Esta presunta utilización subóptima de las funciones cerebrales se incrementa con la privación del sueño que caracteriza este período. En la adolescencia, se verifica inmadurez del circuito motivacional, en el que cual se producen interacciones entre el sistema límbico y la corteza cerebral. Este circuito incluye neuronas con un patrón de activación definido que forman parte de las vías de conexión entre las áreas de las cortezas prefrontal y ventral del cuerpo estriado, por un lado, y el tálamo y la corteza cerebral, por el otro. En esta etapa, se reconoce una conectividad limitada para estas vías, con selección inadecuada de las conductas motivacionales. Se presume que, durante la adolescencia, la activación límbica supera los sistemas corticales, lo que se asocia con un predominio del componente emocional de la conducta; hacia la finalización de la adolescencia, la actividad neural es similar en ambas áreas, con inhibición de las respuestas inapropiadas y facilitación de las conductas planificadas.

Se señala que la conducta de los adolescentes es el resultado de una serie de conexiones neurales que aún deben definirse, que resulta diferente de la descrita en los adultos. Por otra parte, se reconocen diferencias entre ambos grupos etarios en términos de la neurotransmisión gabaérgica. El ácido gamma aminobutírico (GABA) se considera el principal neurotransmisor inhibitorio del sistema nervioso central, mediante la hiperpolarización neuronal secundaria al ingreso de cloro en estas células. En los adolescentes se ha informado la sustitución de la subunidad alfa-1 de los receptores gabaérgicos por una estructura homóloga (alfa-4), la cual se vincula con un menor ingreso de cloro y, por consiguiente, una alteración en la inhibición del sistema nervioso central. Esta función del sistema gabaérgico de los adolescentes podría ser una causa de los fenómenos excitatorios atribuidos a la acción de los neuroesteroides en esta etapa de la vida, los cuales, en cambio, se vinculan con efectos inhibitorios en los adultos. Si bien la conducta de los adolescentes parece explicarse en forma parcial por los procesos de conectividad neural, se admite la participación de las diferencias en la señalización a nivel molecular, las cuales determinan las respuestas postsinápticas de regulación del sistema nervioso central.

### Efectos cerebrales de las hormonas sexuales

Los estrógenos, la progesterona y la testosterona se asocian con efectos sobre el sistema nervioso central. Se describen acciones de activación por parte de estas hormonas, con modificaciones de la actividad neural que favorecen determinadas conductas en contextos específicos. Estos efectos activadores no son permanentes y sólo se reconocen en presencia de las hormonas. Como contrapartida, se definen acciones organizadoras de estos productos, con efectos permanentes sobre la estructura del sistema nervioso y facilitación de la generación de respuestas activas ante la exposición a estas hormonas en la vida adulta.

Se admite que el cerebro es un órgano con dimorfismo sexual. En los varones, los niveles de andrógenos durante la vida prenatal modifican la organización de los núcleos del hipotálamo y el sistema límbico, con repercusiones sobre la conducta en etapas posteriores. Se ha informado que la

exposición a la testosterona fetal se correlaciona con un menor desarrollo del hemisferio cerebral izquierdo. Esta asimetría permitiría explicar la aparición más acelerada del lenguaje en las mujeres, el mejor desempeño masculino de las tareas visuoespaciales y la mayor proporción de lateralidad izquierda entre los varones.

No obstante, el dimorfismo sexual no sólo se determina en el período perinatal, ya que algunas diferencias se originan o se completan durante la adolescencia. El cerebro femenino presenta un volumen proporcionalmente mayor de las áreas de Broca y Wernicke, el cuerpo calloso, el hipocampo y el núcleo periventricular. En los varones, se describe un volumen mayor del lóbulo parietal inferior, la corteza visual, la amígdala y el área preóptica. Tanto el dimorfismo sexual cerebral como las diferencias endocrinas podrían explicar la distinta prevalencia de los trastornos del estado de ánimo en relación con el sexo.

El cerebro es una estructura dinámica, con gran plasticidad neural durante la vida embrionaria y la pubertad. En cambio, los cambios organizativos que tienen lugar en la adolescencia se fundamentan en la mielinización, la corrección neural, la apoptosis y el remodelado dendrítico. La mielinización del sistema nervioso central es mediada por la acción de los oligodendrocitos y puede ser modificada por la intervención de las hormonas sexuales. Tanto el estradiol como la progesterona facilitan este proceso en las mujeres, mientras que la testosterona resulta relevante para la mielinización en los varones.

En otro orden, la corrección o poda neural consiste en un proceso de reducción de la densidad sináptica durante la que se preservan y fortalecen las conexiones más empleadas y se remueven aquellas con menor nivel de actividad. Por medio de este proceso se obtiene una configuración sináptica más eficaz.

En relación con la apoptosis, se la considera un mecanismo involucrado en la plasticidad neural que predomina durante la vida embrionaria. Por otra parte, el remodelado dendrítico se modifica por intervención de las hormonas sexuales, entre otros factores.

De acuerdo con estudios recientes, durante la pubertad se describen modificaciones tanto de la activación como de la estructura del sistema nervioso central. En función de los datos de modelos experimentales, se postula que la adolescencia constituye un período de oportunidades en el que se producen modificaciones estructurales necesarias para lograr ciertos efectos sobre la activación. Algunas de estas acciones mediadas por las hormonas sexuales sólo pueden llevarse a cabo durante este lapso, por lo que la pubertad puede considerarse una etapa relevante en la cual las modificaciones en el encéfalo determinarán la conducta del individuo adulto. Las acciones de las hormonas sexuales se deben a su interacción con receptores neurales y a la coordinación y ejecución de respuestas celulares. Además de los efectos genómicos clásicos de estas hormonas, se identifican acciones no genómicas, desencadenadas por su interacción con receptores de membrana. Se requiere mayor cantidad de estudios para definir si los efectos de estas hormonas sobre el sistema nervioso central se atribuyen a unas u otras acciones.

Dado que las hormonas sexuales modifican tanto la estructura de las conexiones cerebrales como el número de receptores para los neurotransmisores presentes en las neuronas, estos cambios podrían asociarse con efectos sobre la capacidad del sistema nervioso para responder ante variables exógenas o endógenas. Este proceso podría vincularse con alteraciones del estado de ánimo. Los niveles de andrógenos se han correlacionado con afecciones como el síndrome premenstrual, la depresión en mujeres y las alteraciones psicológicas de las pacientes con síndrome de

ovarios poliquísticos. Si bien las hormonas esteroideas brindan cierto nivel de control del estado de ánimo, también parecen predisponer a la aparición de algunas anomalías psicoafectivas. Estas alteraciones podrían relacionarse tanto con los efectos estructurales producidos en la vida embrionaria y la adolescencia como con los efectos de activación provocados por la secreción de hormonas esteroideas durante la pubertad.

### Conclusiones

La conducta de los adolescentes, caracterizada por decisiones irracionales y ausencia de control emocional, se atribuye a un estado neurológico específico. El incremento de las hormonas sexuales y la existencia de una ventana específica en la que se observan ciertos procesos estructurales cerebrales se correlacionan con el remodelado de circuitos cerebrales. Las hormonas esteroideas modifican la mielinización, la apoptosis y el remodelado dendrítico. Los expertos concluyen que las repercusiones de factores exógenos y endógenos provocan modificaciones en la organización del sistema nervioso central en la adolescencia con efectos permanentes en la edad adulta.



Información adicional en  
www.siicsalud.com/data/resic.php/129828

## 2 - Significado Pronóstico del Subtipo Histológico Adenocarcinoma en las Mujeres con Cáncer de Cuello de Útero

Galic V, Herzoq T, Wright J y colaboradores

Columbia University College of Physicians and Surgeons, Nueva York, EE.UU.

[Prognostic Significance of Adenocarcinoma Histology in women with Cervical Cancer]

Gynecologic Oncology 125(2):287-291, May 2012

*En las pacientes con carcinomas de cuello de útero en estadios temprano y avanzado, el subtipo histológico influye considerablemente en la supervivencia global y en la supervivencia asociada con la enfermedad. Los adenocarcinomas se vinculan con evolución más desfavorable, respecto de los carcinomas de células escamosas.*

Los adenocarcinomas representan entre el 20% y el 25% de los carcinomas de cuello de útero. La incidencia de los carcinomas de células escamosas se ha reducido progresivamente en tanto que la de los adenocarcinomas aumentó en forma considerable en los últimos años. Aunque este último fenómeno sin duda obedece a múltiples factores, las dificultades para la detección de dichos tumores mediante citología y la variabilidad en el diagnóstico de las lesiones precursoras *in situ* seguramente han contribuido en forma decisiva.

Los estudios que analizaron la influencia de la histología tumoral en la evolución de las pacientes con adenocarcinoma cervical mostraron resultados heterogéneos; algunos trabajos, no así otras investigaciones, sugirieron que los adenocarcinomas se asocian con un pronóstico más desfavorable respecto de los carcinomas de células escamosas. En cambio, un estudio realizado por el *Gynecologic Oncology Group* (GOG) no reveló diferencias sustanciales entre ambos tipos de tumores, en términos de la evolución. No obstante, la mayoría de los grupos evaluó muestras de tamaño reducido. Además, casi todos los estudios prestaron especial atención a los tumores en estadio temprano. En el contexto de la

situación actual, el conocimiento de los efectos de la histología sobre la evolución es de máxima trascendencia. En el presente estudio, los autores analizaron este aspecto en un grupo de pacientes con carcinoma cervical invasivo.

### Pacientes y métodos

Se trabajó con la información proporcionada por la base de datos del *National Cancer Institute's Surveillance, Epidemiology, and End Results* (SEER), un registro que abarca alrededor del 26% de la población de los Estados Unidos, en 17 regiones geográficas distintas. Para el presente ensayo se incluyeron las mujeres con diagnóstico de carcinoma cervical invasivo en estadios IB1 a IVB, entre 1998 y 2005. Según los subtipos histológicos se consideraron tres grupos: el de los carcinomas de células escamosas, el de los adenocarcinomas y el de los carcinomas adenoesquamosos (mixtos).

Se tuvo en cuenta la edad al momento del diagnóstico (< 40 años; 40 a 65 años y > 65 años), la raza y el estado civil. Para el año del diagnóstico se consideraron tres intervalos: 1988 a 1993, 1994 a 1999 y 2000 a 2005. Otros factores evaluados incluyeron las regiones geográficas (este y oeste de los Estados Unidos), el grado de los tumores (1, 2 o 3) y el tratamiento primario. El estadio se estableció según los códigos del SEER y los criterios del *American Joint Cancer Committee*. La supervivencia global (SG) y la específica de tumor (ST) se analizaron con modelos de Cox de variables múltiples; los tumores en estadio temprano (IB1-IIA) y avanzado (IIB-IVA) se evaluaron en forma separada.

### Resultados

Se identificaron 24 562 pacientes: 18 979 (77.3%) tenían carcinomas de células escamosas; 4 103 (16.7%) presentaban adenocarcinomas y 1 480 enfermas (6%) tenían tumores mixtos.

Las mujeres con adenocarcinomas eran más jóvenes al momento del diagnóstico, por lo general eran de raza blanca y con mayor frecuencia estaban casadas ( $p < 0.0001$  para todas las variables, en comparación con las pacientes con tumores de células escamosas). Las lesiones en estadio temprano fueron significativamente más frecuentes entre las pacientes con adenocarcinomas ( $p < 0.001$ ). Cuando se realizó el diagnóstico, el 26.7% ( $n = 1 094$ ) de las mujeres con adenocarcinomas tenía tumores en estadio IB1, en comparación con el 16.9% ( $n = 3 214$ ) de las pacientes con carcinomas de células escamosas; en el mismo orden, el 5.8% ( $n = 238$ ) y 13.5% ( $n = 2 568$ ) tenían lesiones en estadio IIB. El 69.5% de las pacientes con adenocarcinomas y el 49.8% de las enfermas con carcinomas de células escamosas ( $p < 0.0001$ ) fueron sometidas a cirugía, como primera modalidad terapéutica.

Respecto de las pacientes con carcinomas de células escamosas, el riesgo (*hazard ratio* [HR]) de mortalidad por cáncer en las mujeres con adenocarcinomas y con tumores mixtos fue de 1.39 (intervalo de confianza [IC] del 95%: 1.23 a 1.56) y de 1.55 (IC 95%: 1.32 a 1.82). Para la SG se constató el mismo patrón. La raza negra, los tumores de grado alto, la radioterapia y el estadio más avanzado fueron otros factores asociados con pronóstico adverso en las mujeres con tumores temprano. El análisis de Kaplan-Meier reveló que la ST en las pacientes con adenocarcinomas en estadio IB1 y con carcinomas mixtos fue inferior a la de las enfermas con carcinomas de células escamosas, en igual estadio ( $p = 0.001$ ).

En las pacientes con lesiones en estadio avanzado (IIB-IVA), la histología ejerció la misma influencia sobre la evolución; en los modelos de variables múltiples, los HR de mortalidad por cáncer en las mujeres con adenocarcinomas y tumores mixtos fueron de 1.21 (IC 95%: 1.10 a 1.32) y 1.03 (IC 95%: 0.91 a 1.18), respectivamente. La SG también fue más baja en las pacientes con adenocarcinomas (OR = 1.22; IC 95%: 1.13

a 1.33). El mayor grado tumoral y el estadio más avanzado fueron otros factores vinculados con la ST en las mujeres con tumores IIB-IVA. En las pacientes con tumores en estadio IIIB, la ST asociada con los adenocarcinomas fue inferior a la de las pacientes con carcinomas de células escamosas ( $p = 0.014$ ).

En las mujeres con tumores en estadio IB1, la supervivencia a los cinco años fue de 88.2%, 84.8% y 81.7% en el caso de carcinomas de células escamosas, adenocarcinomas y tumores mixtos, respectivamente; para las lesiones en estadio IIIB, los porcentajes fueron de 31.3%, 20.3% y 24.6%, en el mismo orden.

## Discusión

La histología de los carcinomas de cuello de útero tiene una influencia decisiva en el pronóstico de las enfermas; a diferencia de investigaciones previas, en el presente estudio, la asociación se evaluó en relación con el estadio. De esta forma se comprobó que tanto en la enfermedad temprana como avanzada, las mujeres con adenocarcinomas tienen un pronóstico más desfavorable. Estas observaciones, en combinación con los resultados de investigaciones anteriores, sugieren que las enfermas con adenocarcinomas son las que más beneficios podrían obtener con la radioterapia posquirúrgica.

En el presente estudio, las pacientes con adenocarcinomas en estadio IB-IIA presentaron un pronóstico más desfavorable respecto de las enfermas con tumores escamosos; las primeras tuvieron casi 40% más riesgo de fallecer como consecuencia de la enfermedad. Por lo tanto, tal como lo ha sugerido el *Gynecologic Oncology Group*, la histología tumoral es un factor importante para tener en cuenta al momento de decidir la terapia posquirúrgica.

Al menos dos trabajos previos sugirieron que el abordaje terapéutico con intención curativa para la mayoría de las pacientes con cáncer cervical en estadio IIB-IVA es la quimioterapia más radioterapia (QxRx). En el presente estudio, la histología influyó significativamente en la evolución, incluso en las mujeres con tumores en estadio avanzado. La supervivencia a los cinco años, en las pacientes con tumores escamosos y adenocarcinomas en estadio IIIB fue del 31% y del 20%, respectivamente. Si bien el SEER no aporta información acerca de la quimioterapia, los autores realizaron análisis de sensibilidad en pacientes tratadas entre 1988 y 1999 y entre 2000 y 2005 (antes de la introducción de la QxRx y después de ésta, respectivamente). En los dos subgrupos, las mujeres con adenocarcinomas tuvieron índices sustancialmente más bajos de supervivencia, incluso después de considerar las características demográficas y terapéuticas. Los hallazgos en conjunto sugieren que los adenocarcinomas tienen *per se* un comportamiento más agresivo que los carcinomas escamosos.

En el caso de los tumores mixtos, los autores comprobaron que si bien la supervivencia de las enfermas con lesiones en estadio temprano fue más baja respecto de la de las pacientes con carcinomas de células escamosas, la evolución fue similar en las mujeres con cualquiera de los dos subtipos histológicos y enfermedad en estadio avanzado.

Cada vez surgen más indicios que sugieren la participación de mecanismos moleculares particulares en las distintas lesiones; más aun, según los resultados de estudios previos, la impronta genética podría ser útil para la diferenciación. El perfil de expresión genética podría influir más que el origen tisular en el comportamiento de estos tumores. Por ejemplo, se ha visto que la hipermetilación de los genes que inhiben el crecimiento es un hallazgo común en los adenocarcinomas pero no en los carcinomas de células escamosas. Además, añaden los especialistas, ambos subtipos histológicos difieren en términos de la

conexión con el papilomavirus humano (HPV). Los serotipos 16 y 18 de HPV han sido involucrados en la etiopatogenia de los adenocarcinomas y la infección por el serotipo 18 es más frecuente en los adenocarcinomas respecto de los carcinomas de células escamosas.

La información en conjunto avala el concepto de que los adenocarcinomas y los carcinomas de células escamosas son entidades clínicas distintas, con bases moleculares distintivas para cada caso, un fenómeno que tiene relevancia terapéutica decisiva, concluyen los autores.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/131941](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/131941)

## 3 - La Expresión de Resistina en el Cáncer de Mama como Marcador Pronóstico y para la Estratificación de la Terapia Hormonal

Lee Y, Chen Y, Yuan S

Kaohsiung Medical University, Kaohsiung, Taiwán

[*Resistin Expression in Breast Cancer Tissue as a Marker of Prognosis and Hormone Therapy Stratification*]

*Gynecologic Oncology* 125(3):742-750, Jun 2012

*La expresión de resistina en el cáncer de mama se vincula con el estadio tumoral más avanzado y con un pronóstico más desfavorable. Por ende, la resistina podría ser un factor predictivo de evolución y un marcador para la estratificación de la terapia hormonal.*

La identificación de los factores pronósticos en el cáncer de mama, el tumor más frecuente en las mujeres de todo el mundo, es esencial. Al menos tres trabajos recientes revelaron que la obesidad se asocia con mayor riesgo de cáncer de mama en las mujeres, por mecanismos que todavía no se comprenden con exactitud. Aunque es posible que la mayor concentración de estrógenos sea importante en este contexto, este factor no explica por completo la relación existente entre la obesidad y el cáncer de mama. Las adipocitoquinas, un conjunto de metabolitos, hormonas y citoquinas producidas por el tejido adiposo, también podrían estar involucradas.

Los autores recuerdan que la resistina es una molécula de señalización secretada por las células adiposas y los monocitos; recientemente se comprobó que la resistina participa en los procesos inflamatorios, incluso en la aterosclerosis, así como también en algunos tumores, por ejemplo en los cánceres colorrectal, de próstata y de endometrio. En un estudio de casos y controles, los niveles de la resistina fueron sustancialmente más altos en las pacientes con cáncer de mama, respecto del grupo control, después de considerar diversos factores de confusión, entre ellos el índice de masa corporal (IMC) y la glucemia. En un trabajo reciente, los autores demostraron que la concentración baja de adiponectina y los niveles altos de leptina se vincularon con un mayor riesgo de cáncer de mama.

Algunos estudios sugirieron que la resistina tendría un papel importante en la progresión de ciertos cánceres; sin embargo, por el momento, la asociación no ha sido evaluada con precisión en pacientes con cáncer de mama. Más aun, advierten los autores, en las investigaciones anteriores se estudiaron los niveles séricos de la resistina, motivo por el cual los resultados deben interpretarse con cautela. Con estos antecedentes en mente, en el presente estudio se evaluó la expresión de resistina en muestras de cáncer de mama y de tejido adyacente normal.

## Pacientes y métodos

Entre 2003 y 2008, en el *Cancer Center of Kaohsiung Medical University Hospital* fueron extirpados 110 cánceres de mama de reciente diagnóstico en total. Además de las muestras tumorales se analizaron fragmentos de tejido normal, separados al menos 1 cm de las lesiones malignas. El 43.6% de las enfermas fue sometida a mastectomía segmentaria, en tanto que en el 56.4% se practicó mastectomía. Ninguna paciente había recibido radioterapia o quimioterapia antes de la cirugía. Los subtipos histológicos y el grado de los tumores se determinaron según el sistema de la Organización Mundial de la Salud y el *Modified Bloom-Richardson Grading Scheme*, respectivamente. El estadio se clasificó según el sistema TNM. Los preparados se tiñeron con hematoxilina y eosina; la expresión de los receptores para estrógenos y progesterona y la de resistina se determinaron con inmunohistoquímica, en tanto que la expresión de la oncoproteína HER-2/neu se conoció con un equipo comercial (*Hercept Test*). Según la intensidad de expresión de la resistina (porcentaje de células positivas) se establecieron cuatro categorías cuantitativas: puntaje 1,  $\leq 25\%$ ; puntaje 2,  $26\%$  a  $50\%$ ; puntaje 3,  $51\%$  a  $75\%$ , y puntaje 4,  $\geq 76\%$ .

En los análisis estadísticos, los puntajes 1 y 2 definieron la expresión baja ( $< 50\%$  de células positivas) en tanto que 3 y 4 puntos reflejaron la expresión alta de resistina. Las correlaciones entre la expresión de resistina y el estadio tumoral, el grado del tumor, la edad al momento del diagnóstico, el IMC, el tamaño de la lesión, el estado de los ganglios linfáticos, la recurrencia y el estado de los receptores para estrógenos y progesterona y Her2/neu se conocieron con pruebas de *chi* al cuadrado. Las variables evolutivas se analizaron con curvas de Kaplan-Meier; las diferencias se evaluaron con pruebas de orden logarítmico. Las asociaciones entre la supervivencia y las características clínicas y anatomopatológicas se establecieron con modelos de Cox.

## Resultados

El 56.4% de las muestras tumorales expresaron fuertemente resistina; en el 43.6% restante, la expresión fue baja. La resistina se localizó casi exclusivamente en el tejido tumoral ( $p < 0.001$  en comparación con el tejido normal adyacente). Los niveles tumorales altos de resistina se asociaron significativamente con mayor estadio tumoral y tamaño de las lesiones y con la presencia de metástasis ganglionares ( $p = 0.021$ ;  $0.008$  y  $0.028$ , respectivamente). El 63.8% de los tumores con expresión alta de resistina también expresaron receptores para estrógenos ( $p = 0.042$ ); por el contrario, la expresión de resistina no se correlacionó con la de los receptores para progesterona y con el estado Her2/neu.

Al analizar la asociación con la recurrencia de la enfermedad se comprobó que la expresión alta de resistina se vinculó con un riesgo considerablemente más bajo de recurrencia de la enfermedad después de la terapia hormonal ( $p = 0.011$  en comparación con  $p = 1.0$  en el grupo con expresión baja). Por el contrario no se registraron diferencias en los índices de recidiva luego de la radioterapia adyuvante o la quimioterapia más radioterapia (QxRx), en relación con la expresión alta o baja de resistina.

La supervivencia global (SG) y la supervivencia libre de enfermedad (SLE) se determinaron después de una mediana de seguimiento de 45 meses (7 a 64 meses). En el grupo con baja expresión de la proteína se constataron índices más altos de SLE y de SG (puntaje 1 =  $0.001$  y  $p = 0.002$ , respectivamente, y puntaje 1 + puntaje 2;  $p = 0.004$  y  $0 = 0.008$ ; en el mismo orden). No se encontraron diferencias importantes en la SLE y en la SG en relación con la expresión de resistina, luego de la radioterapia o la QxRx. Sin embargo, los índices de SLE y de SG fueron más altos en las pacientes

con expresión alta de resistina, sometidas a terapia hormonal ( $p = 0.002$  y  $p = 0.004$ , respectivamente).

En los análisis de variables únicas, los factores asociados con la SLE incluyeron el estadio tumoral (*hazard ratio* [HR] =  $5.25$ ;  $p < 0.001$ ), la edad al momento del diagnóstico (HR =  $5.74$ ;  $p = 0.002$ ), la terapia hormonal (HR =  $0.40$ ;  $p = 0.043$ ) y la expresión de resistina (HR =  $5.13$ ;  $p = 0.009$ ). En los mismos modelos, los factores que predijeron la SG fueron el estadio tumoral (HR =  $4.98$ ;  $p = 0.002$ ), la edad al momento del diagnóstico (HR =  $8.86$ ;  $p = 0.004$ ) y la expresión de resistina (HR =  $5.88$ ;  $p = 0.020$ ). Sin embargo, en los modelos de Cox de variables múltiples, después de realizar los ajustes correspondientes según el grado tumoral, la edad al momento del diagnóstico, el IMC, el estado Her2/neu, la expresión de los receptores hormonales, la radioterapia, la quimioterapia y la terapia hormonal, sólo el estadio tumoral (HR =  $5.71$ ;  $p = 0.001$  y HR =  $7.40$ ;  $p = 0.004$ ) y la expresión de resistina (HR =  $7.17$ ;  $p = 0.006$  y HR =  $6.47$ ;  $p = 0.028$ , respectivamente) se asociaron en forma independiente con la SLE y la SG.

## Discusión

La información en conjunto sugiere que las adipocitoquinas tienen un papel decisivo en la carcinogénesis al modular el crecimiento y la proliferación de las células del estroma tumoral y las células malignas. En el presente estudio se evaluó por primera vez la expresión de resistina en el cáncer de mama y se comprobó una mayor expresión en el tejido tumoral; el hallazgo fue un indicador de pronóstico desfavorable. Cabe destacar que en un trabajo anterior se encontraron niveles séricos altos de resistina en estas enfermas. Luego de décadas de investigación epidemiológica, cada vez se presta más atención a las características moleculares involucradas en las asociaciones observadas.

La mayor expresión de resistina en el tumor, no así en el tejido normal adyacente, fue un factor predictivo independiente de SLE y SG más adversas. A diferencia de los trabajos anteriores que analizaron la concentración de la resistina en suero, los resultados encontrados en esta ocasión tienen gran relevancia clínica. En primer lugar, confirman que la mayor expresión de resistina es específica del cáncer de mama; además, por estar presente sólo en el tejido tumoral podría ser un blanco terapéutico interesante. Por último, los antagonistas de los estrógenos se asociaron con reducciones del índice de recurrencia sólo en las mujeres con mayor expresión de resistina. La conexión entre los estrógenos y la resistina representa no sólo un posible blanco terapéutico sino también un marcador útil para la estratificación de la terapia hormonal. En un estudio experimental se comprobó que la inactivación de los receptores estrógenicos alfa evita el aumento de la resistina inducido por estradiol y en el presente estudio se observó una correlación entre la resistina tisular y la presencia de receptores para estrógenos. Aunque se requieren más estudios al respecto, los beneficios de la estratificación hormonal sobre la base de la expresión tumoral de resistina parecen indudables.

La resistina induce un estado proinflamatorio (probablemente mediante la vía del factor nuclear  $\kappa B$ ) y existen numerosos indicios que vinculan la inflamación con el riesgo de cáncer de mama. Las quinasas activadas por mitógenos y la Akt son fosforiladas por la resistina. En este estudio, la mayor expresión de resistina se vinculó con el comportamiento tumoral más agresivo.

A modo de conclusión los autores afirman que existe una asociación positiva entre la expresión tisular de resistina y la biología del cáncer de mama. La resistina podría, por lo tanto, ser un marcador pronóstico y un factor a tener en cuenta en términos de la terapia hormonal. Finalmente, podría ser un

blanco terapéutico, especialmente cuando se comprendan mejor las conexiones entre los estrógenos, la resistina y la inflamación local en el cáncer de mama.

 Información adicional en  
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/131993

#### 4 - Cerclaje Cervical: Una Revisión de la Información Actual

Abbott D, Meekai T, Shennan A

King's College London; Harris BirthRight Research Center, Londres, Reino Unido

[Cervical Cerclage: A Review of Current Evidence]

ANZJOG 52(3):220-223, Jun 2012

*La eficacia del cerclaje cervical en la prevención del parto prematuro o la pérdida de un embarazo en el segundo trimestre es controvertida.*

El nacimiento prematuro es una de las causas principales de mortalidad y morbilidad neonatales. Su frecuencia en Europa y otros países desarrollados varía entre el 5% y el 9%, y conlleva importantes costos para el sistema de salud. Pocas intervenciones mejoran los resultados y la gestión parece ser un desafío en la obstetricia actual. El cerclaje cervical es un procedimiento preventivo común que se lleva a cabo para manejar los partos prematuros o las pérdidas del segundo trimestre, a pesar de que no está bien definida la población que se beneficiaría con este procedimiento. Su eficacia es incierta, y se estima que beneficiaría a una de cada 25 mujeres. Hay poco consenso en cuanto a la técnica más adecuada (por ej.: por vía vaginal alta o baja, abdominal, con cinta o nailon, única o múltiple, endocervical o con sutura en jareta) o al tiempo de ejecución (programado, según ecografía, antes de la concepción). Incluso el mecanismo del cerclaje no se comprende totalmente; puede aportar un cierto grado de soporte estructural, pero también podría mantener una barrera bioquímica que protege las membranas de la exposición a patógenos ascendentes. Los mecanismos pueden variar en función de la fisiopatología (cirugía cervical previa, indicación ecográfica).

La presente revisión se centra sobre las indicaciones del cerclaje, las controversias en este sentido y las últimas pruebas. Se efectuaron búsquedas en las bases de datos de *Cochrane Library*, Darse, Embase, Trip, Medline y Pubmed, de revisiones sistemáticas y metanálisis publicados entre 1980 y 2009.

##### Cerclaje indicado por antecedentes

El cerclaje indicado por antecedentes es el resultado de la presencia de factores de riesgo relacionados con los antecedentes obstétricos y ginecológicos de una paciente. El cerclaje se efectúa de manera preventiva en mujeres asintomáticas, generalmente en las semanas 12 a 14 de gestación, preferiblemente después de la evaluación de la viabilidad y el riesgo cromosómico. El mayor estudio aleatorizado y controlado que comparó el cerclaje por antecedentes con la conducta expectante fue internacional y multicéntrico, incluyó 1 292 mujeres cuyos obstetras dudaban del beneficio de la colocación de un cerclaje. En la práctica, esto equivalió sólo al 71% de la población del estudio con antecedentes de pérdidas en el segundo trimestre o parto prematuro antes de las 37 semanas. Sin embargo, el 28% de esta población tuvo un parto

prematuro, lo que sugiere que se trataba de un grupo de alto riesgo candidato a la intervención. En total, hubo un 25% menos de partos anteriores a las 33 semanas de gestación en comparación con el grupo de control, pero incluso sin cerclaje el 83% de las mujeres dio a luz después de ese período. Esto implica que por cada 25 cerclajes efectuados se evita un parto prematuro, pero podrían ser 12 o 300, dados los límites de los intervalos de confianza del 95%. No se vieron beneficios en otros resultados, como la mortalidad perinatal, y algunos resultados, como la infección, fueron peores en el grupo con cerclaje. Los efectos sólo fueron significativos en las mujeres con antecedentes de tres pérdidas previas, en quienes el riesgo de parto prematuro se redujo a menos de la mitad.

En los Estados Unidos, se efectúa cerclaje en una de cada 300 mujeres, pero con más frecuencia en casos de embarazos múltiples, con casi 10% en embarazos triples. En otras poblaciones la frecuencia está en aumento. En el Reino Unido, es probable que más de 5 000 mujeres se sometan al procedimiento innecesariamente y menos de 300 se beneficien. En algún metanálisis incluso ese beneficio desaparece. Los resultados a favor del cerclaje por antecedentes en mujeres con tres o más partos prematuros podrían justificar su uso en este grupo. Sin embargo, el deseo de las parejas de que el médico las ayude puede llevar a prácticas no basadas en la evidencia.

##### Cerclaje indicado por ecografía

El cerclaje indicado por ecografía se introdujo para intentar definir mejor el grupo de mujeres que obtendrían un beneficio de este procedimiento. En estos casos, el cerclaje se indica en presencia de un cuello corto (poderoso factor predictivo de parto prematuro), cuya detección se hace por ecografía transvaginal, generalmente en mujeres asintomáticas con 22 a 24 semanas de gestación. De acuerdo con uno de los estudios analizados, que no demostró diferencias a favor del procedimiento en términos de morbilidad o mortalidad perinatales o maternas, el beneficio del cerclaje indicado por ecografía no fue categórico en presencia sólo de un cuello < 15 mm, sin antecedentes de parto prematuro o pérdidas en el segundo trimestre. El papel del cerclaje en mujeres con otros factores de riesgo como cirugía cervical previa, independientemente de la longitud del cuello, aún no está definido.

El riesgo previo puede determinar quiénes se beneficiarían del cerclaje indicado por ecografía. Diversos estudios indicaron que el cerclaje en pacientes con cuellos de menos de 26 mm de longitud redujo significativamente los nacimientos previos a la viabilidad (menos de 24 semanas) y la mortalidad perinatal. Sin embargo, la reducción en nacimientos de fetos de menos de 35 semanas no alcanzó una diferencia significativa, la que sí se alcanzó al considerar una longitud menor de 15 mm.

No hay estudios acerca del cerclaje indicado por ecografía sólo por la presencia del signo del embudo, el cual podría no ser un signo independiente de riesgo de parto prematuro.

##### Embarazos múltiples

La colocación del cerclaje indicado por antecedentes o por ecografía no es aconsejable en los embarazos múltiples dado que podría resultar deletéreo y asociarse con mayor riesgo de parto prematuro y pérdida del embarazo.

Los estudios publicados existentes no son controlados adecuadamente o no incluyen una cantidad suficiente de pacientes para hacer recomendaciones basadas en la evidencia sobre el papel del cerclaje en otros grupos de mujeres de alto riesgo, como aquellas con malformaciones müllerianas o con cirugía cervical previa (conización, conización por asa térmica en el área de transformación).

### Cerclaje de rescate

Sólo se identificó un estudio aleatorizado y controlado que comparó el cerclaje de rescate frente al reposo en cama, que incluyó 23 mujeres (16 con embarazos únicos y 7 con embarazos gemelares) con dilatación cervical y prolapso de las membranas en el examen con espéculo, y una edad gestacional promedio de 22 a 23 semanas. A todas se les indicó internación, reposo en cama hasta la semana 30 y antibióticos de amplio espectro durante una semana. Las que se sometieron al cerclaje recibieron además indometacina perioperatoria. En promedio, las mujeres del grupo con cerclaje dieron a luz aproximadamente cuatro semanas después que las del grupo con reposo solo, y hubo una reducción significativa de los partos con menos de 34 semanas. Se observó una tendencia a la mejora de la supervivencia neonatal; sin embargo, no se describió la incidencia de corioamnionitis o la morbilidad neonatal. Aparentemente, el cerclaje de rescate retrasaría el parto frente al reposo solo, pero los datos que respaldan un beneficio en la mejora de la morbilidad y mortalidad neonatales son débiles.

Actualmente no hay suficientes datos para recomendar una amniocentesis o un examen genital de rutina antes del cerclaje por ecografía, ya que no está demostrado que mejore los resultados.

### La técnica del cerclaje

Hay poco consenso sobre la técnica óptima del cerclaje. El cerclaje vaginal de MacDonald es una sutura en jareta ubicada en la unión cérvico-vaginal, sin movilización de la vejiga. El cerclaje vaginal alto de Shirodkar es una sutura en jareta efectuada después de la movilización de la vejiga, que permite la inserción por encima del nivel de los ligamentos cardinales. El procedimiento puede requerir anestesia regional para su retiro a las 37 semanas de gestación. Un metanálisis de cuatro estudios con mujeres con cuello corto no mostró diferencias en las tasas de partos de menos de 33 semanas con ninguna de las dos técnicas, aunque el poder estadístico de los ensayos era bajo. Sólo se halló un estudio referido al material usado para el cerclaje, que no señaló diferencias sustanciales en los resultados. Algunos médicos indican el cerclaje vaginal antes de la concepción; la desventaja de este procedimiento es la necesidad de retiro en caso de aneuploidías u otras anomalías que requieran la interrupción del embarazo. Se requieren más estudios en este sentido.

El cerclaje transabdominal consiste en la colocación de la sutura en el istmo cervical, una zona avascular por encima de los ligamentos cardinales y uterosacros después de una laparotomía. Este procedimiento suele efectuarse luego de un cerclaje vaginal fallido o una cirugía cervical extensa. Aun no hay estudios que comparen el cerclaje transabdominal con el vaginal o la conducta expectante. Una revisión sistemática señaló que el cerclaje transabdominal se asoció con menor riesgo de mortalidad perinatal o parto antes de las 24 semanas de gestación, en comparación con la inserción reiterada de cerclaje transvaginal. Sin embargo, hubo mayor incidencia de complicaciones serias perioperatorias (hemorragias con necesidad de transfusión, lesiones de vejiga e intestino, de la arteria uterina, problemas con la anestesia). Otro estudio pequeño indicó una ventaja del cerclaje transabdominal respecto del transvaginal en términos de partos con menos de 33 semanas de gestación. Ante la falta de pruebas contundentes, el cerclaje transabdominal debería usarse juiciosamente, en pacientes seleccionadas. La inserción laparoscópica del cerclaje abdominal involucra una banda de mersilene de 5 mm a nivel del istmo cervical, aunque la elección del material, cantidad de suturas y técnicas depende de la experiencia del profesional actuante. Aún no hay datos que respalden la colocación del cerclaje por laparoscopia.

La inserción antes de la concepción se está volviendo una alternativa atractiva por las ventajas técnicas de operar un útero no gestante. No hay pruebas de que este procedimiento tenga consecuencias deletéreas en la fertilidad o en el tratamiento de un aborto precoz.

### Oclusión cervical

La oclusión cervical total implica el cierre del orificio cervical externo durante el primer trimestre, además de cerclaje primario. Se efectúa con la intención de conservar el tapón mucoso para mantener una barrera inmunológica contra los patógenos vaginales. No hay estudios controlados en este tema, salvo uno en marcha. Hasta ahora sus autores señalan que la oclusión cervical total no aportaría mayor eficacia al cerclaje primario.

### Fibronectina fetal

Existen indicios sólidos de los beneficios de las pruebas para fibronectina fetal (FF) como factores predictivos de parto prematuro, independientemente de la longitud cervical. Hay datos recientes que confirman la utilidad de la FF en presencia de cerclaje; aunque las tasas de falsos positivos son mayores en estos casos, el elevado poder de predicción negativa se mantiene y sigue siendo una prueba reconfortante en este grupo de mujeres de alto riesgo.

### Progesterona

Los beneficios asociados con la progesterona en mujeres con cerclaje en términos de parto prematuro no están demostrados y se requieren más estudios en este sentido.

### Comentarios finales

En síntesis, los médicos deben considerar las evidencias existentes al decidir la colocación de un cerclaje. Es difícil no actuar en casos de antecedentes adversos, pero la mayoría de las mujeres tendrán partos exitosos más allá de la intervención. Es claro que se necesitan más estudios sobre este tema.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/132108](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/132108)

## 5 - Análisis Optimizado del Líquido Amniótico en las Pacientes con Sospecha de Infección/Inflamación Intrauterina

Ford C, Genc M

Harvard School of Public Health; Brigham and Women's Hospital, Boston, EE.UU.

[Optimized Amniotic Fluid Analysis in Patients Suspected of Intrauterine Infection/Inflammation]

Journal of Perinatal Medicine 40(1):33-37, 2012

*En pacientes sintomáticas, el resultado positivo de la tinción de Gram y la concentración de glucosa < 15 mg/dl en el líquido amniótico sugieren fuertemente infección o inflamación intrauterina.*

La inflamación e infección intrauterina (IIU) se asocia con importante morbilidad materna y fetal y con evolución desfavorable a largo plazo. Las complicaciones maternas más importantes incluyen las infecciones posparto y la sepsis; el nacimiento de un niño muerto, el parto pretérmino, la enfermedad neonatal, la enfermedad pulmonar crónica y el daño cerebral son las complicaciones fetales más relevantes, asociadas con la IIU. La detección temprana de la IIU permite adoptar rápidamente las medidas terapéuticas apropiadas,

**AVISO**

por ejemplo, la inducción del parto y la administración de antibióticos.

Los signos y síntomas de la IIU incluyen la hipertermia, la taquicardia materna y fetal, la presencia de líquido amniótico con características purulentas, la secreción vaginal, la sensibilidad uterina a la presión y la leucocitosis materna; sin embargo, ninguno de ellos es específico y todos se asocian con escaso valor predictivo diagnóstico. Por otra parte, el diagnóstico erróneo motiva tratamientos innecesarios, algunos de ellos asociados con importante morbilidad materna y fetal. Es por ello que muchos profesionales consideran que la obtención de líquido amniótico para estudio bioquímico y microbiológico es fundamental para la detección de IIU. En estudios previos se determinó la utilidad del análisis del líquido amniótico en el diagnóstico subclínico de IIU, en pacientes con parto pretérmino y membranas intactas o con ruptura prematura de membranas; en la mayoría de estos trabajos, sin embargo, las pacientes no tenían indicios clínicos de IIU y por el momento no se han establecido con precisión las características microbiológicas e inmunológicas que diferencian la IIU aguda de la IIU subclínica, a pesar de que la distinción podría influir en la precisión diagnóstica de las distintas variables. El objetivo del presente trabajo fue evaluar el rendimiento de las pruebas individuales y en combinación, en el diagnóstico de la IIU clínica.

### Pacientes y métodos

La investigación retrospectiva abarcó mujeres asistidas en el *Brigham and Women's Hospital* de Boston, entre 2000 y 2009. Se incluyeron pacientes con gestaciones únicas sometidas a amniocentesis después de la semana 16 de embarazo, con sospecha de IIU en función de la presencia de al menos uno de los siguientes hallazgos: sensibilidad uterina a la presión, fiebre y taquicardia materna o fetal (más de 100 latidos por minuto y 160 o más latidos por minuto, respectivamente). En todos los casos, la amniocentesis se realizó antes del tratamiento con antibióticos. Se tuvieron en cuenta las características clínicas y demográficas de las participantes.

La IIU se definió en forma estandarizada sobre la base de los resultados microbiológicos (tinción de Gram o cultivo positivo del líquido amniótico) y de los indicios de inflamación extraamniótica (corioamnionitis o inflamación/infección de la decidua). También se consideraron el recuento de glóbulos blancos (más de 30/mm<sup>3</sup>), la concentración de la glucosa (menos de 15 mg/dl) y los niveles de la lactato deshidrogenasa ([LDH], mayores de 250 UI/l).

Mediante modelos de regresión logística se analizaron las asociaciones entre la IIU, la glucosa, la LDH y el recuento de glóbulos blancos en el líquido amniótico. Para cada modelo se calcularon los coeficientes de determinación ajustados (R<sup>2</sup>aj) que representan los porcentajes de variabilidad atribuibles al modelo estadístico. Dicho coeficiente, señalan los expertos, permite la comparación de modelos con distinto número de variables. El significado estadístico de los coeficientes se determinó con pruebas de Wald. Para cada parámetro, aislado y en combinación con otros, se calcularon la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN).

### Resultados

Durante los 9 años del estudio, 275 mujeres con indicios clínicos de IIU fueron sometidas a amniocentesis; el análisis final abarcó 34 enfermas. Ninguna paciente tenía diabetes ni presentó diabetes gestacional; las manifestaciones clínicas más comunes fueron la sensibilidad uterina a la presión y la fiebre; el 32% presentó ruptura prematura de membranas, en tanto que el 21% de ellas tuvo parto pretérmino sin ruptura de membranas.

En 15 de las 34 pacientes se confirmó IIU: 12 mujeres presentaron corioamnionitis histológica en forma aislada o en combinación con cultivos positivos para bacterias o tinción positiva de Gram; otra enferma presentó inflamación crónica de la decidua y dos pacientes tuvieron cultivos positivos del líquido amniótico. En las 19 mujeres restantes se descartó IIU; en 14 de ellas, el parto se produjo después de la semana 37 de embarazo.

En el 40% de los casos de IIU se aislaron bacterias en el líquido amniótico; sin embargo, la tinción de Gram sólo fue positiva en el 20% de los casos. Los cultivos fueron positivos en todas las enfermas con tinción de Gram positiva en tanto que sólo el 50% de los casos con cultivos positivos tuvo, también, tinción de Gram positiva.

Los expertos recuerdan que los R<sup>2</sup>aj reflejan el valor predictivo de los modelos diagnósticos; de esta forma se comprobó que la glucosa se asoció con un R<sup>2</sup>aj mucho más alto que la determinación de la LDH o el recuento de glóbulos blancos. Más aun, la valoración de la LDH, el recuento de glóbulos blancos o ambos, en combinación con la glucosa, no mejoró significativamente los R<sup>2</sup>aj.

Asimismo, la glucosa se asoció con la mayor sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de la IIU (64% y 100%, respectivamente). Si bien la tinción positiva de Gram se asoció con especificidad de 100%, la sensibilidad fue muy inferior (20%) respecto de la de la glucosa. La prueba diagnóstica estándar –cultivo positivo del líquido amniótico– tuvo una sensibilidad de sólo 40%. El mejor rendimiento diagnóstico se logró con la combinación de la glucosa y el cultivo, asociada con sensibilidad de 71%, especificidad de 100%, VPP de 100% y VPN de 83%. El agregado de la tinción de Gram no mejoró el rendimiento global. Por su parte, la tinción de Gram en combinación con la glucosa no fue más útil que la determinación aislada de la glucosa.

### Discusión

El cultivo del líquido amniótico representa el procedimiento estándar para diagnosticar IIU; sin embargo, el cultivo, aunque específico, tiene poca sensibilidad. Por ejemplo, varios grupos que compararon el rendimiento del cultivo respecto del estudio del líquido amniótico con reacción en cadena de polimerasa refirieron una sensibilidad de 64% a 72%. Los autores recuerdan que *Mycoplasma hominis* y diversas especies de *Ureaplasma* son los microorganismos que se aíslan con mayor frecuencia del líquido amniótico en los casos de infección intraamniótica confirmada por cultivo. En el presente estudio, el cultivo sólo se asoció con sensibilidad de 40%. Los autores destacan, sin embargo, que en la institución en la cual se llevó a cabo la investigación, se realiza cultivo sistemático para la detección de gérmenes aerobios y anaerobios pero no para la identificación de *Mycoplasma* o *Ureaplasma*. Los hallazgos ponen de manifiesto la necesidad de buscar específicamente dichos agentes y de disponer de otros marcadores confiables.

Otra limitación del cultivo tiene que ver con el tiempo necesario hasta que se obtienen los resultados, alrededor de 48 horas, de forma tal que el estudio no es apto para la toma de decisiones terapéuticas en los casos agudos. En este contexto, la tinción de Gram aporta información rápidamente y permite observar microorganismos difíciles de cultivar, por ejemplo algunas bacterias anaerobias. No obstante, la sensibilidad de la tinción de Gram puede reducirse cuando existen pocos patógenos o cuando éstos no se tiñen por ausencia de pared celular, tal como ocurre con los micoplasmas genitales. En la serie presente, la sensibilidad de la tinción de Gram fue de sólo 20%.

Las IIU se asocian con disminución de los niveles de la glucosa, como consecuencia del consumo por parte de las

bacterias y de los leucocitos activados. La inflamación de las membranas es otro factor que puede contribuir al descenso de la concentración de glucosa. En el trabajo, la sensibilidad de los niveles reducidos de glucosa fue de 64%, superior a la correspondiente al cultivo o a la tinción de Gram. Sin embargo, el descenso de la glucosa fue muy específico, ya que no se asoció con ningún resultado falso positivo. De hecho, en las enfermas con sospecha clínica de IIU, la determinación de los niveles de la glucosa en el líquido amniótico sería superior a la tinción de Gram para la confirmación rápida de la infección. Por el contrario, en la presente investigación, el recuento de glóbulos blancos y la concentración de la LDH tuvieron poco valor predictivo.

En opinión de los expertos, una de las principales ventajas del presente estudio tuvo que ver con los criterios de inclusión aplicados, ya que se utilizaron los hallazgos microbiológicos sugestivos de infección intraamniótica y los histológicos, compatibles con infección e inflamación extraamniótica. Por el contrario, el escaso número de enfermas que reunieron los criterios de inclusión fue una limitación importante de la investigación. Aun así, los expertos consideran que cuando se decide efectuar estudio del líquido amniótico en una enferma con sospecha clínica de IIU, la muestra debe ser enviada para análisis microbiológico y para la determinación de los niveles de la glucosa. En presencia de tinción positiva de Gram y de glucosa por debajo de 15 mg/dl, el diagnóstico de IIU es sumamente probable y se deben adoptar las medidas terapéuticas necesarias. Cuando ambos estudios son negativos, los resultados del cultivo son fundamentales.



+ Información adicional en  
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/132104

## 6 - Papilomavirus Humano en los Niños: Transmisión, Prevalencia y Persistencia

Lacour D, Trimble C

Johns Hopkins School of Medicine, Baltimore, EE.UU.

[Human Papillomavirus in Infants: Transmission, Prevalence and Persistence]

Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology 25(2):93-97, Abr 2012

*La infección por papilomavirus humano es muy frecuente en las mujeres jóvenes; numerosos trabajos confirmaron que el virus puede transmitirse de madres a hijos. En un porcentaje considerable de niños, el virus persiste por periodos prolongados.*

El papilomavirus humano (HPV) es una causa importante de morbilidad y mortalidad en todo el mundo. Los serotipos de bajo riesgo oncogénico, asociados con lesiones benignas, como las verrugas anogenitales, y aquellos de alto riesgo oncogénico afectan a las mujeres de cualquier edad. Según las estimaciones de la *National Health and Nutrition Examination Survey* de 2003 a 2004, la prevalencia de infección por serotipos de riesgo oncogénico bajo y alto fue del 26.8%. Cuando se analizó por grupos etarios, la prevalencia fue del 35%, 29%, 13%, 11% y 6.3% en las mujeres de 14 a 19 años, 20 a 29 años, 30 a 39 años, 40 a 49 años y 50 a 65 años, respectivamente.

Los autores recuerdan que el HPV es un virus ADN de doble cadena sin envoltura, que puede infectar las superficies cutáneas o mucosas; de los 200 serotipos identificados hasta la fecha, 40 pueden ocasionar lesiones del tracto anogenital.

Los serotipos 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70 y 72 de HPV rara vez son causa de enfermedades malignas; los serotipos de alto riesgo oncogénico son los 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 y 82. En los Estados Unidos, los serotipos 16 y 18 están involucrados en el 70% de los cánceres de cuello uterino. En la presente revisión, los autores resumen la prevalencia, los mecanismos de transmisión, la persistencia y las manifestaciones clínicas de la infección por HPV en los niños pequeños.

### Mecanismo de acción

El virus ingresa en el organismo a través de lesiones microscópicas en la superficie del epitelio e infecta especialmente la capa de células basales del epitelio escamoso estratificado. Otros blancos incluyen las células metaplásicas de la unión escamocolumnar del cuello uterino y de la orofaringe. La infección y desensamblaje, la proliferación, la fase genómica, la síntesis viral y la diseminación son las cinco fases del ciclo vital del HPV.

En la fase genómica se expresan las proteínas virales tempranas E1 y E2; durante la cual el virus persiste con un número bajo de copias por célula (10 a 200). En la fase proliferativa se sintetizan las proteínas tempranas E6 y E7; las cuales estimulan y regulan la progresión del ciclo celular en la capa parabasal. La amplificación genómica tiene lugar en la capa suprabasal y se asocia con la expresión de las proteínas E1, E2, E4 y E5. Posteriormente, se produce la síntesis viral y de las proteínas tardías L1 y L2. En el epitelio estratificado, la muerte y descamación celular permiten la liberación de virus que pueden infectar otras células. Se considera que el ciclo se completa en dos a tres semanas; el período de incubación es de uno a 20 meses. Sin embargo, la latencia del virus en el epitelio basal –motivada por la respuesta inmunológica del hospedero– es otra posibilidad en el ciclo viral.

### Manifestaciones clínicas

La mayoría de las infecciones por HPV son asintomáticas. En los niños de menos de 4 años, la infección puede ocasionar condiloma acuminado; en cambio, las lesiones cervicales y anales en este grupo de edad son secundarias al abuso sexual. Las verrugas vulgares, los papilomas, los condilomas y la hiperplasia epitelial focal son las lesiones orales más frecuentes; el 75% obedece a los serotipos 6 y 11. Muy ocasionalmente, el virus puede inducir papilomatosis respiratoria recurrente (PRR) de inicio en la juventud, una entidad de mayor gravedad, cuya frecuencia estimada es de 4.3 por cada 100 000 nacidos vivos; también es causada por los serotipos 6 y 11. Se presenta con mayor frecuencia en los partos vaginales, en mujeres de menos de 20 años.

### Modos de transmisión

La infección por HPV se contagia por vía sexual, por contacto no sexual (directa o indirectamente) y por contacto materno, también en forma directa o indirecta. Sin embargo, tanto en los adultos como en los niños, el contacto sexual es la forma más común de transmisión. El contagio no sexual tiene lugar cuando el virus entra en contacto con lesiones microscópicas de la superficie epitelial.

La posibilidad de transmisión vertical se conoce desde 1956, año en el cual un grupo describió papilomas laríngeos múltiples en niños pequeños y adolescentes (PRR). Aunque no son hereditarios, en alrededor del 20% de los casos están presentes al momento del nacimiento. Sin embargo, la asociación entre la PRR y la infección materna por HPV se identificó tres décadas más tarde. Los mecanismos responsables de la transmisión vertical no se conocen con precisión. Se comprobó la existencia de ADN de HPV en los conductos deferentes, en el líquido seminal y en

los espermatozoides. El virus también se detectó en el líquido amniótico, obtenido por amniocentesis antes de la ruptura de membranas, un fenómeno que apunta a la transmisión prenatal por vía ascendente y no por infección transplacentaria, ya que el virus no se asocia con viremia. Se han descrito lesiones por HPV en neonatos, al momento del nacimiento. Sin embargo, la mayoría de los casos de infección neonatal por HPV son secundarios a la transmisión vertical durante el parto. El contagio también puede producirse luego del parto.

### Índices de transmisión

La transmisión vertical se confirma cuando se detecta el mismo serotipo de HPV en la madre y en el neonato; en este contexto, los estudios demostraron índices de concordancia genotípica de 71% a 93%. Según los resultados de dos trabajos, la prevalencia de infección por HPV en las embarazadas es del 25%. Los índices de transmisión variaron sustancialmente de un estudio a otro, de 1% a 18%, en las mujeres sin indicios clínicos de la infección. En las pacientes con lesiones clínicas compatibles o con ADN viral confirmado al momento del parto, las cifras fueron del 5% al 72% según las series.

En un estudio en el cual se efectuaron raspados cervicales en cada trimestre de la gestación, los índices de detección no difirieron según el momento del embarazo pero la carga viral se vinculó con la transmisión neonatal.

En un estudio más reciente, en el cual las muestras cervicales maternas y las de la rinofaringe de los neonatos fueron evaluadas mediante reacción en cadena de la polimerasa, el índice de infección neonatal fue de 22.4% (11 de 49). En otro niño se detectó la infección por primera vez entre el primer y el sexto mes de vida. En un metanálisis de nueve estudios prospectivos de cohorte, realizados entre 1994 y 2004 con 2 111 embarazadas de diversas razas y 2 113 neonatos, la prevalencia de transmisión fue de 1.5% a 46.6%, con un índice global de 6.5% y un riesgo relativo (RR) global de 4.8. Los RR de transmisión fueron de 18% y 8% en los recién nacidos por vía vaginal y por cesárea, respectivamente.

### Persistencia viral

En una investigación de 1995, 98 recién nacidos de 66 mujeres fueron seguidos hasta los 11.6 años, mediante raspados orales. También se evaluaron muestras genitales maternas. Los raspados bucales fueron positivos en el 31.6% de los casos (31 de 98). En el 22.4% de los niños se comprobaron cambios orales hiperplásicos y en un paciente se diagnosticó papiloma, asociado con el serotipo 16 del HPV. El 51% de los niños presentó ADN viral concordante con el del virus materno; el 80.6% de las infecciones obedeció a los serotipos 16 y 18. Los hallazgos confirman que la infección perinatal puede persistir por períodos prolongados.

En otro estudio prospectivo fueron evaluadas 31 mujeres con infección por serotipos de alto riesgo oncogénico y sus 31 hijos. Al momento del parto, las muestras cervicales fueron positivas en el 65% de las mujeres; a las 24 horas del parto se aislaron virus en el 38% de las muestras orales o genitales de los recién nacidos; el índice de infección a la sexta semana del parto fue de 26%. En otro estudio con 62 niños y 61 mujeres estudiados al momento del parto, a las 6 semanas y a los 6 meses del parto, los índices de transmisión de los serotipos 16 y 18 de HPV a las 24 horas del nacimiento fueron de 69% y 76.9%, respectivamente. Seis semanas más tarde, en el 66.6%, 17.9% y 7.6% de los lactantes se comprobó infección por HPV 16, HPV 18 y ambos serotipos, en ese orden, de forma tal que los índices de persistencia viral a las 6 semanas fueron de 84% en el caso del serotipo 16 y de 75% para el serotipo 18. A los 6 meses, los índices de persistencia

de los serotipos 16 y 18 de HPV fueron de 83% y 20%, respectivamente.

En el *Finnish Family Study* fueron seguidos 324 neonatos durante 36 meses, mediante la obtención de muestras orales y genitales al momento del parto, al tercer día de vida y en los meses 1, 2, 6, 12 y 36. Al momento del parto, el 14% de las muestras orales y el 15% de los raspados genitales fueron positivos para serotipos de HPV de alto riesgo oncogénico. A los 26 meses, en el 10% de los lactantes persistía el estado de portador oral; en el 11%, la infección había desaparecido, y el 42% había adquirido la infección. Los porcentajes correspondientes, al evaluar las muestras cervicales, fueron de 1.5%, 14% y 36%. Los autores del estudio concluyeron que la persistencia del estado de portador bucal en el niño se asocia con la persistencia de la infección oral en los padres o con la presencia de verrugas en las manos de las madres. En 76 familias del mismo estudio, seguidas hasta por dos años, el índice más alto de infección por HPV se comprobó a los 6 meses (18% en las muestras genitales y 22% en las muestras orales). En cambio, hacia el año, el índice de detección de HPV en las muestras orales se redujo a 7%; los cambios fueron atribuidos a las modificaciones inmunológicas del niño. La persistencia de HPV en las muestras cervicales maternas (después de 24 meses) fue un fuerte factor predictivo de infección oral en los lactantes.

### Conclusiones

Por el momento, los índices exactos de transmisión de HPV al neonato no se conocen; no existen dudas de que el virus puede pasar de la madre al neonato en el momento del parto. Diversos estudios confirmaron que la infección puede adquirirse en el período neonatal y que en algunos casos persiste hasta 26 meses. La persistencia es más frecuente en la cavidad oral.

El papel de las vacunas actuales para los niños de menos de 9 años tampoco se estableció. Sin embargo, según el *Advisory Committee on Immunization Practices* (ACIP), las niñas deberían recibir la vacuna bivalente o tetravalente a partir de los 11 o 12 años; esta última también puede administrarse a los varones de 9 a 26 años. Según las recomendaciones de los *Centers for Disease Control and Prevention* de los Estados Unidos, la vacuna debería aplicarse antes de la posible exposición al virus, por contacto sexual. Para los casos de abuso sexual, las pautas, sin embargo, no serían aplicables.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/133125](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/133125)



Información adicional en [www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com): otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.

## Novedades seleccionadas

### 7 - Los Neonatos Nacidos de Madres Adolescentes Tienen una Alta Tasa de Internación en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales

*Sandal G, Erdeve O, Dilmen U y colaboradores*

**Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine** 24(8): 1019-1021, Ago 2011

Se sabe que los embarazos de madres adolescentes tienen una mayor morbilidad y mortalidad perinatal. Además, la tasa de admisión en la unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN) es más elevada en recién nacidos de madres adolescentes.

En los neonatos de madres adolescentes se han observado altas tasas de bajo peso al nacer y de parto prematuro, tanto en países en desarrollo como en las naciones desarrolladas. Asimismo, una gran incidencia de complicaciones maternas ha sido asociada con embarazos en adolescentes menores de 16 años. Las adolescentes embarazadas suelen recibir un nivel más bajo de atención prenatal y cuentan con un menor nivel de educación en comparación con las embarazadas de mayor edad.

Si bien se dispone de suficiente información que da cuenta del efecto del embarazo adolescente sobre la morbilidad y mortalidad neonatal, poco ha sido informado sobre las tasas de hospitalización neonatal en este tipo de pacientes. Por lo tanto, se llevó a cabo un estudio retrospectivo con el fin de evaluar los posibles efectos del embarazo adolescente sobre los resultados de hospitalización de los neonatos.

Un total de 300 adolescentes menores de 17 años (con embarazos simples) y sus neonatos fueron incluidos en el estudio. Los principales resultados evaluados fueron la tasa de mortalidad neonatal, la tasa de prematuridad y la tasa de admisión de los neonatos en la UCIN.

De acuerdo con los resultados del estudio, la edad materna promedio de las participantes fue de  $16.4 \pm 0.7$  años. La tasa de consanguinidad fue del 20.7%. En casi todos los casos (92%) se trataba de primíparas. El 71% no había tenido un seguimiento prenatal regular. Asimismo, la edad gestacional promedio de los neonatos fue de  $38.0 \pm 2.6$  semanas, y el peso al nacer promedio fue de  $2\,820 \pm 440$  gramos. El 28.7% de los neonatos nacieron de parto prematuro, y la tasa de retraso del crecimiento intrauterino fue del 1%. El 13.6% (41 neonatos) fueron admitidos en la UCIN; de éstos, el 92.9% eran prematuros. La tasa de internación en la UCIN fue superior a la tasa general de admisión de neonatos en dicha unidad informada para el centro donde se llevó a cabo la investigación (9.7%). La principal indicación para la hospitalización fue la presencia de síndrome de dificultad respiratoria.

Los resultados del estudio demuestran que los neonatos de las madres adolescentes que participaron del estudio tuvieron altas tasas de prematuridad e internación en la UCIN. Asimismo, los autores destacan que éste sería el primer estudio en demostrar que la alta tasa de internación en la UCIN estuvo asociada con parto prematuro en este grupo. Otro dato a destacar es la elevada tasa de consanguinidad encontrada en los embarazos estudiados, característica que suele variar según las distintas regiones geográficas. Se debe tener presente que los neonatos de parejas consanguíneas se asocian con bajo peso al nacer, parto prematuro y alteraciones congénitas.

Por otra parte, los hallazgos del presente trabajo concuerdan con estudios previos que indican tasas elevadas de parto prematuro, bajo peso para la edad gestacional y bajo peso al nacer en neonatos de madres adolescentes. Asimismo, otros estudios señalaron un incremento en el riesgo de parto por cesárea y una mayor mortalidad neonatal en el caso de las madres adolescentes, hallazgos que no fueron corroborados por el presente ensayo. Por último, un estudio previo informó que los niños nacidos de madres adolescentes tienen altas tasas de rehospitalización, por lo que se ha sugerido que esta población, incluso con niños de peso normal, debería recibir educación adicional para poder prevenir las causas de rehospitalización.

En conclusión de los autores, el embarazo en las adolescentes es una situación de alto riesgo, tanto para la madre como para el niño. Los neonatos prematuros nacidos de madres adolescentes presentan altas tasas de internación en la UCIN. Además, el seguimiento de las madres adolescentes durante el embarazo suele ser inadecuado. Por lo tanto, sería útil la implementación de programas educativos y socioculturales para adolescentes a fin de minimizar los riesgos que conlleva el embarazo en esta población.



+ Información adicional en

[www.sicisalud.com/dato/insic.php/132105](http://www.sicisalud.com/dato/insic.php/132105)

### 8 - Evalúan la Utilidad del Índice de Pulsatilidad de la Arteria Uterina para Pesquisar el Riesgo de Preeclampsia y de Resultados Adversos de la Gestación en Embarazos Gemelares

*Klein K, Mailath-Pokorny M, Worda C y colaboradores*

**American Journal of Obstetrics and Gynecology** 205(6): 549-549, Dic 2011

Los embarazos gemelares se asocian con tasas de mortalidad y morbilidad superiores a las de los embarazos únicos y el riesgo de resultados adversos es aun más alto en los gemelares monocoriónicos que en los dicoriónicos. Estas tasas de morbilidad y mortalidad superiores se relacionan principalmente con las complicaciones prenatales, el parto pretérmino y la insuficiencia uteroplacentaria.

La preeclampsia es la causa principal de morbilidad y mortalidad materna y perinatal y afecta a aproximadamente al 2% de los embarazos únicos; mientras que es 2 a 4 veces superior en los embarazos gemelares. Fisiológicamente, el trofoblasto invade las arterias espiraladas y las transforma en canales más amplios. Normalmente, la impedancia al flujo en las arterias uterinas disminuye entre las 6 y las 24 semanas de gestación, para permanecer constante posteriormente. En la preeclampsia, la invasión trofoblástica está alterada, lo que provoca un aumento en la resistencia placentaria, con alteraciones en el patrón de flujo sanguíneo en la ecografía Doppler. El índice de pulsatilidad (IP) en las arterias uterinas aumenta en el primer y el segundo trimestre del embarazo. La preeclampsia puede dividirse en preeclampsia temprana y tardía; la primera se asocia con un riesgo aumentado de mortalidad y morbilidad materna; así como de retraso de crecimiento intrauterino (RCIU). El incremento en el IP de la arteria uterina se relaciona con un riesgo aumentado de resultados adversos incluso en embarazos únicos de

bajo riesgo. La medición del IP en la arteria uterina por ecografía Doppler a las 22-23 semanas de gestación en embarazos gemelares puede identificar aquellos con un riesgo incrementado de preeclampsia, aunque la sensibilidad parece ser inferior comparado con los embarazos únicos. El objetivo de la presente investigación fue evaluar la utilidad de la media, el valor mínimo y el valor máximo del IP de las arterias uterinas para pesquisar el riesgo de preeclampsia y de resultados adversos de la gestación en embarazos gemelares y, entre éstos, comparar los monocoriónicos y los dicoriónicos.

El estudio fue de pesquisa y su fin fue evaluar la utilidad de la media, el valor mínimo y el máximo del IP en las arterias uterinas para determinar el riesgo de preeclampsia y resultados adversos de la gestación debido a insuficiencia uteroplacentaria en embarazos gemelares. Se llevó a cabo en el Departamento de Obstetricia y Ginecología de la *Medical University of Vienna*, un centro de atención especializada de embarazos de alto riesgo. Se incluyeron en la investigación, de tres años de duración, 423 embarazos gemelares con resultados anormales en la ecografía Doppler en las semanas 20-22 de gestación. Luego de las exclusiones, se analizaron 365 mujeres, las cuales contaban con la pesquisa del primer trimestre realizada en las semanas 11 a 13.6 de gestación, en la cual se determinó la corionicidad y la edad gestacional. En esa pesquisa del primer trimestre también se calcularon los riesgos para anomalías cromosómicas mediante la medición de la translucencia nucal, el hueso nasal y la regurgitación en la válvula tricúspide. Además, se registraron las características y los antecedentes médicos de las participantes.

A las 20-22 semanas de gestación, en todas las mujeres se realizó una ecografía transabdominal Doppler para detectar anomalías fetales y se midió el IP de ambas arterias uterinas.

A partir de las 16 semanas de gestación, los embarazos gemelares monocoriónicos se siguieron rutinariamente cada dos semanas, y los dicoriónicos cada cuatro semanas, hasta el parto. En cada consulta se evaluó el crecimiento fetal y la cantidad de líquido amniótico; así como se midió la presión arterial materna y se realizó un examen de orina mediante tiras reactivas. Se midieron los valores Doppler fetales de la arteria umbilical y, en caso de ser necesario, de la arteria cerebral media y del conducto venoso. Las características demográficas y los datos sobre los resultados del embarazo se obtuvieron de las historias clínicas hospitalarias.

Los criterios principales de valoración fueron el diagnóstico de preeclampsia (temprana: parto antes de las 34 semanas de gestación, y tardía: parto después de las 34 semanas de gestación) y de resultados adversos del embarazo (hipertensión gestacional, preeclampsia, RCIU fetal, desprendimiento de placenta, mortinatos y parto prematuro antes de las 32 semanas).

Se estudiaron las diferencias entre los embarazos gemelares monocoriónicos y dicoriónicos con respecto al IP en la arteria uterina y se determinó la relación entre la media, los valores mínimos y máximos del IP aumentados y los resultados adversos del embarazo. Asimismo, se calcularon la sensibilidad, la tasa de falsos positivos, el valor predictivo positivo, el valor predictivo negativo y el índice de probabilidad (*likelihood ratio*, [LR]) con los intervalos de confianza del 95% (IC) de la media, el valor mínimo y el valor máximo del IP superiores al percentil 95 para la preeclampsia, preeclampsia temprana y resultados adversos del embarazo. Además, se evaluó toda la cohorte en cuanto al riesgo

de preeclampsia y de resultados adversos del embarazo, con la inclusión de los siguientes parámetros: raza, edad materna, índice de masa corporal (IMC), hábito de fumar, número de partos, método anticonceptivo, corionicidad e IP incrementado en las arterias uterinas.

Se utilizaron las normas de la *International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy* para las definiciones de hipertensión gestacional y preeclampsia. La hipertensión gestacional se definió como una presión arterial diastólica de 90 mm Hg o más en al menos dos mediciones separadas por cuatro horas después de las 20 semanas de gestación en mujeres previamente normotensas y sin proteinuria significativa. Se consideró preeclampsia la hipertensión gestacional y proteinuria de 300 mg o más en 24 horas o al menos dos cruces en las tiras reactivas de orina en dos oportunidades.

En cuanto al análisis estadístico, las variables continuas paramétricas se presentaron como media  $\pm$  desviación estándar, las variables continuas no paramétricas como medianas y los datos categóricos como porcentajes. Se realizaron análisis de regresión logística univariados y multivariados y la prueba del LR para identificar los factores de riesgo independientes de preeclampsia y resultados adversos del embarazo.

Se contó con datos completos de 365 embarazos gemelares, de los cuales 266 fueron dicoriónicos (72.9%) y 99 monocoriónicos (27.1%). La media de la edad gestacional al momento de la ecografía alterada fue de 20.6 ( $\pm$  1.1) semanas de gestación. De la cohorte evaluada, siete mujeres (1.9%) tenían hipertensión preexistente. Se registraron 113 embarazos con resultados adversos (30.9%): 17 pacientes (4.7%) con hipertensión gestacional, 34 (9.3%) con preeclampsia, seis de los cuales con preeclampsia temprana que parieron antes de las 34 semanas de gestación (1.6%) y 28 con preeclampsia tardía que parieron luego de las 34 semanas (7.7%). En 37 embarazos gemelares (10.1%), se diagnosticó RCIU. Hubo dos mortinatos (0.5%) y cuatro casos de desprendimiento placentario (1.1%). En total, 42 mujeres (11.5%) parieron antes de las 32 semanas de gestación.

Las mujeres con preeclampsia eran de mayor edad ( $p = 0.004$ ), un mayor IMC ( $p < 0.001$ ), con mayor frecuencia eran no fumadoras ( $p = 0.04$ ) y tenían antecedentes de preeclampsia ( $p = 0.008$ ). Las pacientes con resultados adversos del embarazo tuvieron mayor edad ( $p = 0.008$ ), con mayor frecuencia fueron nulíparas ( $p = 0.004$ ) y habían recibido tratamientos de reproducción asistida ( $p = 0.003$ ) y parieron antes ( $p < 0.001$ ) que los controles. Los partos de los gemelos monocoriónicos se produjeron antes que los correspondientes a los dicoriónicos (mediana, 35.6 semanas y 36.6 semanas, respectivamente,  $p < 0.001$ ).

La mediana y el percentil 95 para la media del IP de las arterias uterinas fue de 0.79 (0.38–3.12) y de 1.30, respectivamente; mientras que los valores correspondientes de mediana y percentil 95 para el valor mínimo de IP fueron de 0.69 (0.15–2.73) y 1.10, respectivamente, y para el valor máximo de IP de 0.87 (0.48–3.50) y 1.53, respectivamente. Entre los embarazos gemelares monocoriónicos y dicoriónicos no hubo diferencias significativas en la mediana y el percentil 95 para la media, valor máximo y valor mínimo del IP.

Se encontró que la media, el valor mínimo y el valor máximo del IP de las arterias uterinas superiores al percentil 95 en las semanas 20-22 de gestación fueron factores de riesgo significativos para preeclampsia, preeclampsia temprana, resultados adversos del embarazo, hipertensión gestacional y RCIU fetal. No hubo diferencias significativas en las tasas de sensibilidad y especificidad entre la media, valor mínimo y valor máximo del IP mayores al percentil 95 con respecto a la preeclampsia, preeclampsia temprana y resultados



adversos del embarazo. Sin embargo, el riesgo de presentar preeclampsia aumentó en 15 veces si el valor máximo del IP se encontraba por encima del percentil 95, en 11 veces si la media del IP era superior al percentil 95, y en 5 veces si lo era el valor mínimo del IP. El riesgo de presentar preeclampsia temprana aumentó en 9 veces, independientemente de si la media, el valor mínimo y el valor máximo del IP eran mayores que el percentil 95.

El riesgo de resultados adversos del embarazo, se incrementó en 6 veces si la media o el valor máximo del IP se encontraban por encima del percentil 95 y en 4 veces si el valor mínimo del IP era mayor del percentil 95. Para una tasa del 5% de falsos positivos, la sensibilidad para preeclampsia fue del 35%, del 29% y del 27%, si la media del IP, el valor mínimo del IP y el valor máximo del IP se encontraban elevados, respectivamente. Para la pesquisa de preeclampsia, la mayor sensibilidad y especificidad se encontró con el valor máximo del IP por encima del percentil 95 en comparación con la media y el valor mínimo del IP superiores al percentil 95. El LR para una prueba positiva con respecto al riesgo de preeclampsia es más elevado para el valor máximo del IP por encima del percentil 95; mientras que para los resultados adversos del embarazo, el LR fue similar para la media y el valor máximo del IP superiores al percentil 95.

Los análisis de regresión mostraron que la edad materna, el IMC materno y la media del IP de las arterias uterinas se asociaron con preeclampsia. Sólo la media del IP fue un factor de riesgo significativo de preeclampsia temprana. La edad materna, el IMC materno, el número de partos y la media del IP de las arterias uterinas fueron factores de riesgo significativos para resultados adversos del embarazo.

Comentan los autores que los resultados de su estudio demostraron que la media, el valor mínimo y el valor máximo del IP por encima del percentil 95 en las semanas 20-22 de gestación se asociaron con un riesgo aumentado de preeclampsia, preeclampsia temprana y resultados adversos de la gestación en embarazos gemelares. La identificación de embarazos gemelares en riesgo de preeclampsia puede mejorar la oportunidad de la implementación de intervenciones terapéuticas y del momento del parto.

Los hallazgos confirman que el IP de las arterias uterinas es inferior en los embarazos gemelares que en las gestaciones únicas, como se informó previamente.

En la presente investigación, no se encontraron diferencias entre los embarazos gemelares monocoriónicos y dicoriónicos en el IP de las arterias uterinas (media, valor máximo y valor mínimo); así como tampoco las hubo en el diagnóstico de preeclampsia y resultados adversos de la gestación. El parto de los gemelos monocoriónicos se produjo significativamente antes que el de los dicoriónicos, pero no hubo diferencias significativas en cuanto al parto antes de las 32 semanas de gestación.

En concordancia con investigaciones previas, se encontró una sensibilidad inferior para la preeclampsia en los embarazos gemelares con respecto a los embarazos únicos.

Para la pesquisa de preeclampsia, la mayor sensibilidad y especificidad se encontró con la utilización del valor máximo del IP por encima del percentil 95 en comparación con la media y el valor mínimo del IP superiores al percentil 95.

En el modelo multivariado, la edad materna, el IMC materno y la media del IP se asociaron significativamente con la preeclampsia.

En conclusión, el valor máximo del IP por encima del percentil 95 se asoció con un riesgo incrementado de preeclampsia en embarazos gemelares en el segundo trimestre del embarazo.

## 9 - Presencia de Variantes Oncogénicas de HPV en la Pesquisa de Cáncer Cervical de Pacientes Posmenopáusicas

Gyllensten U, Gustavsson I, Lindell M, Wilander E

*Gynecologic Oncology* 125(2):343-5, May 2012

La implementación de la pesquisa mediante técnicas de tinción de Papanicolaou (PAP) se ha asociado con una reducción relevante de la prevalencia del cáncer de cuello uterino. Sin embargo, se admite como limitación de esta estrategia la variabilidad de la sensibilidad de la tinción de PAP en relación con la edad de las pacientes. En este contexto, se señala que, a pesar de la elevada prevalencia de esta neoplasia en las mujeres posmenopáusicas, los beneficios de la pesquisa mediante PAP para detectar una neoplasia intraepitelial cervical (CIN) no ha sido definido en ese grupo etario. Aunque no se dispone de biomarcadores alternativos, se reconoce que la pesquisa de los serotipos del papilomavirus humano (HPV) de alto riesgo permitiría la identificación de una mayor proporción de pacientes con lesiones CIN2+ en comparación con las técnicas de PAP. No obstante, las pruebas de detección de HPV resultan poco específicas, dado que muchas de estas infecciones virales son transitorias.

En el presente ensayo, se describen los resultados de un análisis de una cohorte de 2 113 mujeres posmenopáusicas de entre 55 y 76 años, a las que se ofreció tanto la realización de pruebas de detección de HPV de alto riesgo como la pesquisa mediante PAP en el marco de sus controles ginecológicos. El método de reconocimiento de la presencia de HPV consistió en la aplicación de la muestra endocervical en medios específicos para extracción de ADN, con posterior reacción en cadena de la polimerasa con modalidad multiplex para los tipos 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 y 59. En aquellas pacientes con resultados positivos para la presencia de HPV se efectuó una revisión del PAP simultáneo y de resultados previos, así como otros antecedentes ginecológicos. El criterio de valoración consistió en la verificación histológica de lesiones CIN2+ obtenidas por medio de colposcopia.

Según informan los investigadores, se identificó HPV de alto riesgo en 130 participantes (6.2%), de las cuales el 22% (n = 17) presentaban lesiones CIN2+ en la evaluación histológica. Se reconoció que los resultados del PAP fueron anormales en el 9.7% de las participantes con pruebas positivas para HPV (n = 12); en este subgrupo de mujeres, la prevalencia de lesiones CIN2+ verificadas por histología fue de 67%, en comparación con una proporción del 14% entre las participantes con resultados positivos para HPV, pero con un PAP normal. Por consiguiente, se admite que un grupo numeroso de mujeres con lesiones preneoplásicas no son identificadas por los programas de pesquisa. Estos resultados son congruentes con los datos de otros modelos previos, por lo que se señala que la realización de un único PAP se vincula con bajos índices de sensibilidad en las pacientes posmenopáusicas.

Por otra parte, en aquellas mujeres con resultados anormales de PAP y detección de HPV, se corroboró una prevalencia de CIN2+ del 67%, con una tasa correspondiente de sólo 14% en casos de PAP normal. Estos resultados permiten señalar que la pesquisa mediante pruebas citológicas durante el seguimiento incrementa la especificidad de la estrategia de cribado, en comparación con la sola detección por medio de una única prueba de detección de HPV.

En otro orden, el serotipo 16 fue la variante más frecuente, sucedida de los tipos 18/45 y 33/52/58 (29%, 20% y 14%, en ese orden). Sin embargo, la prevalencia de HPV16 no fue mayor entre las pacientes con lesiones CIN2+ en comparación con la media de las restantes pacientes con pruebas positivas

para HPV. Por consiguiente, el porcentaje de lesiones cervicales relacionadas con HPV16 parece reducirse en función de la edad; de este modo, numerosos casos de cáncer de cuello uterino podrían deberse a infecciones por tipos de HPV no incluidos en las vacunas disponibles en la actualidad.

Los investigadores hacen énfasis en la realización de futuros estudios para definir la prevalencia de serotipos de HPV de alto riesgo en pacientes posmenopáusicas, con el objetivo de reducir la probabilidad de cáncer de cuello uterino. Se concluye remarcando la necesidad de disponer de vacunas con cobertura de un mayor número de serotipos oncogénicos para asegurar la protección de las mujeres de este grupo etario.



+ Información adicional en  
www.siiisalud.com/dato/insiiic.php/131946

## 10 - Estudian la Relación entre la Violencia Doméstica y la Depresión Posparto en Embarazadas

Zhang Y, Zou S, Cao Y, Zhang Y

*International Journal of Gynecology & Obstetrics* 113(1): 26-30, Abr 2011

La violencia doméstica durante el embarazo representa un problema social y de salud pública, con un impacto sobre la salud mental de la mujer, con tasas que varían a nivel mundial entre el 0.9% y el 20%. La violencia doméstica comprende tres subtipos (física, sexual y psicológica). Los estudios previos evaluaron la relación entre la violencia física y sexual con la depresión posparto, pero no examinaron el papel de la violencia psicológica. Sólo una investigación brasileña informó que la violencia psicológica durante el embarazo fue un factor de riesgo principal para la depresión posparto, pero ese trabajo tuvo limitaciones, ya que no consideró otros factores de riesgo psicológico y social.

El bagaje cultural influye sobre la comprensión de la violencia doméstica durante el embarazo. En China, la violencia física y sexual durante el embarazo se produce menos frecuentemente que en los países de ingresos altos; aunque poco se sabe qué ocurre con la violencia psicológica en China continental y sus efectos sobre la salud mental. El objetivo de este estudio fue determinar la relación entre la violencia doméstica durante el embarazo y la depresión posparto en mujeres chinas; así como identificar los factores de riesgo de depresión posparto.

Entre el 6 de octubre de 2006 y el 11 de febrero de 2007, las mujeres que tuvieron un parto espontáneo normal o por cesárea en el *Women and Child Health Centre* de Changsha, la capital de la provincia de Hunan, China, participaron de la presente investigación. Se excluyeron las mujeres con enfermedades graves o complicaciones. Las mujeres participaron de dos entrevistas en un ámbito privado y se les garantizó la confidencialidad de la información. La primera entrevista se realizó en la guardia, luego de la internación, y se utilizó la versión china del *Abuse Assessment Screen* (AAS) para evaluar si la embarazada experimentó violencia doméstica durante el embarazo actual o en el año precedente. Este cuestionario indaga sobre la presencia de abuso emocional, físico o sexual. El grupo de violencia doméstica comprendió a las mujeres que respondieron afirmativamente, que habían sido sometidas a abuso en al menos tres oportunidades y que informaron angustia emocional.

Luego de la primera entrevista se recolectó información sobre el tipo de parto, la edad de la participante, el nivel

de educación y la ocupación, tanto de la mujer como de su marido. Además, se recogieron las variables sociopsicológicas como el antecedente de consumo excesivo de alcohol y el hábito de fumar, el embarazo no deseado, el número de abortos previos, las actitudes de aceptación de la violencia, los antecedentes de haber sido testigo de hechos violentos y la preocupación sobre la salud o el sexo del niño. Se evaluó el apoyo social de los miembros de la familia y amigos mediante una escala que combinó diez medidas objetivas y subjetivas. Las estrategias de adaptación (positivas o negativas) se evaluaron con un cuestionario que incluyó 20 ítems. Para evaluar los rasgos de personalidad de las participantes se utilizó el cuestionario *Eysenck Personality Questionnaire* (EPQ). Por último, la autoestima se valoró por la escala *Rosenberg Self-Esteem Scale*, que consiste en 10 ítems. La segunda entrevista se realizó 30 a 42 días después del parto y en ella se evaluaron los síntomas de depresión posparto con la escala *Edinburgh Postpartum Depression Scale* (EPDS) que incluye 10 ítems, con un puntaje de 0 a 3. Un puntaje más alto indicó síntomas más graves de depresión y un puntaje de 13 o más se recomendó para la pesquisa de la enfermedad depresiva luego del parto.

Se utilizó el análisis de regresión logística para estimar los *odds ratio* (OR), con los intervalos de confianza del 95% (IC) de las asociaciones entre depresión posparto y los tipos de violencia doméstica durante el embarazo, los factores sociodemográficos y las características psicológicas. Para realizar las comparaciones de los datos demográficos entre las mujeres que experimentaron violencia doméstica y las que no la presentaron se aplicaron las pruebas de la *t* y de *chi* al cuadrado, mientras que para comparar las estrategias de adaptación, el apoyo social, la autoestima y los puntajes del EPQ, se utilizó la prueba de la *Z*, con pruebas no paramétricas. La relación entre la depresión posparto y las variables sociopsicológicas se evaluó con la correlación de Spearman. Se utilizaron los modelos de regresión logística para evaluar los factores de riesgo de la depresión posparto. Un valor de  $p < 0.05$  se consideró estadísticamente significativo.

De las 846 embarazadas que completaron el cuestionario AAS, 96 (11.3%) informaron haber experimentado violencia doméstica y se incluyeron en el grupo de violencia doméstica. En total, 59 (7%) mujeres informaron violencia psicológica durante el embarazo índice, 33 (3.9%) violencia psicológica durante el embarazo índice y violencia sexual dentro del año precedente y 4 (0.5%) abuso psicológico y físico durante el embarazo índice y abuso sexual dentro del año precedente. Ninguna mujer informó haber sufrido violencia física solamente. De las 750 participantes que no informaron abuso, se seleccionaron al azar 150 para ser incluidas en el grupo sin violencia doméstica.

El análisis de los datos demográficos indicó que los maridos tuvieron más probabilidad de ser violentos si no tenían un empleo administrativo y si tenían un mayor nivel socioeconómico. No se encontraron diferencias significativas entre los grupos de violencia doméstica y sin violencia doméstica en cuanto a la edad promedio de la mujer, el nivel de educación de la mujer y su marido, las condiciones de vida y otras características demográficas.

A los 30–42 días posparto, ocho mujeres (cinco en el grupo de violencia doméstica y tres en el grupo sin violencia doméstica) informaron violencia posparto. Estos ocho casos se excluyeron del análisis para ajustar por el efecto de la violencia posparto sobre la depresión. De las 215 mujeres, 67 (31.2%) tuvieron una pesquisa positiva para depresión posparto (54 [25.1%] en el grupo de violencia doméstica y 13 [6%] en el grupo sin violencia doméstica). Las diferencias entre los grupos fueron estadísticamente significativas (*chi* al cuadrado = 72.41,  $p < 0.0001$ ; OR 17.05, IC: 8.22–35.33).

Las mujeres en el grupo de violencia doméstica también presentaron puntajes más altos en la escala EPDS que aquellas en el grupo sin violencia doméstica ( $13.01 \pm 2.95$  contra  $8.99 \pm 3.07$ ), con una diferencia estadísticamente significativa ( $p = 0.0003$ ).

El grupo de depresión posparto tuvo mayor probabilidad de haber sido testigo de hechos violentos, aceptar la violencia como un hecho de la vida, tener un embarazo no deseado, haber tenido un aborto, preocuparse por la salud del niño, tener un marido jugador o con una alta ingesta de alcohol o un consumo personal excesivo de alcohol. Las pruebas no paramétricas demostraron baja autoestima y estrategias adaptativas negativas, con poco apoyo social y menos estrategias adaptativas positivas. No hubo diferencias en el EPQ.

Luego del ajuste por la ocupación y el ingreso familiar, la gravedad de la depresión posparto se correlacionó positivamente con la violencia psicológica durante el embarazo, el abuso sexual dentro del año precedente, una actitud de aceptación acerca de la violencia, un consumo excesivo de alcohol por la embarazada y su marido, un embarazo no deseado, estrategias de adaptación negativas y preocupación acerca de la salud del niño; mientras que la correlación fue negativa con el apoyo social. No se encontró una correlación entre la depresión posparto y el aborto, el puntaje en el EPQ, la baja autoestima y el haber sido testigo de hechos violentos.

Los modelos de regresión logística mostraron que la actitud de aceptación de la violencia, la violencia psicológica durante el embarazo, el embarazo no deseado, la ocupación del marido, la ingesta excesiva de alcohol del marido y la preocupación acerca de la salud del niño fueron factores de riesgo de depresión posparto.

Comentan los autores que los resultados de su investigación demostraron que el 11.3% de las mujeres chinas experimentaron violencia doméstica durante su embarazo índice o en el año precedente. Todas las mujeres que experimentaron violencia doméstica informaron que fue psicológica durante el embarazo índice y ninguna comunicó violencia física solamente. Estos resultados indican que los maridos pueden controlar su conducta violenta durante el embarazo por miedo a dañar al feto o que la mujer puede ser reacia a informar la violencia física por vergüenza. En total, en el 31.2% de las mujeres se detectó depresión posparto; 25.1% de las cuales habían sido sometidas a abuso, y en el 6% no lo hubo. La depresión posparto fue más frecuente entre las mujeres sometidas a violencia doméstica con respecto a las que no la padecieron, hallazgo congruente con otros estudios. La depresión posparto en esta investigación se asoció principalmente con violencia psicológica durante el embarazo, violencia sexual durante el año precedente al embarazo, el embarazo no deseado y una actitud de aceptación hacia la violencia. La violencia psicológica durante el embarazo fue un factor de riesgo significativo de depresión posparto; hallazgo que concuerda con ensayos previos. Otros factores encontrados en este estudio como de riesgo de depresión posparto fueron el embarazo no deseado, la actitud de aceptación hacia la violencia, la ocupación del marido y la preocupación acerca de la salud del niño.

En conclusión, la violencia psicológica durante el embarazo, una actitud de aceptación de la violencia y el embarazo no deseado fueron los factores de riesgo principales de depresión posparto en las embarazadas chinas. Estos hallazgos remarcan la importancia de realizar intervenciones entre las poblaciones vulnerables de los países de bajos ingresos.

## 11 - Analizan los Factores de Riesgo Maternos para el Parto Pretérmino

Di Renzo G, Giardina I, Petraglia F y colaboradores

European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology 159(2):342-346, Dic 2011

El parto pretérmino (PPT) se define como el ocurrido antes de las 37 semanas de gestación, con una incidencia que varía según las características demográficas y geográficas de la población. En Italia, el PPT comprende entre 6% y el 7% de todos los nacimientos. Los factores asociados con la fisiopatología del PPT son la hemorragia decidual, los factores mecánicos, los cambios hormonales y las infecciones cervicovaginales. La incidencia de PPT está en aumento debido en parte a que algunos casos que ahora resultan en PPT antes correspondían a abortos tardíos del segundo trimestre.

En los países industrializados el incremento en los PPT se relaciona con el incremento en la edad materna, los tratamientos de fertilización asistida y los nuevos factores de riesgo relacionados con el estilo de vida. El índice de masa corporal (IMC) materno, el estado nutricional, las enfermedades crónicas (hipertensión, diabetes mellitus), las malformaciones o infecciones intrauterinas y las enfermedades endocrinas se relacionaron con un riesgo aumentado de PPT. Hay pruebas sólidas que indican que el antecedente de un PPT es el factor predictivo más significativo. Los abortos previos, independientemente del tipo (espontáneo o inducido) incrementan la posibilidad de PPT. Las pruebas diagnósticas invasivas como la amniocentesis o la vellocentesis constituyen un potencial factor de riesgo. Sobre la base de estos datos se deduce que la etiología del PPT es multifactorial y se asocian numerosos factores como los sociales, psicológicos, biológicos y genéticos. El objetivo de este estudio fue identificar los factores de riesgo maternos para PPT espontáneo en comparación con el parto de término, para identificar las mujeres de alto riesgo y brindar un panorama de la situación italiana.

El diseño del estudio fue multicéntrico, observacional, retrospectivo y transversal. La población evaluada comprendió 7 634 mujeres reclutadas de nueve maternidades de hospitales universitarios de Italia (cuatro en el norte: Milán, Módena, Turín y Trieste; tres en el centro: Ancona, Perugia y Siena, y dos en el sur: Catania y Foggia). Se revisaron las historias clínicas de los partos producidos entre abril y diciembre de 2008. Los principales criterios de inclusión fueron: los PPT vaginales o partos espontáneos de término ocurridos en cada centro participante durante el período de estudio. Se excluyeron los partos no espontáneos (cesárea), los embarazos gemelares, la preeclampsia, las malformaciones fetales y las alteraciones en el cariotipo.

Para todos los casos se aplicaron estadísticas descriptivas. Para las variables continuas se calcularon la media, el desvío estándar, la mediana, el valor mínimo y el valor máximo. Se utilizó un análisis de regresión logística multivariado para identificar los factores predictivos independientes de PPT espontáneo. Las covariables fueron: edad, empleo, IMC, hábito de fumar, diabetes mellitus, hipertensión arterial crónica, asma, enfermedades endocrinas, malformaciones uterinas congénitas y adquiridas, embarazo previo menos de un año antes del parto actual, aborto previo, cesárea previa, PPT previo, fertilización *in vitro* (FIV), amniocentesis y vellocentesis. Se calcularon los *odds ratio* (OR), con los intervalos de confianza del 95% (IC). Un valor de  $p$  menor de 0.05 de dos colas se consideró estadísticamente significativo.

Se reclutaron 7 634 mujeres, de las cuales 338 tuvieron un PPT espontáneo y 7 296 un parto de término. El 75% de las participantes era menor de 35 años y el 61.4% tuvo un

IMC de 25 o menos. En la muestra evaluada se registró un bajo porcentaje de mujeres fumadoras (10%) o con diabetes mellitus (4%), hipertensión arterial crónica (1.5%), asma (2.9%), enfermedades endocrinas (4.3%) y malformaciones uterinas congénitas o adquiridas (1%). En esta población hubo una distribución equitativa con respecto al tipo de empleo (trabajo físico: 51.7%, trabajo intelectual: 48.3%). Con respecto a los antecedentes obstétricos, el 22.7% de las mujeres tuvieron un aborto previo, el 2.1% un PPT previo, el 3% cesárea previa, el 6.2% un embarazo menos de un año antes que el actual; sólo el 1.5% de los embarazos fue producto de una FIV y el 19.2% se sometió a una amniocentesis o una vellocentesis en el segundo trimestre.

Se encontró un riesgo aumentado significativo de PPT en las mujeres con IMC > 25 (OR = 1.662; IC = 1.033–2.676;  $p = 0.0365$ ) y aquellas con un trabajo físico pesado (OR = 1.947; IC = 1.182–3.207;  $p = 0.0089$ ). También, hubo una asociación significativa entre el PPT y los antecedentes reproductivos, ya que el aborto previo (OR = 1.954; IC = 1.162–3.285;  $p = 0.0116$ ) y la cesárea anterior (OR = 2.904; IC = 1.066–7.910;  $p = 0.0371$ ) se correlacionaron positivamente con un riesgo incrementado de PPT y se encontró una asociación significativa estadísticamente muy alta entre el PPT y el PPT previo (OR = 3.412; IC = 1.342–8.676;  $p = 0.0099$ ). Las otras covariables analizadas como factores de riesgo potenciales de PPT no alcanzaron significación estadística ( $p > 0.05$ ).

Comentan los autores que los resultados de la presente investigación realizada en una muestra significativa de la población italiana demostraron la asociación de ciertos factores de riesgo con el PPT como el empleo de la madre, el IMC materno y los antecedentes reproductivos. En la bibliografía publicada, ya se mencionó un incremento significativo en el riesgo de PPT y el estado nutricional y metabólico de las mujeres. Los estudios previos realizados en diferentes países (Irlanda, China, Polonia, Brasil) demostraron que los eventos estresantes prenatales importantes y la actividad física pueden tener un papel en el riesgo aumentado de PPT.

La investigación actual confirmó que factores ocupacionales, especialmente los relacionados con una demanda física, se relacionaron con el PPT. El principal factor de riesgo de PPT identificado en el presente ensayo fue el PPT espontáneo previo, con un OR de casi 3.5; hallazgo que concuerda con estudios previos. Los antecedentes de aborto fueron también un factor de riesgo de PPT, aunque la correlación fue menos significativa que con el PPT previo. La cesárea anterior también se asoció sustancialmente con el riesgo de PPT, con un OR de casi 3.

El embarazo previo con un intervalo inferior a un año con el actual no mostró una correlación con el PPT. La falta de una asociación significativa entre la FIV y el PPT posiblemente se debió al escaso número de casos en la muestra.

Según los investigadores hay pocos estudios que hayan analizado los factores de riesgo materno de PPT relacionados con una población específica. Sin embargo, consideran que es muy importante obtener esta información debido a que el PPT es la causa principal de morbilidad y mortalidad neonatal en los países desarrollados. Los estudios descriptivos como el presente permiten obtener una tendencia, relacionada con un país determinado, de los factores de riesgo en una población específica.

Los investigadores concluyen que en la población italiana analizada, se encontró una asociación significativa entre el PPT y ciertos factores maternos como el IMC, el tipo de empleo, el aborto previo, el PPT previo y la cesárea previa.

 Información adicional en [www.sicisalud.com/dato/resiic.php/127237](http://www.sicisalud.com/dato/resiic.php/127237)

## 12 - Describen un Caso de Carcinoma *in Situ* del Muñón Cervical Resuelto mediante Traquelectomía Laparoscópica

Parkar R, Hassan M, Otieno D, Baraza R

*Journal of Gynecological Endoscopy and Surgery* 2(1):58-60, Ene 2011

Se ha informado que la remoción del muñón cervical remanente tras la histerectomía subtotal puede llevarse a cabo por medio de técnicas de laparoscopia. Las ventajas señaladas para este abordaje incluyen la posibilidad de eliminar las adherencias a nivel del muñón y la potencial evaluación de los ganglios linfáticos pelvianos.

Los autores comunican el caso de una paciente de 43 años que consultó por secreción vaginal persistente y ocasional hemorragia posterior al coito. Entre sus antecedentes personales se destacaban una histerectomía subtotal efectuada a los 26 años por una hemorragia posterior a un parto normal, así como la presencia de displasia grave del cuello uterino asociada con el virus del papiloma humano, dos años antes de la consulta de referencia.

El examen físico general, cardiovascular, respiratorio y abdominal fue normal. En la evaluación ginecológica, se describieron genitales externos normales con mucosa vaginal sin alteraciones. No se reconoció la presencia del útero, mientras que no se identificó dolor ni masas en los anexos. Se efectuó un examen citológico, con diagnóstico anormal. Se ofreció en consecuencia la realización de una traquelectomía.

Durante la endoscopia, no se reconocieron alteraciones a nivel hepático o biliar. No se identificó el ovario derecho, mientras que el ovario izquierdo era microscópicamente normal. Se observaron adherencias densas en el fondo del saco de Douglas que involucraban el tubo digestivo, la vejiga y el muñón cervical. Los ganglios linfáticos se visualizaron tras la inyección intracervical de azul de metileno y daban la impresión de ser normales. Se procedió a la lisis de las adherencias por medio de disección, cauterio bipolar y escalpelo armónico, con repleción caudal de la vejiga, apertura de la cúpula vaginal y exéresis del muñón cervical. Los parámetros hemodinámicos se mantuvieron estables, con una pérdida hemática estimada de 100 ml. Después de una semana de seguimiento, la paciente se encontraba recuperada. El diagnóstico histológico de la pieza anatómica correspondía a un carcinoma *in situ*.

Se agrega que la histerectomía subtotal se considera un procedimiento seguro como alternativa a la histerectomía total por vía abdominal en mujeres con afecciones uterinas benignas o con complicaciones obstétricas como la hemorragia grave posparto. En una casuística previa de pacientes con histerectomía laparoscópica supracervical ( $n = 70$ ), se informó la aparición de síntomas relacionados con el muñón cervical en un 24.3% de los casos, dentro de un período de 14 meses. En otra revisión retrospectiva ( $n = 41$ ), se señaló que, si bien la histerectomía laparoscópica motivada por enfermedades uterinas benignas era un procedimiento satisfactorio, se requiere apropiada vigilancia para el enfoque de las potenciales afecciones del muñón cervical.



Información adicional en [www.sicisalud.com](http://www.sicisalud.com): otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.

En el caso expuesto por los autores, se diagnosticó un carcinoma *in situ*. En este contexto, en un análisis de los resultados de 310 traquelectomías efectuadas en una única institución en un período de 29 años, se reconoció que la tasa de complicaciones del abordaje vaginal era de 80%, en comparación con un 37% para los procedimientos de abordaje abdominal. Mientras que la cervicitis era el motivo más frecuente de esa cirugía (55%), el carcinoma *in situ* había sido la causa de la traquelectomía en un 5% de las pacientes.

 Información adicional en  
www.siicsalud.com/dato/insic.php/131938

### 13 - Ventajas del Agregado de Quimioterapia al Tratamiento de Quimiorradiación en el Adenocarcinoma Cervical Avanzado

Tang J, Tang Y, Yang J, Huang S

**Gynecologic Oncology** 125(2):297-302, May 2012

El cáncer cervical es uno de los más frecuentes en las mujeres, especialmente en África, Asia y América del Sur; sin embargo, en la mayoría de los casos y pese a la disponibilidad de programas efectivos de detección, en China se diagnostican en etapas avanzadas. La variedad de carcinoma cervical escamoso (CCE) es la más frecuente (70%). Se observó un aumento importante en la incidencia de adenocarcinoma cervical invasivo en las últimas décadas, que alcanza actualmente el 25% de los casos. Los conocimientos sobre el tratamiento del cáncer cervical provienen mayormente de estudios referidos al CCE, por lo que el conocimiento sobre la evolución natural y el tratamiento óptimo del adenocarcinoma cervical es limitado.

Los autores del estudio aquí presentado analizaron la eficacia y el riesgo de nuevas terapias en mujeres con adenocarcinoma cervical en estadios avanzados (IIIB-IVA).

El agregado de un quimioterápico puede provocar una radiosensibilización de las células tumorales, por citotoxicidad directa o por inhibición de la capacidad de reparación del daño inducido por la radiación. Diversos estudios demostraron la superioridad del uso de quimioterapia (QT) basada en cisplatino durante la radioterapia (RT) de la pelvis. Los estudios también indicaron que los beneficios no se limitan a las mujeres con casos operables, y que son mayores en los casos más avanzados (estadio FIGO IIIB). Sin embargo, pocos de estos trabajos incluyeron pacientes con adenocarcinoma cervical.

Cada vez hay más datos que indican que el adenocarcinoma cervical tiene peor pronóstico que el CCE. Los autores consideran que el adenocarcinoma avanzado requiere un tratamiento más agresivo. La combinación de QT y RT no es nueva, pero el uso de QT y la secuencia de RT y QT en forma secuencial, alternativa, concomitante o como consolidación, no está bien definida en el caso del adenocarcinoma cervical. Es importante señalar la diferencia entre la adición, en la que cada tratamiento ejerce sus propios efectos independientes, de la sinergia, en la que una modalidad modifica la respuesta a la otra. Un estudio de fase III del *Gynecologic Oncology Group* demostró que la combinación cisplatino-paclitaxel (TP) mejora las tasas de respuesta respecto del platino solo y también la supervivencia libre de progresión en pacientes con cáncer cervical recurrente o avanzado. Por otro lado, la combinación carboplatino-paclitaxel tiene mayor actividad en pacientes con adenocarcinomas. Los objetivos primarios de este estudio

fueron analizar la eficacia y toxicidad de este nuevo abordaje terapéutico (quimiorradiación concomitante [CCRT, por sus siglas en inglés] en casos de adenocarcinoma cervical avanzado; los secundarios incluyeron la evaluación de las tasas de supervivencia libre de recurrencia y la supervivencia global.

Entre 1998 y 2007 se seleccionaron 880 mujeres con diagnóstico histológico reciente de CCE o adenocarcinoma sin tratamiento previo, en estadios IIIB-IVA de la clasificación de la FIGO. Otros criterios de inclusión fueron: edad entre 18 y 70 años; ausencia de antecedentes de miocardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca, miocarditis o valvulopatía congénita o adquirida; ausencia de infección grave o no controlada u otra enfermedad sistémica; no estar bajo tratamiento concomitante con drogas experimentales; no estar embarazada o amamantando; no padecer enfermedades mentales y tener un puntaje de desempeño (*performance score*) entre 0 y 1.

Todas las pacientes fueron estadificadas por un ginecólogo. Si el examen no resultaba satisfactorio o había discrepancias, se repetía bajo anestesia general y se obtenía un tercer examen para lograr un consenso. Los estudios previos al tratamiento incluyeron hemograma completo, pruebas de función renal y hepática, radiografía de tórax, electrocardiograma (ECG) y un urograma intravenoso. Las tomografías computarizadas (TC) de abdomen y pelvis se consideraron exámenes de rutina. En caso de corresponder, se efectuaron pielografía intravenosa, cistoscopia y rectosigmoidoscopia.

Las participantes se distribuyeron aleatoriamente para recibir sólo CCRT (grupo 1) o CCRT y QT adyuvante (grupo 2).

La RT se aplicó mediante un acelerador lineal antes de aplicar el iridio intracavitario, en una dosis total 48-50 Gy, con 2 Gy 5 veces por semana durante 4 a 5 semanas consecutivas. La primera aplicación de iridio se hizo una vez completados 24 Gy de RT externa. El cisplatino se administró durante 5 semanas junto con la RT externa, dos horas antes. Se usó una dosis de 40 mg/m<sup>2</sup> a través de una vía intravenosa periférica, como se describe a continuación: 1 000 ml de solución salina normal en una hora seguidos del cisplatino diluido en 500 ml de solución salina normal en 30 minutos. En caso de toxicidad de grado 3 (salvo náuseas/vómitos) se suspendía el uso de cisplatino hasta que volviese a ser de un grado menor.

La QT neoadyuvante consistió en paclitaxel en dosis de 135 mg/m<sup>2</sup> diluidos en 500 ml de solución salina normal en una infusión intravenosa de tres horas en el día 1, seguido de 75 mg/m<sup>2</sup> de cisplatino administrado en cuatro horas en el día 2. Se indicaron hidratación y terapias antieméticas tradicionales. Después de la QT neoadyuvante, las pacientes fueron sometidas inmediatamente a la quimiorradiación concomitante, salvo aparición de toxicidad grave. La primera QT de consolidación con paclitaxel y cisplatino se administró una semana después de la RT. A los 21 días se repitió otro ciclo de consolidación. La QT se interrumpió en casos de toxicidad inaceptable o progresión de la enfermedad.

Los efectos tóxicos agudos y crónicos se evaluaron según los criterios del *Radiation Therapy Oncology Group* (RTOG); los efectos tóxicos de la QT adyuvante, según los de la Organización Mundial de la Salud (OMS). En todas las pacientes se investigó la supresión medular y los efectos gastrointestinales y dermatológicos. Se efectuó un hemograma completo antes de la RT externa y antes de cada sesión de RT intracavitaria. Durante las sesiones, se reiteraron semanalmente el hemograma completo, la determinación de electrolitos y las pruebas de función renal y hepática. El ECG se repitió antes de cada ciclo de QT.

Las participantes fueron evaluadas al menos semanalmente por el ginecólogo. La QT se interrumpió en caso de supresión medular o efectos gastrointestinales o dermatológicos graves.

La respuesta tumoral a la radiación y a la quimiorradiación se evaluó según los criterios de la OMS. La respuesta completa (RC) se definió por la desaparición de cualquier evidencia clínica y radiológica del tumor y un examen histopatológico (biopsia cervical) durante un mes después de completarse la RT. La respuesta parcial (RP) se definió por una reducción mayor del 50% del tamaño tumoral durante un mes después de completarse la RT. La enfermedad estable (EE) o falta de respuesta se definió por la ausencia de cambios o una reducción del tamaño tumoral menor del 50%. La progresión de la enfermedad se definió por la aparición de una nueva lesión durante el tratamiento o un aumento del tamaño tumoral mayor del 25%. La toxicidad se evaluó mediante los criterios de la OMS.

Una vez completado todo el plan terapéutico, las pacientes fueron evaluadas trimestralmente el primer año y semestralmente después. Las evaluaciones comprendieron examen físico y pélvico, tinción de Papanicolaou, hemograma, pruebas de función renal y hepática, radiografía de tórax y una TC de abdomen y pelvis cada seis meses durante los primeros tres años.

Entre junio de 1998 y junio de 2007 ingresaron 880 pacientes al estudio; 440 (grupo 1) recibieron sólo CCRT; comenzaron con RT externa de 2 Gy por día, 5 veces por semana y QT concomitante con cisplatino una vez por semana por cinco ciclos; la braquiterapia intracavitaria se administró en dosis de 6 Gy dos veces por semana. Las otras 440 pacientes (grupo 2) recibieron la CCRT y QT adyuvante de acuerdo con el protocolo descrito. La duración global del ciclo de RT fue de 56 días en el grupo 1 (54-68) y de 60 días en el grupo 2 (57-62). Sin embargo, las participantes del grupo 2 recibieron además un ciclo de QT neoadyuvante con cisplatino y paclitaxel y además dos ciclos más posradiación. No había diferencias entre ambos grupos en términos de estadio tumoral o niveles de hemoglobina. Las pacientes del grupo 2 eran significativamente más jóvenes que las del grupo 1. Sin embargo, la edad no resultó un factor pronóstico importante.

Se observó RC en 208 pacientes y RP en 232 de las tratadas sólo con quimiorradiación, frente a 312 y 128, respectivamente, entre las tratadas con quimiorradiación y QT adyuvante ( $p < 0.001$ ). La cantidad de RC aumentó a 328 en el primer grupo y a 378 en el segundo al mes de completarse la quimiorradiación concomitante ( $p < 0.001$ ). Incluso, 42 pacientes con RP en el grupo 2 pasaron a tener RC después de dos ciclos adicionales de QT posradiación.

En general, el tratamiento resultó bien tolerado y sencillo de administrar. No se detectaron muertes relacionadas con el tratamiento. Todos los efectos tóxicos agudos fueron leves a moderados. Los más frecuentes fueron los gastrointestinales y hematológicos. La leucopenia y la trombocitopenia fueron notablemente más frecuentes en el grupo 2. Hubo 146 pacientes del grupo 1 y 215 del grupo 2 que recibieron una transfusión de glóbulos rojos para mantener sus niveles de hemoglobina  $> 11$  g/dl ( $p < 0.05$ ). Se registraron seis casos de episodios febriles durante la RT intracavitaria en el grupo 1 y 55 en el grupo 2. Se indicaron antibióticos por sepsis en 19 pacientes del grupo 1 y en 21 del grupo 2. En general, estos episodios cedieron espontáneamente una vez completada la RT intracavitaria. Ninguna participante experimentó reacciones dermatológicas graves. En 16 pacientes del grupo 1 y en 18 del grupo 2 se produjo fibrosis subcutánea de la pared abdominal anterior. La duración global media del ciclo de RT fue de 56 días en el grupo 1 (54-58) y de 60 (57-62) en el grupo 2. No hubo retrasos atribuibles al tratamiento con cisplatino y paclitaxel. Se detectaron toxicidades tardías en 60 pacientes del grupo 1 (13.6%) y en 66 (15%) del grupo 2; las más frecuentes fueron lesiones de vejiga e intestino relacionadas con la RT. Todas las participantes que presentaron

hemorragia rectal después de la RT fueron sometidas a una rectosigmoidoscopia. En algunas se hizo el diagnóstico clínico de proctitis y colitis por radiación; no se tomaron biopsias para evitar la formación de fístulas. En 13 pacientes del grupo 1 y en 11 del grupo 2 se detectó proctitis de grado 2 con hemorragias reiteradas; 13 pacientes del grupo 1 y 10 del grupo 2 requirieron transfusiones por anemia. Las hemorragias cedieron con tratamiento conservador (modificaciones dietéticas y corticoides locales). No hubo casos de fístulas. Se detectó hematuria en 31 pacientes del grupo 1 y en 33 del grupo 2; se efectuaron cistoscopias, y en todos los casos se demostró cistitis por radiación. No se tomaron biopsias.

El período medio de seguimiento fue de 60 meses (9-120). No se perdió ninguna participante durante el seguimiento antes de la recurrencia o el fallecimiento. Al final del seguimiento, 226 (60.4%) pacientes del grupo 1 y 314 (71.4%) del grupo 2 presentaron recurrencias; 175 enfermas del grupo 1 y 113 del grupo 2 fallecieron por la recurrencia de la enfermedad. Las tasas de control regional a 5 años observadas en ambos grupos fueron de 74.7% y 62.9%, respectivamente ( $p < 0.05$ ). Se identificaron 104 fracasos diferidos en el grupo 1 y 63 en el grupo 2 ( $p < 0.005$ ), y recurrencia central en 110 y 63, respectivamente ( $p < 0.005$ ).

El tratamiento de las mujeres con adenocarcinoma cervical avanzado es un desafío y se asocia con peores resultados que el CCE. A pesar de los resultados alentadores recientes con la quimiorradiación concomitante basada en cisplatino, el fracaso pélvico con componentes sistémicos o sin ellos es un problema frecuente. Todo esto señala la necesidad de encontrar nuevos tratamientos sistémicos para mejorar la supervivencia en esta enfermedad. Si bien presenta muchas similitudes con el CCE y suele tratarse de forma semejante, difiere significativamente en términos de epidemiología, factores pronósticos y patrones de fracaso con el primer tratamiento.

En el estudio presentado se incorporó la QT al ciclo de quimiorradiación convencional de tres maneras: como neoadyuvante (antes), como consolidación (después) y concomitante (durante). Este sería el primer trabajo que evalúa esta nueva terapia en el adenocarcinoma cervical, quimiorradiación concomitante basada en cisplatino con un ciclo de QT neoadyuvante con cisplatino y paclitaxel y dos ciclos de consolidación con los mismos fármacos. Los efectos colaterales de la QT neoadyuvante fueron leves y tolerables por todas las pacientes, y no retrasó el inicio de la RT. La respuesta local fue significativamente mejor en el grupo con quimiorradiación y QT neoadyuvante ( $p < 0.05$ ), especialmente en los casos de tumores de más de 4 cm. La modalidad de QT neoadyuvante seguida de quimiorradiación concomitante ya demostró buenos resultados en cánceres de cabeza y cuello, de esófago y carcinomas de pulmón.

La quimiorradiación concomitante podría mejorar la radiosensibilidad mediante citotoxicidad tumoral directa, sincronización celular tumoral e inhibición de la capacidad de reparación tumoral. La mayoría de las series ya demostraron la superioridad de cisplatino sobre hidroxiurea y 5-FU. Un problema con este último es la toxicidad agregada a la mucositis por radiación. La desventaja de la quimiorradiación es el posible retraso de la RT por supresión medular y efectos adversos locales. Si bien la leucopenia fue frecuente en este estudio, no retrasó la QT. Se sugiere que la duración total del tratamiento radiante se limite de 39 a 65 días (mediana 57) para aumentar la supervivencia global y el control de la enfermedad. En este caso, la duración media fue de 56 días en el grupo 1 y de 60 en el grupo 2. La quimiorradiación sólo tiene valor en presencia de un efecto diferencial significativo entre el tejido tumoral y los tejidos circundantes normales; en este caso no se detectaron reacciones locales exageradas a la radiación, y no hubo casos de enteritis o diarreas graves.

El objetivo de la QT adyuvante posterior a la quimiorradiación es eliminar las micrometástasis que pudieran no haber sido alcanzadas por el campo de radiación y consolidar los efectos locales de la quimioabradiación concomitante. La QT adyuvante es parte del tratamiento de diversos tumores sólidos como los de mama, colon y pulmón. En este estudio hubo 104 pacientes tratadas con quimiorradiación sola que presentaron fracaso terapéutico, frente a 63 de las tratadas además con la QT adyuvante ( $p < 0.05$ ). Por otro lado, 42 pacientes del grupo 2 con RP lograron RC después de dos ciclos adicionales de QT posradiación; esto no sucedió en el grupo 1. No existe un consenso sobre el tratamiento óptimo con QT adyuvante; un ciclo podría ser insuficiente para erradicar las micrometástasis y más de dos podrían no resultar tolerables después de la quimiorradiación concomitante.

También se observó una elevada tasa de supervivencia libre de enfermedad en las tratadas con quimiorradiación y QT adyuvante. Aunque el tratamiento no fue prolongado, la adhesión fue buena. Ninguna paciente abandonó el estudio. Si bien la toxicidad hematológica fue la más frecuente, todas las participantes se recuperaron rápidamente tras el tratamiento sintomático. Aunque el 49% de las pacientes del grupo 2 recibieron transfusiones de sangre, no se lograron en general los niveles de hemoglobina deseados, por encima de 11 g/dl; no obstante, esto no afectó la supervivencia, seguramente por la elevada eficacia del tratamiento. Hasta ahora no hay estudios que demostrasen mejoras en la supervivencia con la QT neoadyuvante en el cáncer cervical; algunos incluso demostraron ser desfavorables. En el aquí presentado, la quimiorradiación concomitante y la QT neoadyuvante y la QT adyuvante (con cisplatino y paclitaxel) lograron buenos resultados locales y en la supervivencia global en mujeres con adenocarcinoma avanzado, y posiblemente resulte eficaz en la eliminación de micrometástasis. Después de 5 años, las tasas de supervivencia libre de recurrencia y supervivencia global fueron de 71.4% y 74.3%, respectivamente. Los autores sostienen que el adenocarcinoma cervical debe tratarse lo más agresivamente posible mediante la combinación de RT y QT. Se requieren urgentemente más estudios que confirmen estos hallazgos, si bien falta definir la duración y los esquemas óptimos de aplicación de la QT.



+ Información adicional en

[www.siicsalud.com/dato/resiic.php/131943](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/131943)



+ Información adicional en [www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com):  
otros autores, especialidades en que se clasifican,  
conflictos de interés, etc.

# Autoevaluaciones de lectura

Por cada artículo extenso de *Trabajos Distinguidos* se formula una pregunta, con cuatro opciones de respuesta. La correcta, que surge de la lectura atenta del respectivo trabajo, se indica en el sector *Respuestas correctas*, acompañada de su correspondiente fundamento escrito por el especialista que elaboró la pregunta.

TD N°	Enunciado	Seleccione sus opciones
1	¿Qué circuitos neurales se modulan durante la adolescencia para dar lugar a los patrones adultos de cognición?	A) Los circuitos rubro-estriatales. B) La vía nigroestriada. C) Los circuitos límbico-corticales. D) Todas son correctas.
2	¿Cuál es el subtipo de carcinoma de cuello de útero asociado con el pronóstico más desfavorable?	A) El carcinoma de células escamosas. B) El carcinoma mixto. C) El adenocarcinoma. D) La evolución es similar en todos los casos.
3	¿Cuál de los siguientes enunciados es correcto en relación con la expresión de resistina en el cáncer de mama?	A) La mayor expresión de resistina se asocia con estadio tumoral más avanzado. B) La mayor expresión de resistina se asocia con menor supervivencia global. C) La mayor expresión de resistina se asocia con menor supervivencia libre de enfermedad. D) Todos los enunciados son correctos.
4	¿Cuál de las siguientes determinaciones en líquido amniótico predice mejor la presencia de infección o inflamación intrauterina?	A) Los niveles de glucosa. B) Los niveles de lactato deshidrogenasa. C) El recuento de glóbulos blancos. D) Todos estos parámetros se asocian con el mismo valor predictivo.
5	¿Cuál de las siguientes es una posible complicación del cerclaje cervical por vía transabdominal?	A) Lesión de la arteria uterina. B) Lesión de la vejiga. C) Lesión intestinal. D) Todas son correctas.
6	¿Cuál de las siguientes situaciones se asocia con mayor riesgo de transmisión vertical del papilomavirus humano?	A) El parto por vía vaginal. B) El parto por cesárea. C) Ambas se asocian con el mismo riesgo. D) Depende del serotipo del virus.

## Respuestas correctas

TD N°	Respuesta	Fundamento	Opción
1	Los circuitos límbico-corticales.	La adolescencia es el período de transición de la niñez a la edad adulta, que incluye cambios psicológicos, sociales y fisiológicos propios de cada individuo. Resulta característica de la adolescencia la modulación de los circuitos límbico-corticales que da lugar a los patrones adultos de cognición y al establecimiento de las conductas sociales.	C
2	El adenocarcinoma.	Los adenocarcinomas se asocian con evolución más desfavorable, respecto de los carcinomas de células escamosas y los tumores mixtos, independientemente del estadio.	C
3	Todos los enunciados son correctos.	La expresión de resistina podría ser un factor predictivo pronóstico y un marcador para la estratificación de la terapia hormonal.	D
4	Los niveles de glucosa.	La concentración de glucosa por debajo de 15 mg/dl se asocia con una buena sensibilidad diagnóstica.	A
5	Todas son correctas.	Todas las opciones mencionadas pueden ocurrir como complicación del cerclaje colocado por vía transabdominal, además de los problemas anestésicos.	D
6	El parto por vía vaginal.	En un estudio reciente, los riesgos relativos de infección fueron de 18% y 8% en los recién nacidos por vía vaginal y por cesárea, respectivamente.	A